



Parecer Técnico-Científico

***Azacitidina no tratamento de pacientes com
síndrome mielodisplásica de alto risco***

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: Azacitidina no tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

ÓRGÃO FINANCIADOR: ABHH.

AUTORES: Carolina Guilhaon¹, Lucas Fahham², Leticia Dias³, e Laura Murta⁴

REVISORES: Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso⁵, Silvia Maria Meira Magalhães⁶

¹ Farmacêutica, consultora de projetos na ORIGIN Health;

² Bach. matemática aplicada, consultor Health Economics na ORIGIN Health;

³ Farmacêutica, gerente de Health Economics na ORIGIN Health;

⁴ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health.

⁵ Professora associada de hematologia faculdade de medicina da Universidade de São Paulo (USP), coordenadora médica dos laboratórios de citogenética do HCFMUSP e Hospital Israelita Albert Einstein, membro do comitê científico em síndromes mielodisplásicas da ABHH.

⁶ Professora titular de hematologia da Universidade Federal do Ceará (UFC), diretora da ABHH e coordenadora do Comitê de Síndrome Mielodisplásicas da ABHH.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da ABHH.

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: A síndrome mielodisplásica é um conjunto heterogêneo de neoplasias que ocorre quando o processo de maturação de células produzidas na medula óssea é prejudicado fazendo com que essas células não amadureçam. De forma ampla, a síndrome mielodisplásica de alto risco e a leucemia mieloide aguda possuem manifestações clínicas de hemorragia, anemia e infecção. Atualmente o tratamento para pacientes com síndrome mielodisplásica, preconizado pelo Ministério da Saúde em 2016 e atualizado em 2022, inclui apenas pacientes com síndrome mielodisplásica de baixo risco. Sendo assim, os pacientes acometidos pela síndrome mielodisplásica de alto risco não possuem hoje um tratamento direcionado para a neoplasia, e ficam sujeitos a tratamentos com quimioterapia intensiva ou transplante de células-tronco alogênico, que muitas vezes não são recomendados ou possuem baixa eficácia em uma gama de pacientes já muito debilitados. Neste cenário, o paciente com síndrome mielodisplásica no Brasil apresenta uma necessidade médica não atendida e havendo indícios de que muitas vezes os pacientes acionam a judicialização para alcançar o tratamento. Sendo assim, o manejo da doença com azacitidina, um agente hipometilante, se faz uma alternativa viável para o manejo de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco no contexto do Sistema Único de Saúde.

Título/pergunta: O uso de azacitidina é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

População-alvo: Pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

Tecnologia: Azacitidina.

Comparadores: Sem restrição de comparador.

Local de utilização da tecnologia: Ambiente ambulatorial.

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): O comitê do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, recomendou, em 2011, que para que a tecnologia fosse incorporada para pacientes que não são candidatos ao transplante de células-tronco alogênico, com síndrome mielodisplásica de risco intermediário-2 e alto de acordo com o IPSS ou leucemia mielomonocítica crônica com 10% a 29% de blastos na medula sem doença mieloproliferativa ou LMA com 20% a 30% de blastos e displasia multilinhagem, de acordo com a classificação da OMS. O *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia, recomendou em 2011 o uso de azacitidina para pacientes adultos que não são elegíveis ao transplante de células-tronco alogênico com síndrome mielodisplásica de risco intermediário-2 e alto, leucemia mielomonocítica crônica ou leucemia mieloide aguda.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até janeiro de 2023 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foi incluído um ensaio clínico randomizado (ECR), que comparou o tratamento com azacitidina a tratamentos convencionais, e outras seis análises adicionais deste ECR. Na avaliação de eficácia, foi possível observar que na análise primária do ECR o tratamento com azacitidina reduziu em 42% o risco de morte dos pacientes em comparação aos melhores cuidados de suporte e reduziu o risco de progressão para leucemia mieloide aguda em 59%. Quanto a resposta hematológica, o tratamento com azacitidina também foi capaz de ser

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

significativamente melhor do que os tratamentos convencionais, melhorando as taxas de respostas completa e parcial. Estes parâmetros foram também observados nas análises adicionais. Quanto a segurança, a azacitidina demonstrou consistência na tolerabilidade e desenvolvimento de eventos adversos ao longo do ECR incluído e suas análises posteriores.

Qualidade da evidência:

SG	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Resposta hematológica	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Tempo até progressão para LMA	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: Um modelo semi-markoviano foi desenvolvido com o objetivo de avaliar a custo-utilidade da azacitidina para o tratamento da síndrome mielodisplásica de alto risco, sob a perspectiva do SUS. A intervenção adotada foi a azacitidina tendo o melhor cuidado de suporte como comparador. O modelo avaliou os desfechos de anos de vida ajustados por qualidade e anos de vida. Assumiu-se um horizonte temporal de toda vida. Os dados de eficácia foram obtidos da literatura, enquanto os dados de custo vieram de fontes públicas disponíveis, bem como, de padrões de uso de recurso validados por especialistas. Os resultados do modelo sugerem que o tratamento com azacitidina trará maior custo com maior efetividade quando comparado ao melhor cuidado de suporte. É estimado que o tratamento traga um aumento de sobrevida de aproximadamente 2 anos ajustados por qualidade em relação ao seu comparador. A razão de custo-utilidade incremental manteve-se abaixo do limiar de três vezes o PIB per capita nacional, caracterizando-se, assim, como uma tecnologia custo-efetividade. Este resultado foi validado em análise de determinística e probabilística. A análise de impacto orçamentário teve um impacto incremental, acumulado em 5 anos, de aproximadamente R\$ 242 milhões, podem variar entre R\$ 134 e R\$ 357 milhões, de acordo com o cenário estabelecido.

Considerações finais: Em resumo, foi possível observar benefício clínico e econômico da azacitidina frente aos melhores cuidados de suporte normalmente utilizados no manejo de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da ABHH.

Sumário

Parecer Técnico-Científico	2
Resumo executivo	3
Sumário	5
Lista de siglas e abreviações.....	8
Lista de tabelas.....	10
Lista de figuras	12
1. Contexto	14
1.1 Objetivo do parecer	14
1.2 Identificação da proposta.....	14
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	14
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia.....	16
2.1 Visão geral da doença	16
2.2 Epidemiologia.....	17
2.3 Fisiopatologia e etiologia	17
2.4 Diagnóstico e classificação	18
2.5 Impacto da doença.....	24
2.6 Tratamento.....	25
2.7 Necessidades médicas não atendidas.....	28
3. Descrição da tecnologia proposta.....	30
3.1 Posologia e modo de administração.....	31
3.2 Mecanismo de ação	31
3.3 Informações de mercado	31
3.4 Posicionamento no mercado atual	32
3.5 Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)	32
4. Descrição das tecnologias alternativas	33
5. Evidências científicas.....	34
5.1 Questão do Estudo	34
5.1.1 Intervenção	34
5.1.2 População	34

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

5.1.3	Comparação	34
5.2	Estratégia de busca	35
5.2.1	Fontes de dados	35
5.2.2	Vocabulário controlado	35
5.3	Crerários de seleção e exclusão dos artigos.....	39
5.4	Seleção e extração.....	40
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	40
5.4.2	Qualidade da evidência	41
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	41
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados	42
5.5.2	Análise da qualidade da evidência	82
5.5.3	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos	83
6.	Avaliação econômica.....	90
6.1	Objetivo	90
6.2	Métodos	91
6.2.1	População de interesse	91
6.2.2	Perspectiva	91
6.2.3	Intervenção e comparadores	91
6.2.4	Desfechos considerados.....	91
6.2.5	Estrutura do modelo	92
6.2.6	Horizonte temporal	93
6.2.7	Taxa de desconto	94
6.2.8	Parâmetros clínicos	94
6.2.9	Parâmetros de utilidade.....	98
6.2.10	Parâmetros de custo	99
6.2.11	Análise de sensibilidade	104
6.3	Resumo das principais características do modelo	105
6.4	Resultados	106
6.4.1	Cenário base.....	106
6.4.2	Análise de sensibilidade determinística	107
6.4.3	Análise de sensibilidade probabilística	108

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expreso da ABHH.

6.5	Limitações	110
7.	Impacto orçamentário.....	111
7.1	Objetivo	111
7.2	Métodos	111
7.2.1	Perspectiva	111
7.2.2	Intervenção e comparadores	111
7.2.3	Horizonte temporal	111
7.2.4	Definição de população de interesse	112
7.2.5	Participação de mercado.....	113
7.2.6	Definição do fluxo de pacientes ao longo dos anos	114
7.2.7	Custos	115
7.2.8	Análise de sensibilidade	116
7.3	Resumo das principais características do modelo	116
7.4	Resultados	117
7.4.1	Cenário base	117
7.4.2	Análise de cenários.....	118
8.	Considerações finais.....	120
9.	Referências bibliográficas	123
ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – AZACITIDINA		129
ANEXO 2. PREÇO - AZACITIDINA		130
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS		131
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS		132
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS		134
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE		135
ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE		136
ANEXO 8. MICROCUSTEIO - TRANSFUSÕES		158
ANEXO 9. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE		159

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
 sem o consentimento expresso da ABHH.

Lista de siglas e abreviações

AIC	<i>Akaike Information Criteria</i>
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AV	Anos de vida
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
BIC	<i>Bayesian Information Criteria</i>
BSC	Melhor cuidado de suporte
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EP	Erro padrão
FAB	<i>French–American–British</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
Hb	Hemoglobina
HR	<i>Hazard ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IECS	<i>Instituto de efectividad clínica e sanitária</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
IQR	Amplitude interquartil
ISPOR	<i>The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research</i>
IT	Independência de transfusão
ITT	Intenção de tratar
IWG	<i>International Working Group</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LMA	Leucemia mieloide aguda
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
RAEB	Anemia refratária com excesso de blastos

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

RAEB-t	Anemia refratária com excesso de blastos em transformação
RBC	Contagem de glóbulos vermelhos
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
SEER	<i>The Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SG	Sobrevida global
SUS	Sistema Único de Saúde
USD	Dólar americano

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da ABHH.

Lista de tabelas

Tabela 1. Classificação da síndrome mielodisplásica segundo a OMS.....	20
Tabela 2. Sistema IPSS-R para síndrome mielodisplásica.	21
Tabela 3. Informações sobre a regularidade sanitária.....	30
Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.	34
Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.	36
Tabela 6. Estratégias de busca.	38
Tabela 7. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	40
Tabela 8. Estudos incluídos para análise.....	42
Tabela 9. Comparação de SG e tempo de progressão para LMA entre os grupos de acordo com a pré-seleção do investigador.	48
Tabela 10. Resposta hematológica e melhora por grupo de tratamento e pré-seleção do investigador.....	48
Tabela 11. Mortes, descontinuações e toxicidade hematológica de grau 3 ou 4 por grupo de tratamento e pré-seleção do investigador.....	51
Tabela 12. Desfechos de segurança para pacientes que receberam azacitidina no ECR AZA-001.	58
Tabela 13. Duração mediana de EAs comuns com azacitidina no ECR AZA-001.	59
Tabela 14. EAs comuns com azacitidina por ciclo no ECR AZA-001.	59
Tabela 15. EAs (grau 3 a 4) de interesse em todos os ciclos.....	62
Tabela 16. EAs (Grau 3 a 4) de interesse por ciclo: azacitidina <i>versus</i> tratamentos convencionais e por pré-seleção do investigador.....	63
Tabela 17. Infecções (qualquer grau) de interesse por ciclo.	64
Tabela 18. Número de ciclos de azacitidina recebidos por pacientes que obtiveram resposta completa, resposta parcial ou melhora hematológica com azacitidina (n = 91).	66
Tabela 19. Tempo da primeira à melhor resposta em pacientes tratados com azacitidina.	68
Tabela 20. SG: análise multivariada de regressão de Cox com resposta como uma covariável variável no tempo.	70
Tabela 21. Análises de sensibilidade das melhores respostas de resposta completa ou parcial relatadas ou não pelo investigador <i>versus</i> ausência de respostas completa ou parcial.	71
Tabela 22. Estimativas de Kaplan-Meier de mediana de SG e SG em dois anos em pacientes que alcançaram uma resposta global e em pacientes com doença estável como melhor resposta.	73

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

Tabela 23. Disposição dos pacientes de acordo com os tratamentos pré-selecionados.....	78
Tabela 24. Resposta hematológica.	80
Tabela 25. Citopenias no <i>baseline</i> de grau 0 a 2 que progrediram para grau 3 ou 4 durante o tratamento.	81
Tabela 26. Classificação da qualidade da evidência.....	82
Tabela 27. Estudos incluídos para análise.....	83
Tabela 28. Estudos incluídos para análise (continuação).	87
Tabela 29. Parâmetro demográficos.....	94
Tabela 30. Sobrevida global: AIC e BIC.....	95
Tabela 31. Sobrevida global conforme estimado pela função de sobrevivência log-normal.	96
Tabela 32. Valores de utilidade por estado de saúde.....	98
Tabela 33. Custo de acompanhamento - BSC.	101
Tabela 34. Custo de acompanhamento - Azacitidina.....	102
Tabela 35. Custo mensal de transfusões (hemácias e plaquetas).	103
Tabela 36. Resumo das principais características do modelo.....	105
Tabela 37. Resultado da análise de custo-efetividade.....	106
Tabela 38. Projeção da população elegível para o período de 2024 a 2028.	113
Tabela 39. Participação de mercado estimada – Cenário base.	114
Tabela 40. Fluxo de pacientes - Cenário referência.	114
Tabela 41. Fluxo de pacientes - Cenário projetado.....	115
Tabela 42. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento.	116
Tabela 43. Cenários de participação de mercado de Siklos® (hidroxiureia) no SUS.....	116
Tabela 44. Resumo das principais características do modelo.....	117
Tabela 45. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário base (em R\$).....	117
Tabela 46. Impacto orçamentário – Cenário de menor participação de mercado.....	118
Tabela 47. Impacto orçamentário – Cenário de maior participação de mercado.	118

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da ABHH.

Lista de figuras

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico da síndrome mielodisplásica.....	23
Figura 2. Recomendações de cuidado para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco segundo o NCCN versão 1.2023.	27
Figura 3. Algoritmo de tratamento para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco segundo a ESMO.	28
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	41
Figura 5. SG de acordo com o tratamento.	45
Figura 6. SG estimada não ajustada para azacitidina <i>versus</i> LDara-C.	54
Figura 7. HR e IC 95% para SG por subtipo FAB e risco citogenético (o eixo horizontal tem uma escala logarítmica).	55
Figura 8. Variações médias (EP) a partir do <i>baseline</i> para (a) Hb, (b) plaquetas e (c) ANC.	56
Figura 9. SG para azacitidina e tratamentos convencionais.	61
Figura 10. Tempo até a primeira resposta (resposta completa, resposta parcial ou melhora hematológica) em pacientes que obtiveram uma resposta durante o tratamento com azacitidina.	66
Figura 11. Tempo para a melhor resposta após a primeira resposta em pacientes tratados com azacitidina.	67
Figura 12. Mediana de sobrevida em pacientes com resposta global (melhora hematológica, resposta parcial e resposta completa) em medidas de referência de (a) três meses (b) seis meses (c) e nove meses.....	73
Figura 13. Mediana de sobrevida de pacientes cuja melhor resposta foi doença estável aos (a) três meses, (b) seis meses e (c) nove meses.	75
Figura 14. Variação na resposta com a continuação do tratamento em pacientes com doença estável como melhor resposta.	76
Figura 15. Mediana de SG de pacientes com medula óssea hipocelular no <i>baseline</i>	79
Figura 16. Mediana de SG de pacientes com medula óssea não hipocelular no <i>baseline</i>	80
Figura 17. Representação esquemática da estrutura do modelo.....	93
Figura 18. Curvas de sobrevida global conforme utilizadas no modelo econômico.....	96
Figura 19. Preço da azacitidina conforme consulta ao Banco de Preços em Saúde.	99
Figura 20. Procedimento de quimioterapia pra LMA em 1ª linha.	103
Figura 21. Diagrama de tornado – Análise de sensibilidade determinística.....	107

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da ABHH.

Figura 22. Plano de custo-efetividade.....	108
Figura 23. Curva de aceitabilidade.....	109
Figura 24. Definição da população elegível para o ano de 2023.	112
Figura 25. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> . RoB2 Development Group, 2019.....	133

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
 sem o consentimento expresso da ABHH.

Contexto

1.1 Objetivo do parecer

Azacitidina está sendo proposto para a seguinte indicação:

Síndrome mielodisplásica:

Tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de azacitidina no tratamento da síndrome mielodisplásica de alto risco.

1.2 Identificação da proposta

☒ Incorporação

☐ Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

As síndromes mielodisplásicas são consideradas condições raras e ocorrem principalmente em pacientes mais idosos, com incidência estimada de 4,1 a 4,6 novos casos/100.000 pessoas/ano com idade mediana ao diagnóstico de 70 anos, segundo estudo publicado nos Estados Unidos que coletou dados de 2003 a 2008. (1)

De forma ampla, a síndrome mielodisplásica de alto risco e a leucemia mieloide aguda (LMA) são um grupo de neoplasias hematológicas heterogêneas com manifestações clínicas de hemorragia, anemia e infecção. (2) Se caracterizam, portanto, por hematopoiese ineficaz, levando a citopenias sanguíneas. (3) É importante destacar que a síndrome mielodisplásica de alto risco é um distúrbio agressivo com rápida progressão para LMA - que ocorre de um quarto

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da ABHH.

a um terço dos casos, apresenta mau prognóstico apesar do tratamento com quimioterapia intensiva, não permitindo um aumento significativo na sobrevida do paciente. (3–5)

Atualmente o tratamento para pacientes com síndrome mielodisplásica, preconizado pelo Ministério da Saúde em 2016 e atualizado em 2022, inclui apenas pacientes com síndrome mielodisplásica de baixo risco. (6,7) Sendo assim, os pacientes acometidos pela síndrome mielodisplásica de alto risco não possuem hoje um tratamento direcionado para a neoplasia, e ficam sujeitos a tratamentos com quimioterapia intensiva ou transplante de células-tronco alogênico, que muitas vezes não são recomendados ou possuem baixa eficácia em pacientes já muito debilitados. (8–10)

Por esse motivo, no contexto brasileiro, os pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco recorrem constantemente à judicialização do tratamento. (11) Já à nível internacional, o uso de azacitidina é amplamente preconizado por *guidelines* para o manejo desses pacientes. (9,10)

Sendo assim, o objetivo deste dossiê é fornecer dados sobre eficácia e segurança para incorporação de azacitidina, sob a perspectiva do SUS no tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da ABHH.

Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

1.1 Visão geral da doença

A síndrome mielodisplásica é um conjunto heterogêneo de neoplasias que ocorre quando o processo de maturação de células produzidas na medula óssea é prejudicado fazendo com que essas células não amadureçam. (12) A doença se desenvolve quando as células sanguíneas morrem na medula óssea ou logo após entrarem na corrente sanguínea. Ao longo do curso da neoplasia, há mais células imaturas e defeituosas do que viáveis, levando a problemas como fadiga causada por uma contagem hemácias (RBC) saudáveis diminuída (anemia), infecções causadas por ausência de glóbulos brancos saudáveis (leucopenia) e sangramentos devido às plaquetas não estarem desempenhando a coagulação normalmente (trombocitopenia), consistindo em um quadro clinicamente heterogêneo. (12)

É ainda uma neoplasia que afeta mais idosos (idade mediana ao diagnóstico de 70 anos), do sexo masculino, e que pode evoluir para LMA. (7,13,14) Pacientes que possuem suspeita de síndrome mielodisplásica são avaliados por um especialista na área de hematologia para serem submetidos à investigação diagnóstica, e o primeiro passo consiste em classificar o risco da doença através de um sistema internacional de escore prognóstico (*International Prognostic Scoring System* [IPSS]), o qual define quatro categorias de risco prognóstico: baixo, intermediário 1, intermediário 2 e alto risco, no qual a citogenética é determinante para classificação. Já a versão revisada do IPSS (IPSS-R) utiliza os mesmos parâmetros que o IPSS (risco citogenético, porcentagem de blastos na medula óssea e citopenias), mas utiliza uma estratificação de risco citogenético atualizada e considera a gravidade da(s) citopenia(s), separando as categorias em risco muito baixo, baixo, intermediário, alto e muito alto. (7) É importante ressaltar ainda que os pacientes nas categorias de IPSS de maior risco têm maior probabilidade de apresentar complicações de citopenias e progredir para LMA mais rapidamente a partir do diagnóstico. (15)

Além disso, a síndrome mielodisplásica pode ser subdividida em dois grupos, a primária e a secundária. A primeira não possui uma etiologia definida, sendo o envelhecimento associado ao risco de seu desenvolvimento, em crianças e pacientes mais jovens pode ser reconhecida

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da ABHH.

predisposição germinativa. Já a segunda é desenvolvida em decorrência de tratamentos quimioterápicos, principalmente com agentes alquilantes ou radioterápicos, geralmente alguns anos após a exposição; e possui caráter mais agressivo quando comparada a síndrome mielodisplásica primária. (14,16)

1.2 Epidemiologia

Conforme dados do *The Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), a taxa de incidência de síndrome mielodisplásica ajustada por idade variou de 4,1 a 4,6 novos casos por 100.000 habitantes por ano durante 2003 a 2008. (1)

Como a classificação das síndromes mielodisplásicas mudou ao longo do tempo, as taxas de LMA são muitas vezes consideradas como parâmetros epidemiológicos, uma vez que a síndrome mielodisplásica pode evoluir para LMA. (4,7,13,14) Nos Estados Unidos, por exemplo, as taxas de incidência anuais de LMA a partir de 2010 foram consistentemente superiores a 4,2 casos por 100.000 habitantes por ano. (4)

Segundo dados do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro foram registradas 7.648 internações por síndrome mielodisplásica de 2019 a 2021, atingindo uma média anual de 2.549. Foram também aferidos 42.994 procedimentos ambulatoriais, gerando uma média anual de 14.331. (7)

Dentre todos os casos de síndrome mielodisplásica, de 25% a 30% dos pacientes têm doença de alto risco. A doença pode progredir ainda para síndrome mielodisplásica de alto risco e LMA secundária em aproximadamente 30% dos casos. (17)

Os pacientes com síndrome mielodisplásica que não possuem indicação para transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) correspondem a 82,5%. (18)

1.3 Fisiopatologia e etiologia

A fisiopatologia da síndrome mielodisplásica é caracterizada por um processo composto por diferentes etapas envolvendo alterações citogenéticas e/ou mutações genéticas, anormalidades do microambiente da medula óssea, como, por exemplo, inflamação, e hipermetilação genética generalizada em estágios avançados. (19–21)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

Apenas 15% dos pacientes com síndrome mielodisplásica possuem uma etiologia conhecida da doença. Um terço dos pacientes pediátricos possuem uma predisposição hereditária para síndrome mielodisplásica, incluindo pacientes com síndrome de Down, anemia de Fanconi e neurofibromatose. De forma frequente a predisposição hereditária também deve ser avaliada na síndrome mielodisplásica que ocorre em adultos jovens ou famílias com outros casos de síndrome mielodisplásica, LMA ou anemia aplástica. Mutações pontuais de vários genes, incluindo *DDX41*, *GATA2*, *RUNX1*, *ANKRD26*, *ETV6* e genes do complexo da telomerase (*TERC*, *TERT*) têm sido encontradas em casos familiares. (22)

Ainda, fatores ambientais associados à síndrome mielodisplásica incluem exposição prévia à quimioterapia, especialmente agentes alquilantes e análogos de purina, radioterapia ou radiação ionizante e tabagismo. Fatores ocupacionais reconhecidos incluem substâncias como o benzeno e seus derivados, e mais casos de síndrome mielodisplásica são relatados entre trabalhadores agrícolas e industriais. Casos de 'síndrome mielodisplásica secundária', particularmente aqueles que ocorrem após quimioterapias, geralmente têm prognóstico ruim, incluindo achados citogenéticos complexos envolvendo os cromossomos 5 e/ou 7 e/ou 17p. (23–26)

1.4 Diagnóstico e classificação

Segundo as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), publicadas em 2016, o diagnóstico da síndrome mielodisplásica é baseado no exame de sangue e medula óssea, caracterizando citopenias sanguíneas com a medula óssea normalmente apresentando hiperplasticidade (com algumas vezes sendo também hipocelular) com displasia, com ou sem excesso de blastos. (27)

Os diagnósticos diferenciais de síndrome mielodisplásica incluem histórico de uso de medicamentos ou consumo de álcool ou outras drogas e exclusão de outras doenças, dentre elas, doenças autoimunes, insuficiência renal, doenças malignas, infecções crônicas, anemia aplástica e hemoglobinúria paroxística noturna. (28)

Em 1982, a síndrome mielodisplásica era classificada segundo a *French–American–British* (FAB), que descreveu cinco categorias dessa síndrome: (i) anemia refratária, (ii) anemia refratária com sideroblastos em anel, (iii) anemia refratária com excesso de blastos (RAEB), (iv) leucemia

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da ABHH.

mielomonocítica crônica e (v) RAEB 'em transformação' (RAEB-t). A classificação foi modificada em 1985 e é até hoje utilizada como guia para melhor entendimento da doença. (29)

Mais recentemente, a classificação da síndrome mielodisplásica passou a ser realizada de acordo com os critérios estabelecidos pela OMS (Tabela 1), publicados primeiramente em 2001 e atualizados em 2016, os quais associam a genética aos parâmetros clínicos, morfológicos e citoquímicos utilizados na classificação FAB, porém com diminuição do número de blastos de 30% para 20% causando o desaparecimento do subtipo RAEB-t. Essa classificação faz uso de prognóstico estabelecido pelo sistema internacional de pontuação de prognóstico IPSS ou pela sua versão revisada (IPSS-R; Tabela 2). (27,30,31) O prognóstico é baseado na porcentagem de blastos da medula, número e extensão das citopenias, e anormalidades citogenéticas, que são agrupadas no IPSS-R. (30,31)

Em síntese, 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 os pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco são aqueles classificados como IPSS intermediário-2 e alto ou IPSS-R intermediário acima de 3,5 pontos, alto e muito alto, correspondendo a 25% a 30% dos pacientes. (15,17)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

Tabela 1. Classificação da síndrome mielodisplásica segundo a OMS.

Nome	Linhagens displásicas	Citopenias ^a	Sideroblastos do anel como % de elementos eritroides da medula	Blastos na medula óssea e no sangue periférico	Citogenética por análise de cariótipo convencional
Síndrome mielodisplásica com displasia de linhagem única	1	1 ou 2	<15%/<5% ^b	Medula óssea <5%, sangue periférico <1%, sem bastões de Auer	Qualquer, a menos que preencha os critérios para síndrome mielodisplásica com del(5q) isolado
Síndrome mielodisplásica com displasia multilinhagem	2 ou 3	1 a 3	<15%/<5% ^b	Medula óssea <5%, sangue periférico <1%, sem bastões de Auer	Qualquer, a menos que preencha os critérios para síndrome mielodisplásica com del(5q) isolado
Síndrome mielodisplásica com sideroblastos em anel com displasia de linhagem única	1	1 ou 2	≥15%/≥5% ^b	Medula óssea <5%, sangue periférico <1%, sem bastões de Auer	Qualquer, a menos que preencha os critérios para síndrome mielodisplásica com del(5q) isolado
Síndrome mielodisplásica com sideroblastos em anel com displasia multilinhagem	2 ou 3	1 a 3	≥15%/≥5% ^b	Medula óssea <5%, sangue periférico <1%, sem bastões de Auer	Qualquer, a menos que preencha os critérios para síndrome mielodisplásica com del(5q) isolado
Síndrome mielodisplásica com del(5q) isolado	1 a 3	1 a 2	Nenhuma ou alguma	Medula óssea <5%, sangue periférico <1%, sem bastões de Auer	Del(5q) sozinho ou com uma anormalidade adicional exceto -7 ou del(7q)
Síndrome mielodisplásica com excesso de blastos-1	0 a 3	1 a 3	Nenhuma ou alguma	Medula óssea 5% a 9% ou sangue periférico 2% a 4%, sem bastões de Auer	Qualquer
Síndrome mielodisplásica com excesso de blastos-2	0 a 3	1 a 3	Nenhuma ou alguma	Medula óssea 10% a 19% ou sangue periférico 5% a 19% ou bastões de Auer	Qualquer

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

Síndrome mielodisplásica inclassificável com 1% de blastos	1 a 3	1 a 3	Nenhuma ou alguma	Medula óssea <5%, sangue periférico=1% ^c , sem bastões de Auer	Qualquer
Síndrome mielodisplásica inclassificável com displasia de linhagem única e pancitopenia	1	3	Nenhuma ou alguma	Medula óssea <5%, sangue periférico <1%, sem bastões de Auer	Qualquer
Síndrome mielodisplásica inclassificável com base na definição de anormalidade citogenética	0	1 a 3	<15% ^d	Medula óssea <5%, sangue periférico <1%, sem bastões de Auer	Anormalidade definidora de síndrome mielodisplásica
Citopenia refratária da infância	1 a 3	1 a 3	Nenhuma	Medula óssea <5%, sangue periférico <2%	Qualquer

Fonte: OMS, 2016. (27) ^a Citopenias definidas como hemoglobina <10 g/dl, contagem de plaquetas <100 x 10⁹/l e ANC <1,8 x 10⁹/l; raramente, a síndrome mielodisplásica pode apresentar anemia leve ou trombocitopenia acima desses níveis. Os monócitos do sangue periférico devem ser <1 x 10⁹/l. ^b Se a mutação *SF3B1* estiver presente. ^c Os blastos de 1% no sangue periférico devem ser registrados em pelo menos duas ocasiões separadas. ^d Casos com 15% de sideroblastos em anel apresentam displasia eritroide significativa e são classificados como síndrome mielodisplásica com sideroblastos em anel com displasia de linhagem única. OMS: Organização Mundial de Saúde; ANC: contagem absoluta de neutrófilos; del: deleção.

Tabela 2. Sistema IPSS-R para síndrome mielodisplásica.

	Pontos						
Característica prognóstica	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Categoria de risco citogenético	Muito bom		Bom		Intermediário	Ruim	Muito ruim
Blastos na medula óssea (%)	≤2		>2 a 5		5 a 10	>10	
Hb (g/dl)	≥10		8 a <10	<8			

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

Contagem de plaquetas (×10⁹/l)	≥100	50 a <100	<50
ANC (×10⁹/l)	≥0,8	<0,8	
Grupo de risco – IPSS-R	Pontuação	Mediana de SG (anos)	Tempo mediano de evolução de 25% para LMA (anos)
Muito baixo	≤1,5	8,8	Não alcançado
Baixo	>1,5 a 3	5,3	9,4
Intermediário	>3 a 4,5	3,0	2,5
Alto	>4,5 a 6	1,6	1,7
Muito alto	>6	0,8	0,7

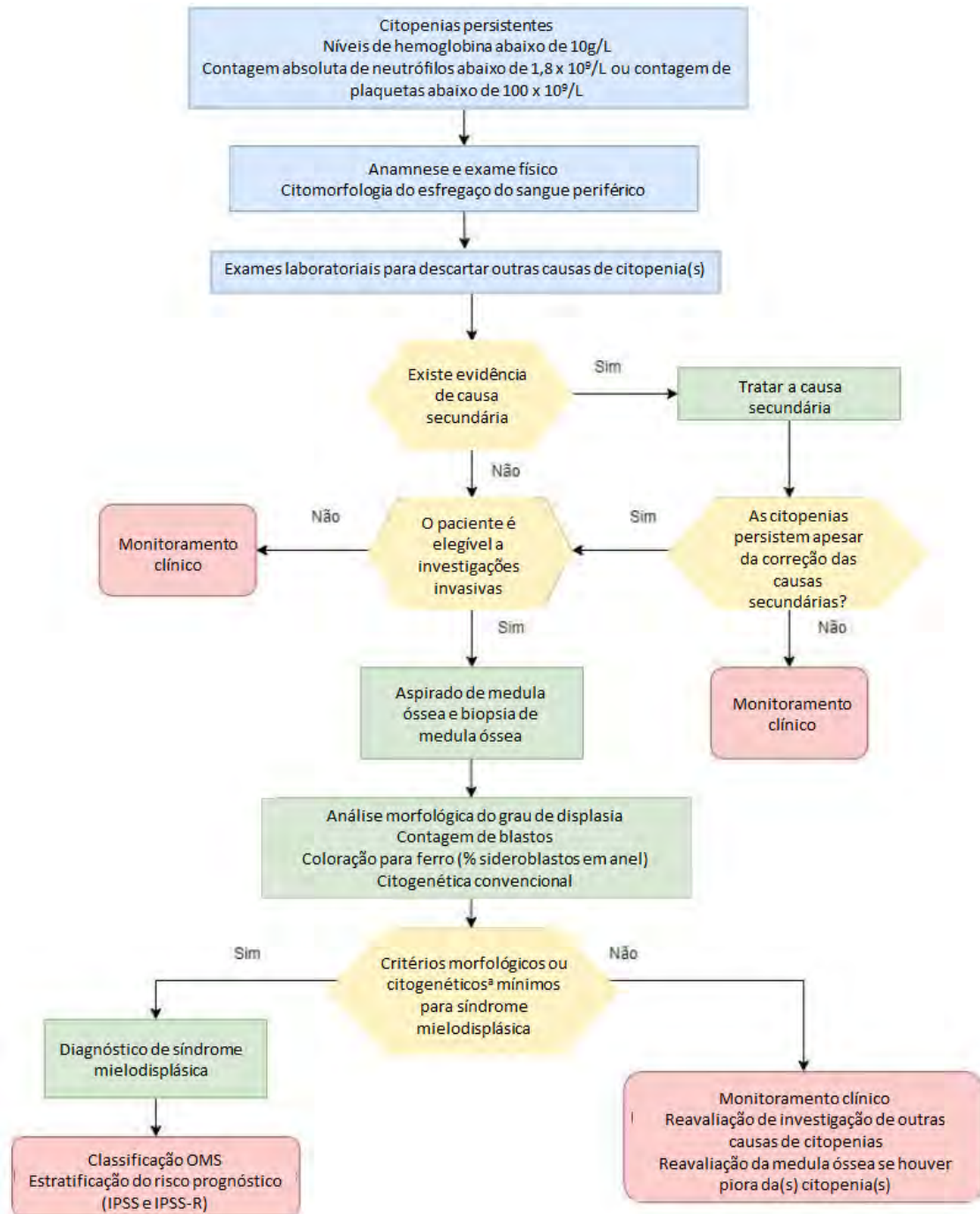
Fonte: Greenberg, 2012. (31) IPSS-R: *International Prognostic Scoring System* versão revisada; ANC: contagem absoluta de neutrófilos; Hb: hemoglobina.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
 sem o consentimento expresso da ABHH.

Ainda, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para síndrome mielodisplásica de baixo risco, publicado em 2016 e atualizado em 2022, propõe o algoritmo abaixo para o diagnóstico da doença (Figura 1).

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico da síndrome mielodisplásica.



Fonte: PCDT de síndrome mielodisplásica de baixo risco, 2022. (7) ^a Evidência presuntiva de síndrome mielodisplásica: -7 ou del(7q); -5 ou del(5q); i(17q) t(17p) ou del(17p); -13 ou del(13q); del(11q); del(12p) ou t(12p); del(9q); Idic(X)(q13); t(11;16)(q23;p13-3); t(3;21)(q26-2;q22-1); t(1;3)(p36-3;q21-2); t(2;11)(p21;q23-3); inv(3)(q21q26-2)/t(3;3)(q21;q23-3); t(6;9)(p23;q34-1). PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; OMS: Organização Mundial Da Saúde; IPSS: *International Prognostic Scoring System*; IPSS-R: *International Prognostic Scoring System* versão revisada.

Além disso, esse mesmo PCDT propõe que o diagnóstico diferencial seja realizado através de alguns exames complementares, tais como, (i) citometria de fluxo para hemoglobinúria paroxística noturna; (ii) cariótipo de sangue periférico para avaliação de quebras cromossômicas para anemia de Fanconi; (iii) análise mutacional na suspeita de falência medular de causa constitucional⁷; (iv) análise do *status* mutacional para o gene *JAK2* em pacientes com características mieloproliferativas ou trombocitose. Adicionalmente, o PCDT também considera a classificação da OMS para estratificar a doença. (7)

1.5 Impacto da doença

Os pacientes com síndrome mielodisplásica possuem significativo impacto na sua qualidade de vida, isto porque devido a anemia severa, ocasionada pela neoplasia a qual faz decair a RBC, o paciente apresenta fadiga em demasia. Ainda, a maior parte dos pacientes pode apresentar infecções devido ao baixo número de neutrófilos. (8)

Um estudo conduzido por Thomas *et al.*, 2012 (32), que envolveu 70 pacientes de diversas regiões dos Estados Unidos com síndrome mielodisplásica, corrobora com esses resultados. A neoplasia foi associada a uma diminuição substancial e sustentada na capacidade funcional dos pacientes. Além disso, a qualidade de vida foi prejudicada pelo trabalho despendido no manejo da doença. O impacto emocional foi observado como mais problemático que o impacto físico e as reações emocionais incluíram choque, raiva, depressão e ansiedade. (32)

Adicionalmente, a carga econômica associada à neoplasia é substancial e um artigo publicado em 2012 relatou que os custos médicos médios cumulativos do *Medicare* nos Estados Unidos, em três anos para pacientes com síndrome mielodisplásica foram de USD 49.156. Essa revisão retrospectiva dos dados do *Medicare* nos Estados Unidos, que coletou informações entre os anos 2003 e 2005, demonstrou ainda que os pacientes com síndrome mielodisplásica que necessitaram de transfusões (40% dos pacientes no estudo) apresentaram maior prevalência de

⁷ Portaria GM/MS nº 199, de 30 de Janeiro de 2014.

comorbidades, maior uso de serviços de internação e ambulatorial e, consequentemente, custos de saúde significativamente maiores. (33)

Além disso, a presença de certas características no *baseline*, complicações clínicas e necessidade de transfusões foram preditivas, em vários graus, de aumentos nos custos. Com ajuste para as características do *baseline* e complicações clínicas, os custos dos pacientes aumentaram 77% com dispneia, 71% com sepse, 51% com arritmia, 49% com bacteremia, 48% com transfusões, 43% com insuficiência cardíaca congestiva, 32% com história de doença cardíaca e 30% com pneumonia. É importante observar que, para pacientes que precisaram de transfusões, esse aumento de custo não incluiu os custos adicionais relacionados à administração de transfusões. Os pacientes que receberam transfusões também tiveram maior uso de serviços hospitalares e ambulatoriais e custos significativamente mais altos do *Medicare* (média de três anos de 88.824 USD *versus* 29.519 USD para pacientes que eram independentes de transfusão [IT]). (33)

A nível nacional, um artigo publicado em 2012 relatou que o custo do tratamento da síndrome mielodisplásica variou de 24.282 USD a 121.952 USD, de acordo com as características do paciente e do tratamento utilizado, sendo os pacientes com riscos mais elevados os responsáveis pelos maiores custos, assim como os tratamentos mais avançados. (34)

1.6 Tratamento

De uma forma geral, para o manejo de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco, o tratamento varia desde terapia sintomática para citopenias, especialmente transfusões, até transplante de células-tronco alogênico, único tratamento curativo, mas reservado apenas para aqueles pacientes que são elegíveis. (9,10)

Recomendações nacionais

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - 2016

Nas recomendações do PCDT, publicadas em 2016, e atualizadas em 2022, que englobam tratamentos para a síndrome mielodisplásica, são incluídos apenas pacientes com doença de baixo risco ou intermediário 1. Dessa forma, não é possível encontrar no documento uma

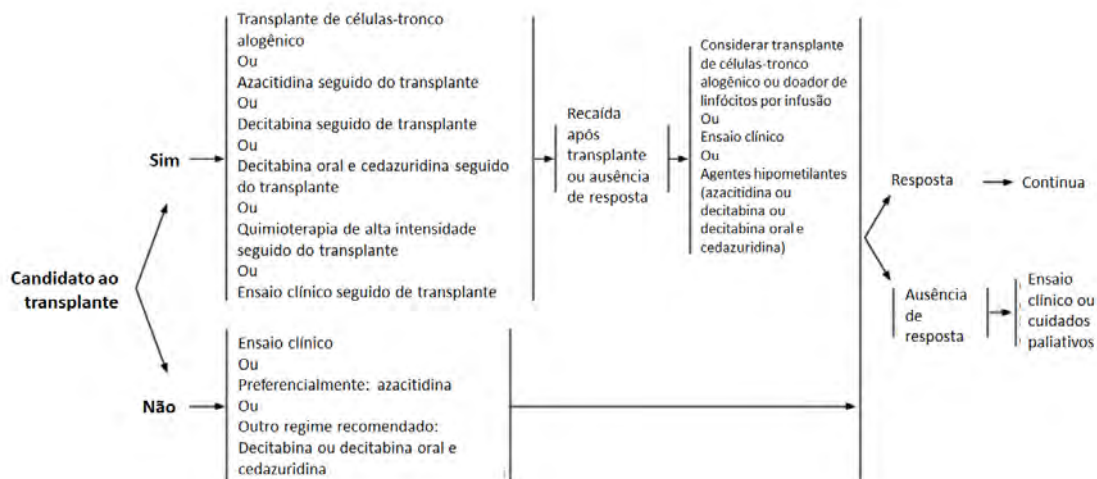
recomendação de tratamento que possa ser implementada no SUS para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco. (6,7)

Recomendações internacionais

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - 2023

De acordo com o *guideline* do NCCN, versão 1.2023, para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco, os pacientes iniciam o tratamento a partir da avaliação se serão ou não candidatos ao TCTH alogênico. Para aqueles pacientes que o transplante é uma possibilidade, pode-se fazer uso de azacitidina ou decitabina ou cedazuridina ou quimioterapia de alta intensidade ou ensaio clínico seguido do transplante. Para aqueles que não realizarão transplante, a azacitidina é o regime de escolha preferencial, ou pode-se usar decitabina ou cedazuridina ou a realização de um ensaio clínico (Figura 2). Tais terapias também são recomendadas para pacientes que realizaram TCTH e que apresentaram recidiva da doença. (9)

Figura 2. Recomendações de cuidado para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco segundo o NCCN versão 1.2023.

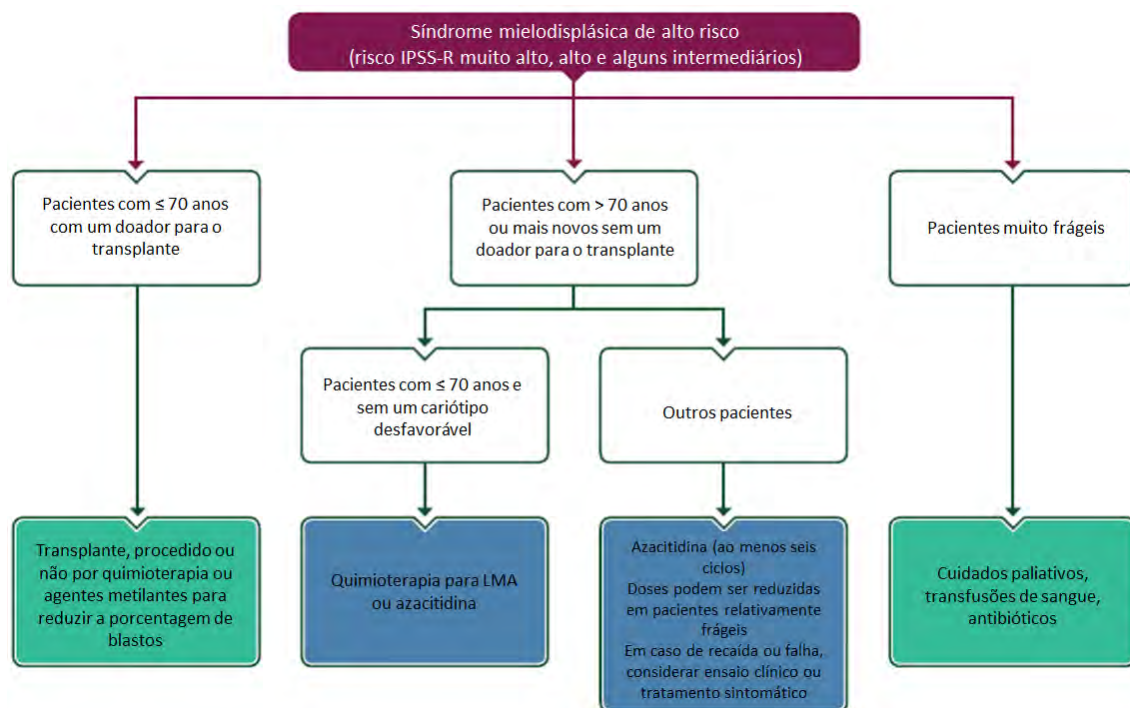


Fonte: NCCN, 2023. (9) NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*.

European Society for Medical Oncology (ESMO) - 2021

Segundo o *guideline* da ESMO, publicado em 2021, o tratamento recomendado para pacientes com síndrome mielodisplásica varia de acordo com a idade dos pacientes. Para aqueles com idade inferior a 70 anos, é recomendado o TCTH alogênico, procedido ou não de agentes quimioterápicos ou hipometilantes. Para pacientes com mais de 70 anos e sem um doador para realização do transplante, é recomendada a azacitidina por pelo menos seis ciclos, no caso de pacientes com idade igual ou inferior a 70 anos, e sem um cariótipo desfavorável, também é recomendado o uso de azacitidina ou quimioterapia para LMA (Figura 3). (10)

Figura 3. Algoritmo de tratamento para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco segundo a ESMO.



Fonte: ESMO, 2021. (10) ESMO: *European Society for Medical Oncology*; IPSS-R: *International Prognostic Scoring System* versão revisada; LMA: leucemia mieloide aguda.

1.7 Necessidades médicas não atendidas

A síndrome mielodisplásica de alto risco é uma neoplasia complexa e que acomete majoritariamente pacientes idosos, afetando de maneira contundente as suas vidas. (8,13,14) Este fato está relacionado à falta de informação associada a doença e sua evolução, à pouca oferta de tratamentos disponíveis. (3,4,35) Além disso, a síndrome mielodisplásica de alto risco tem um prognóstico ruim, com sobrevida média de 1,6 anos. (31)

Atualmente o tratamento curativo para os pacientes com síndrome mielodisplásica é o TCTH alogênico. Apesar disso, este é um procedimento reservado a pacientes mais jovens, sendo, portanto, subutilizado para pacientes mais idosos devido a comorbidades frequentes, maior risco percebido de mortalidade relacionada ao tratamento e mortalidade sem recaída, além da dificuldade de existir um doador compatível. (36,37) É importante destacar que a síndrome

mielodisplásica é mais comum em idosos, com idade mediana ao diagnóstico de 70 anos. (7,13,14) Por isso, o TCTH não é uma opção viável para muitos desses pacientes.

No contexto do SUS, não há uma terapia específica para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco, sendo apenas aqueles pacientes com síndrome mielodisplásica de baixo risco atendidos por um PCDT atualizado em 2022, conforme apontado anteriormente. Os pacientes de alto risco ficam, portanto, sujeitos ao manejo com quimioterapia, a qual mantém um prognóstico ruim, sendo a mediana de sobrevida global (SG) de até 8,5 meses. (5,6,38)

No cenário internacional, *guidelines* como NCCN e ESMO, publicados em 2023 e 2021, respectivamente, recomendam o uso de azacitidina para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco, elegíveis (em caso de recidiva no NCCN) ou não ao TCTH alogênico. (9,10)

No cenário de judicialização brasileiro, o NAT-JUS – plataforma criada com o objetivo de ser um banco de dados nacional para abrigar pareceres técnico-científicos e notas técnicas elaboradas com base em evidências científicas na área da saúde – há 23 notas técnicas que avaliaram o uso de azacitidina para o CID D46 (síndrome mielodisplásica), dos quais 16 foram favoráveis ao uso da tecnologia. (11)

Neste cenário, o paciente com síndrome mielodisplásica no Brasil apresenta uma necessidade médica não atendida e havendo indícios de que muitas vezes os pacientes acionam a judicialização para alcançar o tratamento. Sendo assim, o manejo da doença com azacitidina, um agente hipometilante, se faz uma alternativa viável para o manejo de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco no contexto do SUS.

Descrição da tecnologia proposta

A azacitidina possui registro concedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2016 (Tabela 3) (39) e é indicada para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica dos subtipos:

- RAEB, de acordo com a classificação FAB;
- LMA com 20 a 30% de blastos na medula óssea com displasia multilinhagem de acordo com a classificação OMS;
- Leucemia mielomonocítica crônica (classificação FAB modificada). (40)

Tabela 3. Informações sobre a regularidade sanitária.

Produto	Nº de registro	Data da publicação do registro	Validade do registro
Azacitidina	1514300440011	10/06/2019	06/2029

Fonte: ANVISA, 2022. (40)

A aprovação de azacitidina pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ocorreu primeiramente em 2004 para a indicação de pacientes adultos com síndrome mielodisplásica com os subtipos: (i) anemia refratária ou anemia refratária com sideroblastos em anel (se acompanhada de neutropenia ou trombocitopenia ou necessitando de transfusões); (ii) RAEB, (iii) RAEB-t e leucemia mielomonocítica crônica. (41)

Já a *European Medicines Agency* (EMA) aprovou o uso da azacitidina para pacientes com síndrome mielodisplásica não elegíveis ao transplante de células-tronco alogênico pela primeira vez em 2008, contando com os seguintes subtipos: (i) síndrome mielodisplásica de risco intermediário-2 e alto de acordo com o IPSS; (ii) leucemia mielomonocítica crônica com 10 a 29% de blastos na medula sem distúrbio mieloproliferativo; (iii) LMA com 20 a 30% de blastos e displasia multilinhagem, de acordo com a classificação da OMS; (iv) LMA com > 30% de blastos na medula de acordo com a classificação da OMS. (42)

1.8 Posologia e modo de administração

- Primeiro ciclo de tratamento

A dose inicial recomendada para o primeiro ciclo de tratamento, para todos os pacientes, independentemente dos valores laboratoriais hematológicos basais, é de 75 mg/m² por via subcutânea (SC) diariamente, durante sete dias. Os pacientes devem ser pré-medicados para náusea e vômitos. (40)

- Ciclos subsequentes de tratamento

Os ciclos podem ser repetidos a cada quatro semanas. A dose pode ser aumentada para 100 mg/m² se nenhum efeito benéfico for observado após dois ciclos de tratamento e se nenhuma toxicidade que não seja náusea e vômito ocorrer. É recomendado que os pacientes sejam tratados por um mínimo de quatro a seis ciclos. Porém, resposta completa ou parcial pode requerer mais que quatro ciclos de tratamento. O tratamento pode continuar desde que o paciente continue a se beneficiar. (40)

1.9 Mecanismo de ação

Acredita-se que a azacitidina exerça seus efeitos antineoplásicos por causar hipometilação do DNA e citotoxicidade direta em células hematopoiéticas anormais na medula óssea. A concentração de azacitidina requerida para inibição máxima da metilação do DNA *in vitro* não causa supressão de porte na síntese de DNA. A hipometilação pode restaurar a função normal a genes que sejam críticos para diferenciação e proliferação. Os efeitos citotóxicos da azacitidina causam a morte de células que se dividem rapidamente, incluindo células cancerígenas que não respondam aos mecanismos de controle de crescimento normal. As células não proliferativas são relativamente insensíveis a azacitidina. (40)

1.10 Informações de mercado

Segundo base de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) o pedido de patente sob o número PI 0912717-8 e título “COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE 5-AZACITIDINA” foi negado por falta de novidade da matéria pleiteada em 2017. (43)

De acordo com dados publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), o preço de fábrica sem imposto de azacitidina 100 mg pó liofilizado para suspensão injetável é de 1.814,77 BRL. (44)

1.11 Posicionamento no mercado atual

Segundo o *guideline* da NCCN, versão 1.2023, recomenda-se o uso de azacitidina para pacientes candidatos (no caso de recidiva) ou não ao TCTH alogênico que possuam síndrome mielodisplásica de alto risco. (9)

De forma semelhante, as recomendações da ESMO, publicadas em 2021, indicam que em pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco com > 70 anos ou mais novos, mas que não possuem um doador para o TCTH alogênico, seja administrada a azacitidina. (10)

1.12 Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

No que tange as agências de ATS, o comitê do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, recomendou, em 2011, que para que a tecnologia fosse incorporada para pacientes que não são candidatos ao TCTH, com síndrome mielodisplásica de risco intermediário-2 e alto de acordo com o IPSS ou leucemia mielomonocítica crônica com 10-29% de blastos na medula sem doença mieloproliferativa ou LMA com 20-30% de blastos e displasia multilinhagem, de acordo com a classificação da OMS. (45)

Também em 2011, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia, recomendou o uso de azacitidina para pacientes adultos que não são elegíveis ao TCTH com síndrome mielodisplásica de risco intermediário-2 e alto, leucemia mielomonocítica crônica ou LMA. (46)

Descrição das tecnologias alternativas

De forma geral, as tecnologias alternativas para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco são quimioterapias (exemplo: citarabina), outros agentes hipometilantes (exemplo: decitabina), o TCTH alogênico e melhor cuidado de suporte, conforme apontado por *guidelines* internacionais recentes. (9,10) Apesar de ser considerado um procedimento curativo, o TCTH alogênico, principalmente em pacientes mais velhos – que são a maior parte dos pacientes diagnosticados com síndrome mielodisplásica de alto risco, não é frequentemente utilizado. (36)

É importante destacar que no SUS não há um PCDT específico para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

Evidências científicas

1.13 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4).

Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco
I - Intervenção	Azacitidina
C - Comparação	Sem restrição de comparador
O - Desfechos	Avaliação clínica: eficácia (SG, tempo de progressão para LMA, resposta hematológica) e segurança
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

Fonte: elaboração própria. SG: sobrevida global; LMA: leucemia mieloide aguda.

Pergunta: O uso de azacitidina é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco?

1.13.1 Intervenção

Azacitidina.

1.13.2 População

Pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

1.13.3 Comparação

Sem restrição de comparador.

Apesar de haver um PCDT que aborda a síndrome mielodisplásica publicado desde 2016, e atualizado em 2022, tais documentos incluem apenas pacientes com doença de risco baixo ou intermediário 1. Assim, não há um tratamento específico para tais pacientes no SUS. (6,7)

1.14 Estratégia de busca

1.14.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs), que avaliaram o uso de azacitidina no tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco. As buscas eletrônicas foram realizadas até janeiro de 2023 nas bases de dados: *The Cochrane Library (Reviews)*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e Embase (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

1.14.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 5). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 6.

Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro ECR+RS
PUBMED	("Myelodysplastic Syndromes "[Mesh] OR "Myelodysplastic Syndromes" OR "Myelodysplastic Syndrome" OR "Syndrome, Myelodysplastic" OR "Syndromes, Myelodysplastic" OR "Dysmyelopoietic Syndromes" OR "Dysmyelopoietic Syndrome" OR "Syndrome, Dysmyelopoietic" OR "Syndromes, Dysmyelopoietic" OR "Hematopoietic Myelodysplasia" OR "Hematopoietic Myelodysplasias" OR "Myelodysplasia, Hematopoietic" OR "Myelodysplasias, Hematopoietic")	("Azacitidine"[Mesh] OR "Azacitidine" OR "5-Azacitidine" OR "5 Azacitidine" OR "Azacytidine" OR "Azacytidine" OR "Vidaza" OR "NSC-102816" OR "NSC 102816" OR "NSC102816")	((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))
LILACS	("Myelodysplastic Syndromes" OR "Dysmyelopoietic Syndrome" OR "Dysmyelopoietic Syndromes" OR "Hematopoietic Myelodysplasia" OR "Hematopoietic Myelodysplasias" OR "Myelodysplasia, Hematopoietic" OR "Myelodysplasias, Hematopoietic" OR "Myelodysplastic Syndrome" OR "Syndrome, Dysmyelopoietic" OR "Syndrome, Myelodysplastic" OR "Syndromes,	("Azacitidine" OR "5-Azacitidine" OR "5 Azacitidine" OR "Azacytidine" OR "Vidaza" OR "NSC-102816" OR "NSC 102816" OR "NSC102816" OR "Azacitidina")	-

Dysmyelopoietic" OR "Syndromes,
Myelodysplastic" OR "Síndromes Mielodisplásicas"
OR "Síndromes Mielodisplásicas")

CRD	(Myelodysplastic Syndromes)	(Azacitidine)	-
BIBLIOTECA COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees #2 "Myelodysplasia, Hematopoetic" OR "Hematopoetic Myelodysplasia" OR "Hematopoetic Myelodysplasias" OR "Myelodysplasias, Hematopoetic" OR "Syndromes, Dysmyelopoietic" OR "Syndrome, Myelodysplastic" OR "Dysmyelopoietic Syndrome" OR "Dysmyelopoietic Syndromes" OR "Myelodysplastic Syndrome" OR "Syndrome, Dysmyelopoietic" OR "Syndromes, Myelodysplastic" #3 #1 OR #2	#4 MeSH descriptor: [Azacitidine] explode all trees #5 "NSC 102816" OR "NSC-102816" OR "NSC102816" OR "5-Azacitidine" OR "5 Azacitidine" OR "Azacitidine" OR "Vidaza" #6 #4 OR #5	-
EMBASE	('myelodysplastic syndrome'/exp OR 'mds (myelodysplastic syndrome)' OR 'bone marrow dysplasia' OR 'dysmyelopoietic syndrome' OR 'high-risk mds' OR 'myelodysplasia' OR 'myelodysplastic disease' OR 'myelodysplastic disorder' OR 'myelodysplastic neoplasm' OR 'myelodysplastic syndrome' OR 'myelodysplastic syndromes' OR 'syndrome, myelodysplastic')	('azacitidine'/exp OR '1 beta d ribofuranosyl 5 azacytosine' OR '2 (beta dextro ribofuranosyl) 4 amino 1, 3, 5 triazin 2 one' OR '4 amino 1 (3, 4 dihydroxy 5 hydroxymethyltetrahydro 2 furanyl) 1h 1, 3, 5 triazin 2 one' OR '4 amino 1 (3, 4 dihydroxy 5 hydroxymethyltetrahydrofuran 2 yl) 1h 1, 3, 5 triazin 2 one' OR '4 amino 1 [3, 4 dihydroxy 5 (hydroxymethyl) 2 oxolanyl] 1, 3, 5 triazin 2 one' OR '4 amino 1 [3, 4 dihydroxy 5 (hydroxymethyl) oxolan 2 yl] 1, 3, 5 triazin 2 one' OR '4 amino 1 beta dextro ribofuranosyl s triazin 2 (1h) one' OR '4 amino 1 ribofuranosyl 1, 3, 5 triazin 2 (1h) one' OR '4 amino s triazin 2 one' OR '5 azacitidine' OR '5 azacyd' OR '5 azacytidin' OR '5 azacytidine' OR 'azacitidin' OR 'azacitidine' OR 'azacytidine' OR 'cc 486' OR 'cc486' OR 'ladakamycin' OR 'mylosar' OR 'ns 17' OR 'ns17' OR 'nsc 102816' OR 'nsc102816' OR 'onureg' OR 'u 18496' OR 'u18496' OR 'vidaza' OR 'wr 183027' OR 'wr183027')	('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')

CRD: Centre for Reviews and Dissemination; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; ECR: ensaio clínico randomizado; RS: revisão sistemática.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

Tabela 6. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

((("Myelodysplastic Syndromes"[Mesh] OR "Myelodysplastic Syndromes" OR "Myelodysplastic Syndrome" OR "Syndrome, Myelodysplastic" OR "Syndromes, Myelodysplastic" OR "Dysmyelopoietic Syndromes" OR "Dysmyelopoietic Syndrome" OR "Syndrome, Dysmyelopoietic" OR "Syndromes, Dysmyelopoietic" OR "Hematopoetic Myelodysplasia" OR "Hematopoetic Myelodysplasias" OR "Myelodysplasia, Hematopoetic" OR "Myelodysplasias, Hematopoetic")) AND (("Azacitidine"[Mesh] OR "Azacitidine" OR "5-Azacitidine" OR "5 Azacytidine" OR "Azacytidine" OR "Vidaza" OR "NSC-102816" OR "NSC 102816" OR "NSC102816")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultados: 1.007 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Myelodysplastic Syndromes" OR "Dysmyelopoietic Syndrome" OR "Dysmyelopoietic Syndromes" OR "Hematopoetic Myelodysplasia" OR "Hematopoetic Myelodysplasias" OR "Myelodysplasia, Hematopoetic" OR "Myelodysplasias, Hematopoetic" OR "Myelodysplastic Syndrome" OR "Syndrome, Dysmyelopoietic" OR "Syndrome, Myelodysplastic" OR "Syndromes, Dysmyelopoietic" OR "Syndromes, Myelodysplastic" OR "Síndromes Mielodisplásicos" OR "Síndromes Mielodisplásicas") AND ("Azacitidine" OR "5-Azacitidine" OR "5 Azacytidine" OR "Azacytidine" OR "Vidaza" OR "NSC-102816" OR "NSC 102816" OR "NSC102816" OR "Azacitidina"))

Resultados: 9 títulos.

CRD

▪ **BUSCA SIMPLES**

((Myelodysplastic Syndromes) AND (Azacitidine))

Resultados: 16 títulos.

COCHRANE

▪ **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees

#2 "Myelodysplasia, Hematopoetic" OR "Hematopoetic Myelodysplasia" OR "Hematopoetic Myelodysplasias" OR "Myelodysplasias, Hematopoetic" OR "Syndromes, Dysmyelopoietic" OR "Syndrome, Myelodysplastic" OR "Dysmyelopoietic Syndrome" OR "Dysmyelopoietic Syndromes" OR "Myelodysplastic Syndrome" OR "Syndrome, Dysmyelopoietic" OR "Syndromes, Myelodysplastic"

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Azacitidine] explode all trees
#5 "NSC 102816" OR "NSC-102816" OR "NSC102816" OR "5-Azacitidine" OR "5 Azacitidine" OR "Azacitidine" OR "Vidaza"
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
Resultados: 3 títulos (revisão completa).

EMBASE

▪ BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS

('myelodysplastic syndrome'/exp OR 'mds (myelodysplastic syndrome)' OR 'bone marrow dysplasia' OR 'dysmyelopoietic syndrome' OR 'high-risk mds' OR 'myelodysplasia' OR 'myelodysplastic disease' OR 'myelodysplastic disorder' OR 'myelodysplastic neoplasm' OR 'myelodysplastic syndrome' OR 'myelodysplastic syndromes' OR 'syndrome, myelodysplastic') AND ('azacitidine'/exp OR '1 beta d ribofuranosyl 5 azacytosine' OR '2 (beta dextro ribofuranosyl) 4 amino 1, 3, 5 triazin 2 one' OR '4 amino 1 (3, 4 dihydroxy 5 hydroxymethyltetrahydro 2 furanyl) 1h 1, 3, 5 triazin 2 one' OR '4 amino 1 (3, 4 dihydroxy 5 hydroxymethyltetrahydrofuran 2 yl) 1h 1, 3, 5 triazin 2 one' OR '4 amino 1 [3, 4 dihydroxy 5 (hydroxymethyl) 2 oxolanyl] 1, 3, 5 triazin 2 one' OR '4 amino 1 [3, 4 dihydroxy 5 (hydroxymethyl) oxolan 2 yl] 1, 3, 5 triazin 2 one' OR '4 amino 1 beta dextro ribofuranosyl s triazin 2 (1h) one' OR '4 amino 1 ribofuranosyl 1, 3, 5 triazin 2 (1h) one' OR '4 amino s triazin 2 one' OR '5 azacitidine' OR '5 azacyd' OR '5 azacytidin' OR '5 azacytidine' OR 'azacitidin' OR 'azacitidine' OR 'azacytidine' OR 'cc 486' OR 'cc486' OR 'ladakamycin' OR 'mylosar' OR 'ns 17' OR 'ns17' OR 'nsc 102816' OR 'nsc102816' OR 'onureg' OR 'u 18496' OR 'u18496' OR 'vidaza' OR 'wr 183027' OR 'wr183027') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')

Resultados: 566 títulos.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

1.15 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs de fase III;
- Incluindo pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco em uso de azacitidina;

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos, relatos ou séries de casos, os ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I ou fase II, estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

1.16 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados na seção 1.17.3. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

1.16.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (47), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 7).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

Tabela 7. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (48)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0 (RoB 2.0) (49)

Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (50)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i> (ROBINS-1) (51)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (52)
Estudos observacionais - coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (53)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

1.16.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (47), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

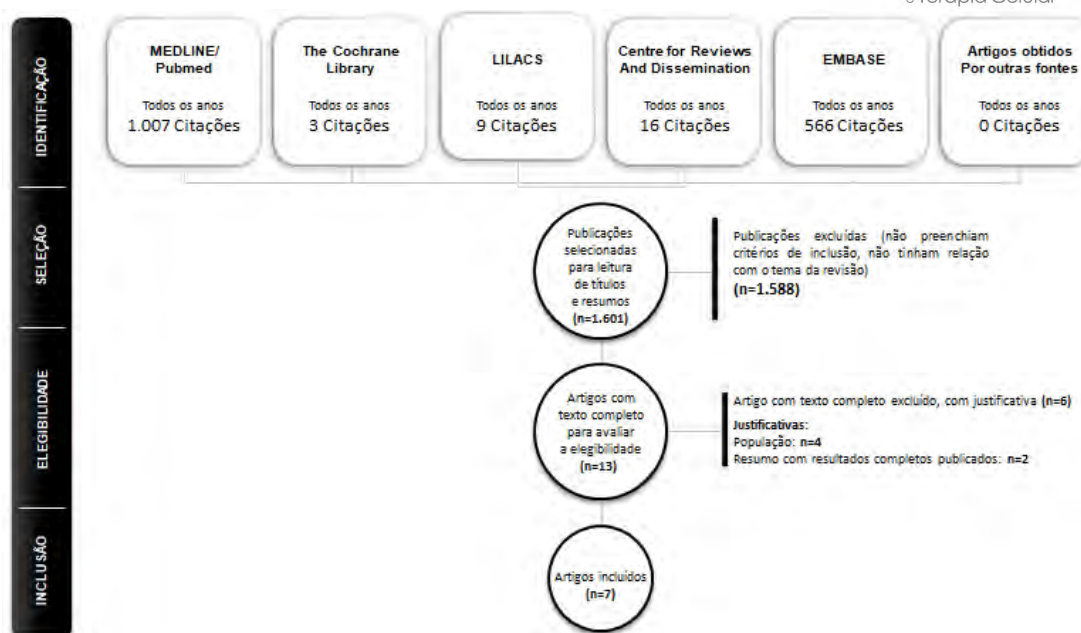
1.17 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 1.601 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 13 citações para leitura na íntegra. Destas, sete citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 4; Tabela 8).

O resumo das principais características e resultados estão demonstrados na Tabela 27 e Tabela 28.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.

Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 8. Estudos incluídos para análise.

	Autor	Publicação	Ano	Referência
1.	Fenaux <i>et al.</i>	<i>Lancet Oncology</i>	2009	(54)
2.	Fenaux <i>et al.</i>	<i>British Journal of Haematology</i>	2010	(55)
3.	Santini <i>et al.</i>	<i>European Journal of Haematology</i>	2010	(56)
4.	Seymour <i>et al.</i>	<i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i>	2010	(57)
5.	Silverman <i>et al.</i>	<i>Cancer</i>	2011	(58)
6.	Gore <i>et al.</i>	<i>Haematologica</i>	2013	(59)
7.	Seymour <i>et al.</i>	<i>British Journal of Haematology</i>	2014	(60)

1.17.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídos sete artigos que reportaram resultados referentes ao ECR de fase III, AZA-001. (54–60) Destes estudos, um artigo reportou a análise primária desse ECR (54), enquanto quatro

foram subanálises, um reportou uma análise de subgrupo e um foi conduzida de maneira *post-hoc*. (55–60)

AZA-001

Fenaux, 2009 – análise primária

Fenaux *et al.*, 2009 (54), conduziram um ECR de fase III, multicêntrico, aberto e de grupos paralelos para avaliar a eficácia e segurança da azacitidina em comparação a tratamentos convencionais em pacientes com síndrome mielodisplásica de risco mais alto (intermediário 2 e alto risco).

Os pacientes elegíveis eram adultos (≥ 18 anos), com síndrome mielodisplásica de alto risco (IPSS de risco intermediário-2 ou alto) e RAEB, RAEB-t, ou leucemia mielomonocítica crônica com pelo menos 10% de blastos na medula óssea e uma contagem de leucócitos inferior a 13×10^9 células/L. Os pacientes apresentavam *status* de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 2 e uma expectativa de vida estimada de pelo menos três meses. Pacientes com síndrome mielodisplásica relacionada à terapia, tratamento prévio com azacitidina ou transplante de células-tronco alogênico planejado foram excluídos.

Antes da randomização foi estipulado qual dos três tratamentos convencionais era mais apropriado para cada paciente, com julgamento clínico com base na idade, *status* ECOG e comorbidades, sendo eles: (i) melhor cuidado de suporte (incluindo transfusões de hemoderivados e antibióticos com fator estimulante de colônias de granulócitos para infecção neutropênica), (ii) baixa dose de citarabina (LDara-C) ou (iii) quimioterapia intensiva. Os pacientes foram então randomizados na proporção de 1:1 para receber azacitidina ou algum dos regimes de tratamento convencionais. Não foi permitido *crossover* e o uso de eritropoetina ou darbepoetina foi proibido. Os pacientes foram estratificados pelos investigadores de acordo com as classificações da FAB e do IPSS.

Todos os tratamentos foram continuados até a conclusão do estudo (12 meses após da inclusão do último paciente) ou descontinuação devido a recidiva, toxicidade inaceitável ou progressão da doença definida pelos critérios do *International Working Group* (IWG 2000) para síndrome mielodisplásica. A azacitidina foi administrada por via SC a 75 mg/m^2 por dia por sete dias a cada 28 dias (atrasado conforme necessário até a recuperação do hemograma), por pelo menos seis ciclos. Os regimes de tratamentos convencionais foram administrados da seguinte forma:

apenas os melhores cuidados de suporte (incluindo transfusões de produtos sanguíneos e antibióticos com fator estimulador de colônias de granulócitos para infecção neutropênica); LDara-C, 20 mg/m² por dia por via SC por 14 dias, a cada 28 dias (atrasado conforme necessário até a recuperação do hemograma) por pelo menos quatro ciclos; ou quimioterapia intensiva (indução com citarabina 100 a 200 mg/m² por dia por infusão intravenosa [IV] contínua por sete dias, mais três dias de daunorrubicina IV [45 a 60 mg/m² por dia], idarrubicina [9 a 12 mg/m² por dia], ou mitoxantrona [8 a 12 mg/m² por dia]). Os pacientes que alcançaram resposta completa ou parcial após a indução (definida pelos critérios do IWG para leucemia mieloide aguda) receberam um ou dois ciclos de consolidação com doses reduzidas dos medicamentos citotóxicos usados para indução, seguidos dos melhores cuidados de suporte. Todos os pacientes poderiam receber os melhores cuidados de suporte, conforme necessário. Após a descontinuação do tratamento, todos os pacientes foram acompanhados até o óbito ou a conclusão do estudo.

O desfecho primário foi a SG, analisada por comparação dos grupos de azacitidina e de tratamentos convencionais combinados. Uma análise de suporte da SG avaliou os efeitos potenciais de subgrupos predefinidos com base na idade; subtipo FAB, grupo de risco (intermediário-2 ou alto) e citopenias (graus 0 ou 1 e 2 ou 3); citogenética (boa, intermediária e ruim); anormalidade citogenética -7/del(7q), classificação da OMS; e lactato desidrogenase sérica. Outra análise de suporte da SG, com base na pré-seleção do investigador, comparou os subgrupos de azacitidina com os tratamentos individuais de tratamentos convencionais.

Os desfechos secundários de eficácia foram tempo de transformação para LMA, resposta hematológica e melhora avaliada com critérios IWG 2000 para síndrome mielodisplásica, independência de transfusões de hemácias por 56 dias consecutivos ou mais, número de infecções que demandaram uso de antimicrobianos por via IV e ocorrência de eventos adversos (EAs).

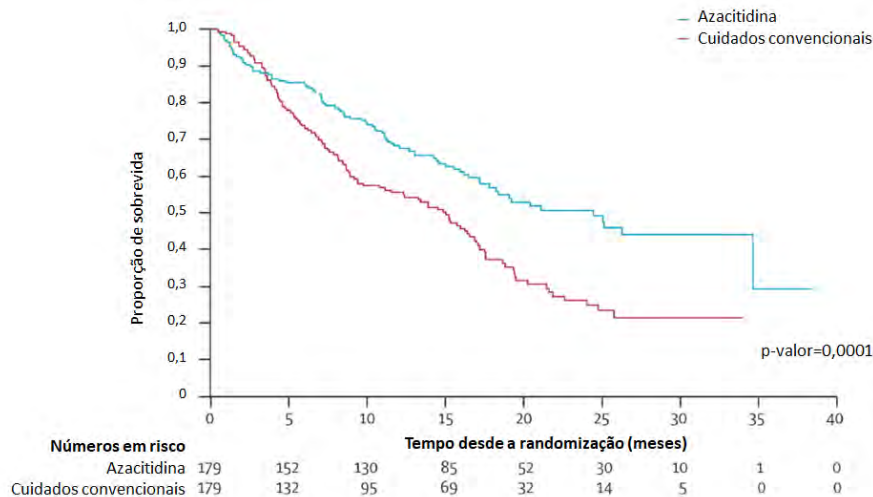
Ao todo 358 pacientes (população com intenção de tratar [ITT]) foram randomizados para receber azacitidina (n=179) ou regimes de tratamentos convencionais (n=179). Daqueles randomizados para tratamentos convencionais, 105 receberam melhores cuidados de suporte, 49 citarabina em baixa dose e 25 quimioterapia intensiva. As características no *baseline* foram equilibradas entre os grupos de azacitidina e tratamentos convencionais. Na população ITT, 46% e 48% dos pacientes apresentavam doença de alto risco segundo classificação IPSS nos grupos azacitidina e tratamento convencional, respectivamente.

Os subgrupos de pré-seleção do investigador mostraram alguns desequilíbrios tais como os pacientes selecionados para receber quimioterapia intensiva eram mais jovens e tinham melhor desempenho ECOG e doença de maior risco. De acordo com a classificação da OMS, 32% (n=113) dos pacientes preencheram os critérios para LMA (porcentagem de blastos medulares de 20% ou mais). Os seguintes desvios de protocolo foram relatados: (i) 18 pacientes com IPSS intermediário-1 foram incluídos após a revisão central (cinco no grupo azacitidina; 13 no grupo de tratamento convencional); (ii) os investigadores optaram pelo transplante alogênico em oito pacientes (quatro no grupo de azacitidina e quatro no grupo de tratamento convencional [dois em melhores cuidados de suporte; um em LDara-C e um em quimioterapia intensiva]) durante o seguimento. Ainda, quatro pacientes no grupo de azacitidina e 14 no grupo de tratamento convencional nunca receberam o medicamento do estudo, mas foram acompanhados quanto à SG e estão incluídos na análise ITT. Todos os pacientes com desvios de protocolo são incluídos na análise ITT.

No momento do último seguimento, 82 pacientes no grupo de azacitidina haviam morrido em comparação com 113 no grupo de tratamento convencional. Após mediana de seguimento de 21,1 meses (IQR: 15,1 a 26,9), a mediana de SG foi de 24,5 meses (IQR: 9,9 a não alcançada) no grupo azacitidina em comparação com 15 meses (IQR: 5,6 a 24,1) no grupo de tratamento convencional, uma diferença de 9,4 meses (p-valor=0,0001; Figura 5). O *hazard ratio* (HR) para SG foi de 0,58 (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,43 a 0,77), indicando um risco 42% menor de morte com o uso de azacitidina que com o comparador. As curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para os grupos de azacitidina e tratamento convencional se separaram permanentemente após cerca de três meses, quando 78% (n=140/179) dos pacientes que receberam azacitidina completaram três ciclos de tratamento (Figura 5). Em dois anos, as taxas de SG foram de 50,8% (IC 95%: 42,1 a 58,8) no grupo da azacitidina em comparação com 26,2% (IC 95%: 18,7 a 34,3) no grupo de tratamentos convencionais (p-valor<0,0001).

A análise de suporte de todos os subgrupos predefinidos de pacientes mostrou consistência do efeito da azacitidina na SG em comparação com os tratamentos convencionais.

Figura 5. SG de acordo com o tratamento.



Fonte: Fenaux, 2009. (54) SG: sobrevida global.

Semelhante à comparação primária de SG (azacitidina *versus* tratamentos convencionais), os resultados da análise de subgrupo de pré-seleção do investigador de SG mostraram diferenças significativas favorecendo a azacitidina em comparação aos melhores cuidados de suporte (p-valor=0,0045) e azacitidina e citarabina (p-valor=0,0006). A diferença na comparação entre azacitidina (n=17) e quimioterapia intensiva (n=25), porém, não foi significativa (p-valor=0,51; Tabela 9).

A mediana do tempo para a transformação em LMA foi de 17,8 meses (IQR: 8,6 a 36,8; IC 95%: 13,6 a 23,6) no grupo azacitidina em comparação com 11,5 meses (4,9 a não alcançada; IQR: 8,3 a 14,5) no grupo de tratamento convencional (HR: 0,50 [IC 95%: 0,35 a 0,70]; p-valor<0,0001). Os resultados do subgrupo de pré-seleção do investigador mostraram uma diferença significativa no tempo de transformação em LMA para azacitidina *versus* melhores cuidados de suporte. O tempo de progressão para LMA não diferiu significativamente nas comparações de azacitidina com citarabina em baixa dose ou quimioterapia intensiva (Tabela 9).

A proporção de pacientes com resposta completa e parcial foi significativamente maior no grupo azacitidina que no grupo tratamento convencional (Tabela 10). Na análise de pré-seleção do investigador, a proporção de pacientes com resposta completa com azacitidina foi significativamente maior que com os melhores cuidados de suporte ou com LDara-C, mas não maior do que com quimioterapia intensiva (Tabela 10). A proporção de pacientes com resposta

parcial com azacitidina foi maior que com os melhores cuidados de suporte, mas não que com os outros dois tratamentos.

O tempo para progressão da doença, recidiva após resposta completa ou parcial e morte foi significativamente maior no grupo de azacitidina (mediana de 14,1 meses [IQR: 4,2 a 27,6]) que no grupo de tratamento convencional (mediana de 8,8 meses [IQR: 3,8 a não alcançado]; p-valor=0,047). As proporções de melhoras em eritroides e plaquetas foram maiores no grupo de azacitidina do que no grupo de tratamento convencional (Tabela 10), mas não houve diferença significativa na frequência de melhora importante de neutrófilos entre os dois grupos de tratamento. A duração da resposta hematológica (resposta completa e parcial e qualquer melhora hematológica) foi significativamente maior no grupo azacitidina (mediana de 13,6 meses [IQR: 5,9 a 26,4; IC 95%: 10,1 a 16,3]) que no grupo de tratamentos convencionais (mediana de 5,2 meses [IQR: 2,9 a 12,2; IC 95%: 4,1 a 9,7]; p-valor=0,0002).

A duração mediana da resposta completa e parcial no grupo azacitidina foi de 3,2 meses (IQR: 2,2 a 4,4; IC 95%: 2,4 a 4,2) *versus* 3,0 meses (IQR: 2,1 a 4,0; IC 95%: 2,1 a 4,0; p-valor=0,48) no grupo de tratamentos convencionais. Ainda, 45% (n=50/111) pacientes (IC 95%: 35,6 a 54,8%) que eram dependentes de transfusões de hemácias no *baseline* no grupo tratado com azacitidina tornaram-se IT em comparação com 11,4% (n=13/114) (IC 95%: 6,2 a 8,7) no grupo de tratamentos convencionais (p-valor<0,0001).

Tabela 9. Comparação de SG e tempo de progressão para LMA entre os grupos de acordo com a pré-seleção do investigador.

	Melhor cuidado de suporte (n=222)				LDara-C (n=94)				Quimioterapia intensiva (n=42)			
	Azacitidina (n=117)	Melhor cuidado de suporte (n=105)	HR (IC 95%)	p-valor	Azacitidina (n=45)	LDara-C (n=49)	HR (IC 95%)	p-valor	Azacitidina (n=17)	Quimioterapia intensiva (n=25)	HR (IC 95%)	p-valor
SG (meses)	21,1 (10,5 a não alcançada)	11,5 (5,7 a não alcançada)	0,58 (0,40 a 0,85)	0,0045	24,5 (8,4 a 347)	15,3 (4,9 a 25,8)	0,36 (0,20 a 0,65)	0,0006	25,1 (10,0 a não alcançada)	15,7 (8,2 a 24,1)	0,76 (0,33 a 1,74)	0,51
Tempo de progressão para LMA (meses)	15,0 (8,8 a 27,6)	10,1 (3,9 a 19,8)	0,41 (0,27 a 0,63)	<0,0001	15,0 (7,3 a 25,5)	14,5 (4,9 a 192)	0,55 (0,28 a 1,11)	0,097	23,1 (6,4 a 25,4)	10,7 (4,6 a 15,4)	0,48 (0,16 a 1,45)	0,19

Fonte: Fenaux, 2019. (54) Dados estão expressos como mediana (IQR). SG: sobrevida global; LMA: leucemia mieloide aguda; LDara-C: baixas doses de citarabina; IQR: amplitude interquartil; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

Tabela 10. Resposta hematológica e melhora por grupo de tratamento e pré-seleção do investigador.

	Total ITT (n=358)			Melhor cuidado de suporte (n=222)			LDara-C (n=94)			Quimioterapia intensiva (n=42)		
	Azacitidina (n=179)	Tratamentos convencionais (n=179)	p-valor	Azacitidina (n=117)	Melhor cuidado de suporte (n=105)	p-valor	Azacitidina (n=45)	LDara-C (n=49)	p-valor	Azacitidina (n=17)	Quimioterapia intensiva (n=25)	p-valor
Resposta hematológica												
Qualquer resposta	51 (29)	21 (12)	0,0001	32 (27)	5 (5)	<0,0001	14 (31)	6 (12)	0,042	5 (29)	10 (40)	0,53
Resposta completa	30 (17)	14 (8)	0,015	14 (12)	1 (1)	0,0008	11 (24)	4 (8)	0,047	5 (29)	9 (36)	0,75

Resposta parcial	21 (12)	7 (4)	0,0094	18 (15)	4 (4)	0,0058	3 (7)	2 (4)	0,67	0	1 (4)	1,00
Doença estável	75 (42)	65 (36)	0,33	52 (44)	41 (39)	0,50	15 (33)	18 (37)	0,83	8 (47)	6 (24)	0,18

Melhora hematológica[†]

Qualquer melhora	87/177 (49)	51/178 (29)	<0,0001	57/115 (50)	32/105 (31)	0,0058	24/45 (53)	12/48 (25)	0,0061	6/17 (35)	7/25 (28)	0,74
Melhora importante eritroide	62/157 (40)	17/160 (11)	<0,0001	39/100 (39)	8/96 (8)	<0,0001	19/43 (44)	4/41 (10)	0,0005	4/14 (29)	5/23 (22)	0,70
Melhora importante de plaquetas	46/141 (33)	18/129 (14)	0,0003	27/89 (30)	8/78 (10)	0,0020	14/37 (38)	6/31 (19)	0,12	5/15 (33)	4/20 (20)	0,45
Melhora importante de neutrófilos	25/131 (19)	20/111 (18)	0,87	13/85 (15)	13/66 (20)	0,52	9/33 (27)	3/28 (11)	0,12	3/13 (23)	4/17 (24)	1,00

Fonte: Fenaux, 2009. (54) LDara-C: baixas doses de citarabina; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*. Os dados estão expressos como número (%) ou número com melhora/número com dados (%). Resposta e melhora hematológica com base nos critérios do *International Working Group* 2000 para síndrome mielodisplásica.

*p-valor do teste exato de Fisher para comparar pacientes com resposta entre o grupo azacitidina e o grupo combinado de tratamentos convencionais, ou dentro da pré-seleção do investigador, entre azacitidina e o tratamento convencional individual.

†A melhora hematológica pode incluir resposta completa e parcial.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

A taxa de infecções tratadas com antimicrobianos por via IV por paciente-ano no grupo de azacitidina foi de 0,60 (IC 95%: 0,49 a 0,73) em comparação com 0,92 (IC 95%: 0,74 a 1,13) no grupo de tratamento convencional (risco relativo [RR]: 0,6 [IC 95%: 0,49 a 0,87]; p-valor=0,0032). Houve uma interação significativa de tratamento por pré-seleção do investigador para a taxa de infecção (p-valor=0,0004). Na análise de pré-seleção do investigador, as taxas por paciente-ano foram semelhantes ao comparar azacitidina (0,66) e os melhores cuidados de suporte (0,61; RR: 1,09 [IC 95%: 0,74 a 1,65]; p-valor= 0,69), mas significativamente menor com azacitidina (0,44) em comparação com LDara-C (1,0; RR: 0,44 [IC 95%: 0,25 a 0,86]; p-valor=0,017) e com azacitidina (0,64) *versus* quimioterapia intensiva (2,3; RR: 0,28 [IC 95%: 0,13 a 0,60]; p-valor=0,0059).

Os EAs de grau 3/4 mais comuns foram citopenias no sangue periférico para todos os tratamentos (Tabela 11). Os EAs não hematológicos mais comuns relacionados ao tratamento incluíram reações no local da injeção com azacitidina e náuseas, vômitos, fadiga e diarreia com azacitidina, citarabina em baixa dose e quimioterapia intensiva. As descontinuações do tratamento antes da conclusão do estudo no grupo azacitidina em comparação com o grupo tratamento convencional foram principalmente relacionadas a EAs hematológicos (Tabela 11). A Tabela 11 demonstra as descontinuações devido a EAs hematológicos por pré-seleção do investigador. Durante os primeiros três meses de tratamento, as mortes ocorreram em 11% (n=20/179) pacientes no grupo de azacitidina e 9% (n=16/179) no grupo de tratamento convencional. Essas mortes foram atribuídas principalmente à doença subjacente (sepse ou sangramento), embora quatro mortes do grupo de azacitidina (dois de seps e dois de sangramento) e um no grupo de tratamento convencional (recebendo LDara-C, que evoluiu a óbito por isquemia cerebral) provavelmente estivessem relacionadas ao tratamento (Tabela 11).

Em conclusão, o tratamento com azacitidina prolongou significativamente a SG em pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco em relação ao tratamento convencional, além de demonstrar um perfil seguro.

Tabela 11. Mortes, descontinuações e toxicidade hematológica de grau 3 ou 4 por grupo de tratamento e pré-seleção do investigador.

	Total ITT (n=358)		Melhor cuidado de suporte (n=222)		LDara-C (n=94)		Quimioterapia intensiva (n=42)	
	Azacitidina (n=179)	Tratamentos convencionais (n=179)	Azacitidina (n=117)	Melhor cuidado de suporte (n=105)	Azacitidina (n=45)	LDara-C (n=49)	Azacitidina (n=17)	Quimioterapia intensiva (n=25)
Óbitos	82 (46)	113 (63)	53 (45)	66 (63)	20 (44)	31 (63)	9 (53)	16 (64)
Óbitos durante os primeiros três meses* de tratamento	20 (11)	16 (9)	13 (11)	9 (9)	5 (11)	7 (14)	2 (12)	0
População de segurança	175	165	114	102	45	44	16	19
Descontinuação antes da conclusão do estudo devido a EAs hematológicas†	8 (5)	4 (2)	3 (3)	2 (2)	4 (9)	2 (5)	1 (6)	0
Toxicidade de grau 3 e 4‡								
Neutropenia	159 (91)	126 (76)	104 (91)	70 (69)	40 (89)	39 (89)	15 (94)	17 (90)
Trombocitopenia	149 (85)	132 (80)	93 (82)	72 (71)	42 (93)	42 (96)	14 (88)	18 (95)
Anemia	100 (57)	112 (68)	62 (54)	67 (66)	29 (64)	34 (77)	9 (56)	11 (58)
Grau de 0 a 2 no <i>baseline</i> que progrediu de 3 a 4 durante o tratamento†								
Neutropenia	67/80 (84)	46/76 (61)	45/53 (85)	22/46 (48)	14/18 (78)	19/24 (79)	8/9 (89)	5/6 (83)
Trombocitopenia	72/97 (74)	68/94 (72)	49/69 (71)	29/54 (54)	17/20 (85)	29/30 (97)	6/8 (75)	10/10 (100)

Anemia	84/156 (54)	83/130 (64)	52/103 (51)	48/79 (61)	25/40 (63)	28/37 (76)	7/13 (54)	7/14 (50)
---------------	-------------	-------------	-------------	------------	------------	------------	-----------	-----------

Fonte: Fenaux, 2009. (54) Os dados são número (%) ou número/número com dados (%). *Três meses = 91 dias. †A conclusão do estudo foi definida como 12 meses após a randomização do último paciente. ‡ Toxicidade dos Critérios Comuns de Toxicidade do *National Cancer Institute* com base em dados laboratoriais.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

Fenaux, 2010 – subanálise *versus* pacientes tratados com LDara-C

Fenaux *et al.*, 2010 (55), conduziram uma subanálise do ECR AZA-001 (54), com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da azacitidina em comparação à LDara-C em pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

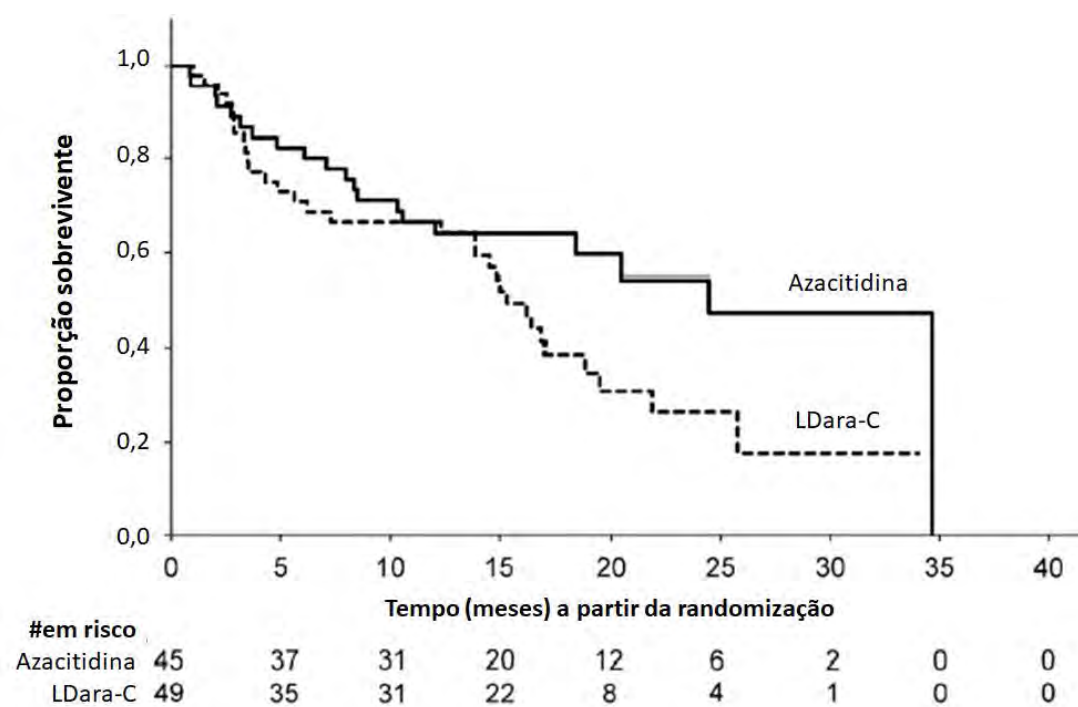
As avaliações e análises de eficácia foram feitas na população ITT no subgrupo de pacientes pré-selecionados para receber LDara-C e depois randomizados para azacitidina ou LDara-C. As análises de segurança incluíram todos os pacientes que receberam mais do que uma dose do medicamento do estudo e tiveram mais do que uma avaliação de segurança pós-dose. Os desfechos primários de eficácia analisados foram a mediana de SG e as proporções de pacientes vivos em dois anos. Análises exploratórias da SG avaliaram o efeito do tratamento em subgrupos predefinidos com base no subtipo FAB, risco citogenético do IPSS (bom, intermediário, ruim) e presença de -7/del(7q). Os desfechos secundários incluíram a duração de qualquer resposta hematológica: resposta completa, resposta parcial ou melhora hematológica. Outros desfechos secundários incluíram IT de RBC – sem transfusões de hemácias durante um período de 56 dias consecutivos; dias de internação por EAs; variações da hemoglobina (Hb) no *baseline*, ANC e níveis de plaquetas; e ocorrência de EAs.

Durante a pré-seleção da fase de tratamento do estudo AZA-001 (54), 94 pacientes foram pré-selecionados pelos investigadores para receber LDara-C, depois randomizados para azacitidina (n=45) ou LDara-C (n=49). As características do *baseline* foram bem equilibradas entre os grupos de tratamento. Cinco pacientes alocados para LDara-C não receberam o medicamento do estudo e foram incluídos nas análises de eficácia da população ITT, mas excluídos das análises de segurança. Dados citogenéticos estavam faltando para um paciente que recebeu azacitidina e um paciente de LDara-C. A azacitidina foi administrada por uma mediana de nove ciclos (amplitude: 1 a 27). A duração mediana do ciclo de azacitidina foi de 28 dias (amplitude: 22 a 189), com 52% dos pacientes recebendo azacitidina em ciclos de 28 dias e 87% permanecendo na dose de 75 mg/m² por dia sem reduções ao longo do estudo. LDara-C foi administrado por uma mediana de 4,5 ciclos (amplitude: 1 a 15). A duração mediana do ciclo foi de 35 dias (amplitude: 27 a 69), e 29% dos pacientes receberam LDara-C em ciclos de quatro semanas. O período mediano de tratamento foi de 13 meses (amplitude: 1 a 32) para azacitidina *versus* 5 meses (amplitude: 0 a 17) para LDara-C.

Conforme relatado anteriormente, a mediana de SG foi de 24,5 meses (IQR: 8,4 a 34,7) com azacitidina em comparação com 15,3 meses (IQR: 4,9 a 25,8) com LDara-C (p-valor=0,0006). (54)

Em dois anos, 54% e 27% dos pacientes que receberam azacitidina e LDara-C, respectivamente, permaneceram vivos (Figura 6).

Figura 6. SG estimada não ajustada para azacitidina *versus* LDara-C.

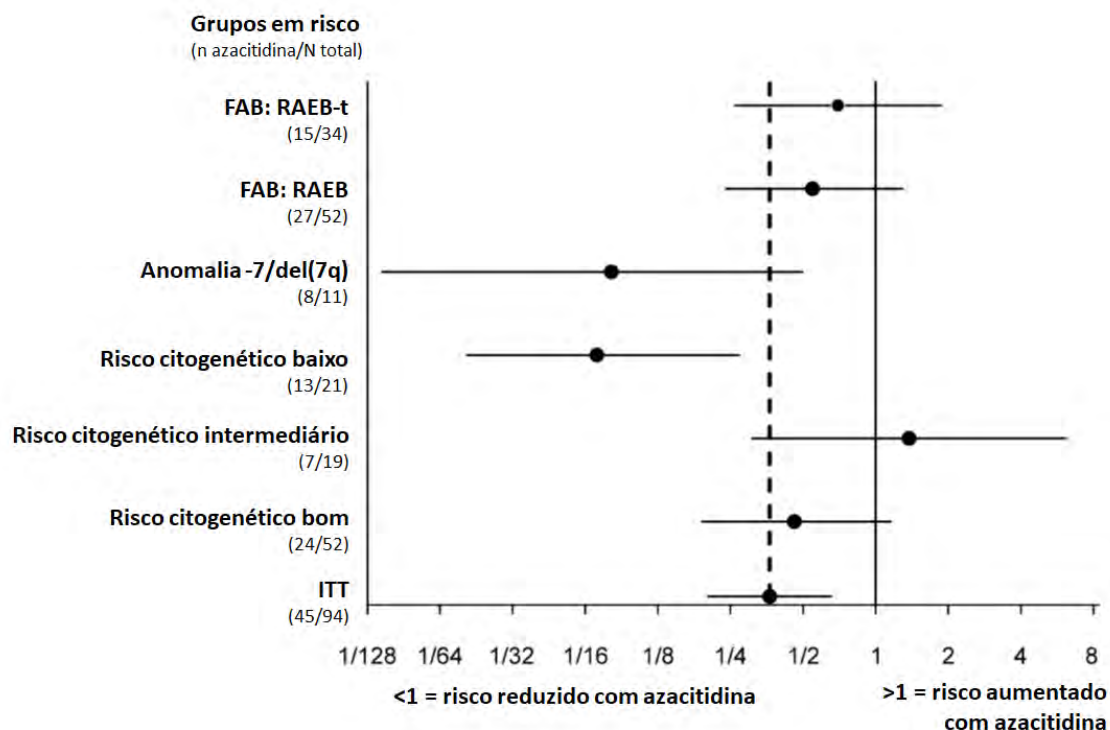


Fonte: Fenaux, 2010. (55) SG: sobrevida global; LDara-C: baixa dose de citarabina.

De acordo com o exposto na Figura 7, em pacientes com citogenética de risco bom, a mediana de SG não foi alcançada em 21,1 meses (IC 95%: 10,6 a não alcançada) no grupo azacitidina (n=24) *versus* 19,5 meses (IC 95% : 14,9 a não alcançada) no grupo LDara-C (n=28) (HR: 0,46 [IC 95%: 0,19 a 1,15]). A mediana de SG para pacientes com citogenética de risco intermediário foi de 20,5 meses (IC 95%: 7,1 a não alcançada) para o grupo azacitidina (n=7) *versus* 17,0 meses (IC 95%: 13,9 a 21,9) para o grupo LDara-C (n=12) (HR: 1,38 [IC 95%: 0,31 a 6,19]). Em pacientes com citogenética de risco baixo, a mediana de SG foi de 24,5 meses (IC 95%: 8,4 a 34,7) no grupo de azacitidina (n=13) em comparação com 2,9 meses (IC 95%: 2,5 a 4,9) no grupo LDara-C (n=8), (HR: 0,07 [IC 95%: 0,02 a 0,27]). Já para pacientes com -7 ou del7q, a mediana de SG com azacitidina (n=8) foi de 21,4 meses (IC 95%: 3,7 a 24,5) *versus* 3,5 meses (IC 95%: 2,9 a 4,9) para LDara-C (n=3), (HR: 0,08 [IC 95%: 0,01 a 0,50]). Em pacientes com RAEB (n=52), a mediana de SG

foi de 34,7 meses (IC 95%: 8,4 a 34,7) *versus* 15,0 meses (IC 95%: 7,3 a 21,9) com azacitidina (n=27) *versus* LDara-C (n=25), respectivamente, (HR: 0,32 [IC 95%: 0,14 a 0,74]). Em pacientes com RAEB-t (n=34), a mediana de SG foi de 21,4 meses (IC 95%: 10,6 a não alcançada) *versus* 16,4 meses (IC 95%: 14,5 a 25,8), respectivamente, com azacitidina (n=15) *versus* LDara-C (n=19; HR: 0,42 [IC 95%: 0,16 a 1,10]).

Figura 7. HR e IC 95% para SG por subtipo FAB e risco citogenético (o eixo horizontal tem uma escala logarítmica).



Fonte: Fenaux, 2010. (55) HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; FAB: *French-American-British*; RAEB: anemia refratária com excesso de blastos; RAEB-t: anemia refratária com excesso de blastos em transformação; ITT: intenção de tratar.

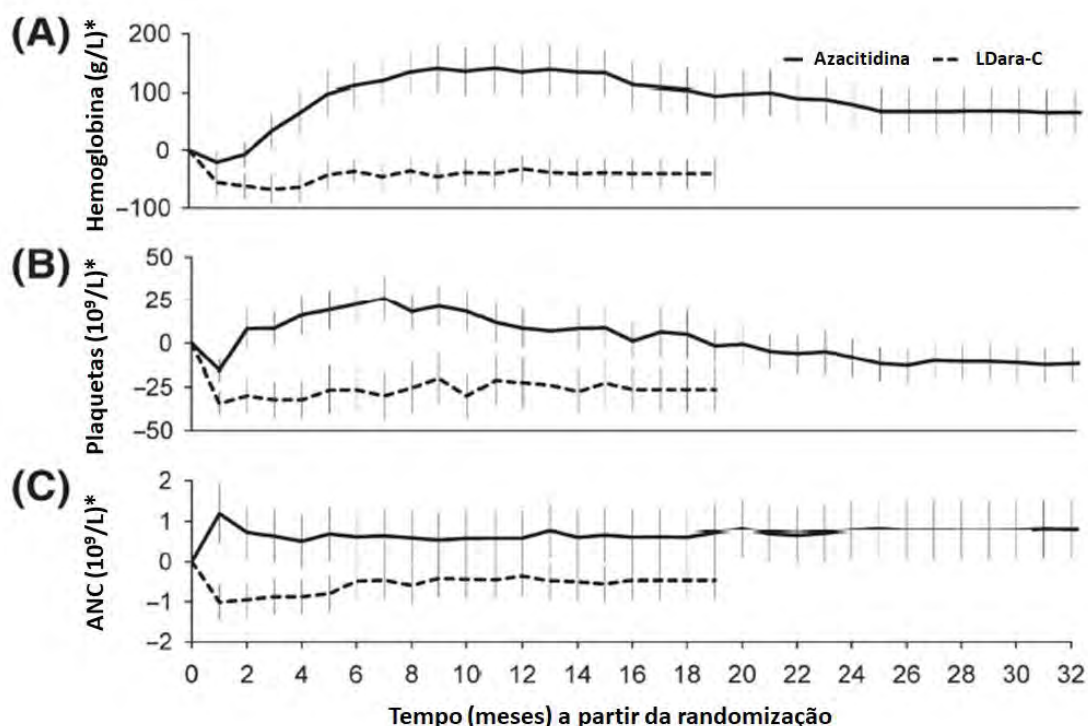
Análises posteriores das taxas de resposta hematológica demonstraram que a duração mediana de qualquer resposta hematológica (resposta completa, resposta parcial ou melhora hematológica) foi significativamente maior com azacitidina: 20,9 meses (IC 95%: 15,1 a não alcançada) *versus* 7,0 meses (IC 95%: 2,5 a não alcançada) com LDara-C (HR: 0,43 [IC 95%: 0,12 a 1,50]). Mais pacientes dependentes de transfusão de hemácias no *baseline* tornaram-se IT com azacitidina (14/31; 45,2%) *versus* LDara-C (4/30; 13,3%), *odds ratio* (OR): 5,4 (IC 95%: 1,5 a

19,0), e mais pacientes tratados com azacitidina que eram RBC IT no *baseline* permaneceram IT (13/14; 92,9% *versus* 9/19; 47,4% com LDara-C, OR: 14,4 [IC 95%: 1,6 a 133,6]). Poucos pacientes eram dependentes de transfusão de plaquetas no *baseline* e não houve diferença nas proporções desses pacientes que atingiram IT plaquetária. No entanto, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com azacitidina que eram IT para plaquetas no *baseline* (n=34, LDara-C n=37) retiveram plaquetas IT (88,2% *versus* 45,9%; OR: 8,8 [IC 95%: 2,6 a 30,1]).

Quanto aos desfechos de segurança, os pacientes tratados com LDara-C receberam mediana de ciclos menor, consequentemente, tiveram menos exposição ao medicamento do que os pacientes que receberam azacitidina. A descontinuação do tratamento devido a EAs foi observada com frequência semelhante nos dois grupos: 10% (n=5) nos pacientes tratados com LDara-C e 9% (n=4) com azacitidina. Neutropenia, trombocitopenia e anemia foram os EAs de grau 3 e 4 mais comuns que ocorreram em ambos os grupos. Neutropenia foi relatada em 89% (n=40) dos pacientes que receberam azacitidina e 89% (n=39) dos pacientes que receberam LDara-C, trombocitopenia em 93% (n=42) e 96% (n=42) e anemia em 64% (n=29) e 77% (n=34), respectivamente. As taxas desses eventos hematológicos por paciente-ano de exposição à azacitidina ou LDara-C foram 3,0 *versus* 4,7, respectivamente, para neutropenia (RR: 0,65 [IC 95%: 0,51 a 0,83]), 3,3 *versus* 5,1 para trombocitopenia (RR: 0,66 [IC 95%: 0,52 a 0,83]) e 1,6 *versus* 3,5 para anemia (RR: 0,46 [IC 95%: 0,33 a 0,62]).

As variações dos níveis médios de Hb, plaquetas e ANC são demonstradas na Figura 8. Outros EAs de grau 3 ou 4 comumente relatados incluíram pirexia, observada em 2% (n=1) dos paciente e 11% (n=5) dos pacientes no tratamento com azacitidina e LDara-C, respectivamente, com taxas por paciente-ano de 0,02 *versus* 0,24 (RR: 0,09 [IC 95%: 0,00 a 0,64]) e pneumonia, observada em 9% (n=4) e 11% (n=5) dos pacientes, com taxas por paciente-ano de 0,09 *versus* 0,20 (RR: 0,46 [IC 95%: 0,11 a 1,80]). A taxa de dias de hospitalização devido a um EA foi significativamente menor no grupo azacitidina em comparação com o grupo LDara-C: 18,4 *versus* 27,4 dias de hospital por paciente-ano de exposição, respectivamente (RR: 0,67 [IC 95%: 0,65 a 0,80]).

Figura 8. Variações médias (EP) a partir do *baseline* para (a) Hb, (b) plaquetas e (c) ANC.



Fonte: Fonte: Fenaux, 2010. (55) Hb: hemoglobina; EP: erro padrão; LDara-C: baixa dose de citarabina; ANC: contagem absoluta de neutrófilos.

Dessa forma, a comparação de azacitidina e LDara-C sugere que a vantagem de SG observada com azacitidina sobre LDara-C está presente tanto para a amostra total quanto em subgrupos de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco definidos pela classificação FAB e risco citogenético pela classificação IPSS, e mostra que a vantagem na SG resulta não apenas de taxas de resposta mais altas com azacitidina, mas também de respostas hematológicas de duração significativamente mais longa, com parâmetros de segurança significativamente melhores.

Santini, 2010 – subanálise de segurança

Santini *et al.*, 2010 (56), conduziram uma subanálise de dois ECRs de fase III multicêntricos, com o objetivo de avaliar a segurança e a tolerabilidade do tratamento com azacitidina em pacientes com síndrome mielodisplásica, de acordo com os EAs observados nos estudos.

Os ECRs incluídos nesta subanálise foram AZA-001 (54) e CALGB 9221 (61), mas para fins desta revisão apenas os resultados do ECR AZA-001 (54) serão reportados, visto que os pacientes incluídos no CALGB 9221 (61) não apresentavam apenas síndrome mielodisplásica de alto risco.

Como reportado anteriormente, os EAs foram classificados de acordo com os Critérios Comuns de Toxicidade do *National Cancer Institute*, versão 2.0.

Em pacientes nos quais a avaliação de segurança foi possível no ECR AZA-001 (n=175), os EAs mais comuns com azacitidina incluíram eventos hematológicos (citopenias) e não hematológicos relacionados à administração (reações no local da injeção locais e distúrbios gastrointestinais), conforme demonstrado na Tabela 12. A maioria dos EAs foi transitória e resolvidos durante o tratamento (>85%; Tabela 13). Além disso, as durações medianas de anemia, neutropenia e trombocitopenia variaram de 14 a 16 dias no ECR AZA-001 (Tabela 13).

Tabela 12. Desfechos de segurança para pacientes que receberam azacitidina no ECR AZA-001.

EA, % de pacientes	AZA 001 (n=175)	
	Qualquer grau	Grau
Pacientes com ao menos um EA ocorrendo em ≥ 20% dos pacientes no grupo de azacitidina no ECR AZA-001	97,7	80,0
Anemia	51,4	13,7
Neutropenia	65,7	61,1
Trombocitopenia	69,7	58,3
Constipação	50,3	1,1
Diarreia	21,7	0,6
Náusea	48,0	1,7
Vômitos	26,9	0
Fadiga	24,0	3,4
Eritema no local da injeção	42,9	0
Reação no local da injeção	29,1	0,6
Pirexia	30,3	4,6

Fonte: Santini, 2010. (56) ECR: ensaio clínico randomizado; EA: evento adverso.

Tabela 13. Duração mediana de EAs comuns com azacitidina no ECR AZA-001.

EA	AZA-001 (n=175)		
	Pacientes (%)	Eventos solucionados (%)	Duração mediana (dias)
Anemia	51,4	88,2	14
Neutropenia	65,7	88,3	16
Trombocitopenia	69,7	86,5	15
Constipação	50,3	91,9	8
Diarreia	21,7	95,8	3
Náusea	48,0	95,0	4
Vômitos	26,9	97,9	1
Fadiga	24,0	85,9	8
Eritema no local da injeção	42,9	97,0	12
Reação no local da injeção	29,1	97,9	12
Pirexia	30,3	91,9	5

Fonte: Santini, 2010. (56) ECR: ensaio clínico randomizado; EA: evento adverso.

Os EAs observados nos ciclos posteriores foram semelhantes, mas menos frequentes, que os dos ciclos iniciais de tratamento. Não houve toxicidade cumulativa. Com base na depuração estimada da creatinina sérica, a azacitidina não teve efeitos prejudiciais na função renal. De forma geral, a maioria dos EAs ocorreu durante os primeiros dois ciclos e tendeu a diminuir em frequência com os ciclos subsequentes (Tabela 14).

Tabela 14. EAs comuns com azacitidina por ciclo no ECR AZA-001.

Termo preferencial de classe órgão sistema	% de pacientes a cada ciclo				
	Ciclos 1 a 2 (n=175)	Ciclos 3 a 4 (n=147)	Ciclos 5 a 6 (n=130)	Ciclos 7 a 8 (n=107)	Ciclos 9 a 10 (n=89)

Anemia	32,6	18,4	13,8	11,2	13,5
Neutropenia	50,3	31,3	27,7	18,7	20,2
Trombocitopenia	54,3	29,9	25,4	19,6	21,3
Constipação	35,4	19,7	13,1	9,3	16,9
Diarreia	12,0	7,5	3,8	4,7	4,5
Náusea	36,0	19,0	11,5	14,0	11,2
Vômitos	17,7	10,9	5,4	7,5	5,6
Fadiga	12,6	9,5	3,1	5,6	3,4
Eritema no local da injeção	34,9	21,1	17,7	15,9	11,2
Reação no local da injeção	20,6	12,9	9,2	9,3	9,0
Pirexia	16,0	6,1	3,8	5,6	6,7

Fonte: Santini, 2010. (56) ECR: ensaio clínico randomizado; EA: evento adverso.

Ainda, no ECR AZA-001, 38,9% (n=68) dos pacientes descontinuaram o tratamento com azacitidina antes do final do estudo. O motivo mais comum foi a progressão da doença, que ocorreu em 13,1% (n=23) dos pacientes. Além disso, 10,3% (n=18) dos pacientes descontinuaram devido a um EA, dez dos quais foram considerados relacionados ao tratamento (neutropenia febril n=2, neutropenia n=1, infecção por *Clostridium difficile* n=1, hemorragia cerebral n=1, desenvolvimento de fibrose da medula óssea n=1, fibrose pulmonar n=1, insuficiência da medula óssea n=1, sepse n=1 e aspergilose broncopulmonar n=1).

Em conclusão, ao longo do tratamento foi possível observar que os EAs hematológicos e não hematológicos que se desenvolveram a partir do tratamento com azacitidina diminuíram em frequência ao longo dos ciclos, além de serem transientes.

Seymour, 2010 – análise de subgrupo em pacientes idosos

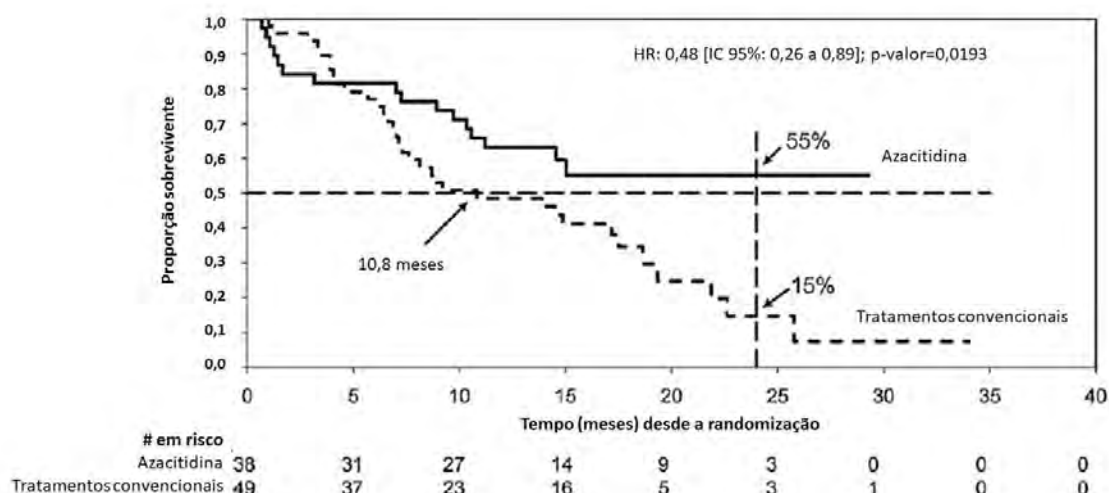
Seymour *et al.*, 2010 (57), realizaram uma análise de subgrupo do ECR AZA-100 (54), com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com azacitidina em pacientes idosos (≥ 75 anos) com síndrome mielodisplásica.

Esta análise de subgrupo comparou a azacitidina a regimes de tratamento convencionais e os desfechos de SG e tolerabilidade no subconjunto de 87 pacientes idosos (≥ 75 anos) com síndrome mielodisplásica de alto risco incluídos no ECR AZA-001. (54)

Os pacientes desta análise de subgrupo foram randomizados para azacitidina (n=38) ou tratamentos convencionais (n=49) e tinham mediana de idade de 78 e 77 anos, respectivamente.

O tratamento com azacitidina melhorou significativamente a SG quando em comparação a tratamentos convencionais, reduzindo o risco de morte em 52% (HR: 0,48 [IC 95%: 0,26 a 0,89]; p-valor= 0,0193; Figura 9). Ainda, aos dois anos, a proporção de pacientes ainda vivos foi significativamente maior no grupo azacitidina em comparação ao grupo de pacientes que recebeu tratamentos convencionais (55% *versus* 15%, respectivamente; p-valor< 0,001). No geral, 43% (10/23) dos pacientes com dependência de transfusão de RBC no *baseline* no grupo azacitidina atingiram RBC IT, *versus* 22% dos pacientes no grupo de tratamentos convencionais combinados (p-valor=0,14). Nos grupos azacitidina e tratamentos convencionais combinados, 58% *versus* 39%, respectivamente (p-valor=0,09) alcançaram melhora hematológica.

Figura 9. SG para azacitidina e tratamentos convencionais.



Fonte: Seymour, 2010. (57) SG: sobrevida global; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

A azacitidina foi geralmente bem tolerada em comparação aos tratamentos convencionais, que foi principalmente o melhor tratamento de suporte (67%). Anemia de grau 3 a 4, neutropenia e trombocitopenia com azacitidina *versus* tratamentos convencionais foram observados na seguinte proporção 13% *versus* 4%, 61% *versus* 17% e 50% *versus* 30%, respectivamente (Tabela 15). Na Tabela 16 é possível observar EAs de grau 3 a 4 de interesse por ciclo para azacitidina e tratamentos convencionais e para as coortes de pré-seleção. A frequência de EAs relatados pelos pacientes tratados com azacitidina diminuiu após os primeiros dois ciclos.

Tabela 15. EAs (grau 3 a 4) de interesse em todos os ciclos.

	Pré-seleção do investigador ^b					
	População de segurança ^a (n=85)		Melhor cuidado de suporte (n=59)		LDara-C (n=24)	
	Azacitidina (n=38)	Tratamentos convencionais (n=47)	Azacitidina (n=27)	Melhor cuidado de suporte (n=32)	Azacitidina (n=10)	LDara-C (n=14)
Pacientes com ≥ 1 EA emergente do tratamento	31 (82)	34 (72)	22 (82)	26 (81)	9 (90)	7 (50)

Anemia	5 (13)	2 (4)	4 (15)	1 (3)	1 (10)	1 (7)
Trombocitopenia	19 (50)	14 (30)	13 (48)	9 (28)	6 (60)	2 (29)
Neutropenia	23 (61)	8 (17)	15 (56)	4 (13)	8 (80)	3 (21)
Infecção	15 (39)	12 (26)	12 (44)	7 (22)	3 (30)	4 (29)
Diarreia	0	2 (4)	0	0	0	2 (14)
Pirexia	3 (8)	1 (2)	2 (7)	0	1 (10)	1 (7)
Fadiga	1 (3)	1 (2)	1 (4)	1 (3)	0	0

Fonte: Seymour, 2010. (57) EAs: eventos adversos; LDara-C: baixas doses de citarabina. ^a População de segurança: dois pacientes (um randomizado para melhor cuidado de suporte e um randomizado para quimioterapia intensiva) retiraram-se antes de receber tratamentos convencionais; ^b Apenas um paciente recebeu quimioterapia intensiva; este paciente está incluído na coorte de tratamentos convencionais, mas não é apresentado na comparação de pré-seleção.

Tabela 16. EAs (Grau 3 a 4) de interesse por ciclo: azacitidina *versus* tratamentos convencionais e por pré-seleção do investigador.

N (%)	Azacitidina			Tratamentos convencionais		
	Ciclo 1 a 2 (n=38)	Ciclo 3 a 4 (n=29)	Ciclo 5 a 6 (n=28)	Meses 1 a 2 (n=47)	Meses 3 a 4 (n=37)	Meses 5 a 6 (n=29)
Anemia	2 (5)	0	2 (7)	1 (2)	1 (3)	0
Neutropenia	15 (39)	8 (28)	7 (25)	6 (13)	3 (8)	2 (7)
Trombocitopenia	14 (37)	8 (28)	5 (18)	10 (21)	2 (5)	3 (10)
Fadiga	0	1 (3)	1 (3)	0	1 (3)	0
Pirexia	3 (8)	0	0	1 (2)	0	0
Pacientes pré-selecionados para melhor cuidado de suporte, n (%)						
n (%)	Azacitidina			Melhor cuidado de suporte		
	Ciclos 1 a 2 (n=27)	Ciclos 3 a 4 (n=21)	Ciclos 5 a 6 (n=20)	Meses 1 a 2 (n=32)	Meses 3 a 4 (n=27)	Meses 5 a 6 (n=22)
Anemia	2 (7)	0	1 (5)	0	1 (4)	0
Neutropenia	9 (33)	4 (19)	5 (25)	2 (6)	1 (4)	1 (5)
Trombocitopenia	10 (37)	6 (29)	4 (20)	5 (16)	1 (4)	2 (9)

Fadiga	0	1 (5)	1 (5)	0	1 (4)	0
Pirexia	2 (7)	0	0	0	0	0
Pacientes pré-selecionados para LDara-C, n (%)						
	Azacitidina			LDara-C		
n (%)	Ciclos 1 a 2 (n=10)	Ciclos 3 a 4 (n=7)	Ciclo 5 a 6 (n=7)	Ciclos 1 a 2 (n=14)	Ciclos 3 a 4 (n=9)	Ciclo 5 a 6 (n=7)
Anemia	0	0	1 (14)	1 (7)	0	0
Neutropenia	6 (60)	4 (57)	2 (29)	3 (21)	1 (11)	1 (14)
Trombocitopenia	4 (40)	2 (29)	1 (14)	4 (29)	1 (11)	1 (14)
Fadiga	0	0	0	0	0	0
Pirexia	1 (10)	0	0	1 (7)	0	0

Fonte: Seymour, 2010. (57) EAs: eventos adversos; LDara-C: baixas doses de citarabina.

Relativamente poucas infecções foram relatadas nestes pacientes e o número de infecções (qualquer grau) tendeu a diminuir após os primeiros dois ciclos (Tabela 17) de tratamento em ambos os grupos de tratamento.

Tabela 17. Infecções (qualquer grau) de interesse por ciclo.

	Azacitidina			Tratamentos convencionais		
N (%)	Ciclo 1 a 2 (n=38)	Ciclo 3 a 4 (n=29)	Ciclo 5 a 6 (n=28)	Ciclo^a 1 a 2 (n=47)	Ciclo 3 a 4 (n=37)	Ciclo 5 a 6 (n=29)
Bronquite	2 (5)	2 (7)	1 (4)	2 (4)	1 (3)	1 (3)
Infecção do trato respiratório superior	0	0	2 (7)	1 (2)	0	1 (3)
Pneumonia	1 (3)	0	0	5 (11)	1 (3)	1 (3)
Sepse	2 (5)	0	0	0	0	0
Infecção do trato	2 (5)	1 (3)	0	1 (2)	0	0

urinário

Fonte: Seymour, 2010. (57) EAs: eventos adversos ^a calculado em meses para os melhores cuidados de suporte.

Aos seis meses, a taxa de hospitalização devido a EAs foi de 3,07 por paciente-ano de exposição com azacitidina e 2,94 por paciente-ano com tratamentos convencionais [RR: 1,00 [IC 95%: 0,69 a 1,47]]. Hospitalizações devido a EAs ao longo do estudo no grupo azacitidina diminuíram para 2,40 por paciente-ano, enquanto a taxa no grupo de tratamentos convencionais permaneceu aproximadamente a mesma em 2,90 por paciente-ano [RR: 0,81 [IC 95%: 0,59 a 1,11]].

Adicionalmente, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes em EAs relacionados ao tratamento com azacitidina entre pacientes com idade ≥ 75 anos e pacientes com idade < 75 anos.

Dessa forma, é possível concluir que o tratamento com azacitidina demonstrou ser eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com idade ≥ 75 anos com bom estado funcional e síndrome mielodisplásica de alto risco.

Silverman, 2011 – subanálise de pacientes respondedores

Silverman *et al.*, 2011 (58), conduziram uma subanálise do ECR AZA-001 (54), com o objetivo de avaliar o tempo até a primeira resposta e o benefício potencial do tratamento com azacitidina além da primeira resposta em pacientes que foram respondedores.

Esta subanálise incluiu todos os pacientes que responderam ao tratamento com azacitidina no ECR de fase III AZA-001 (54).

Dos 179 pacientes que foram randomizados para tratamento com azacitidina, 51% (n=91) obtiveram uma resposta (resposta completa, resposta parcial ou melhora hematológica). Os pacientes respondedores receberam uma mediana de 14 ciclos de azacitidina (amplitude: 2 a 30; Tabela 18). A duração mediana dos ciclos de azacitidina foi de 28 dias (amplitude interquartil: 20 a 189 dias); 54% (651/1.205) dos ciclos duraram 28 dias, 27% (n=320) foram de 29 a 35 dias e 19% (n=234) duraram mais de 35 dias. Os atrasos no ciclo com azacitidina ocorreram principalmente devido ao tempo prolongado necessário para o nadir e recuperação hematológica.

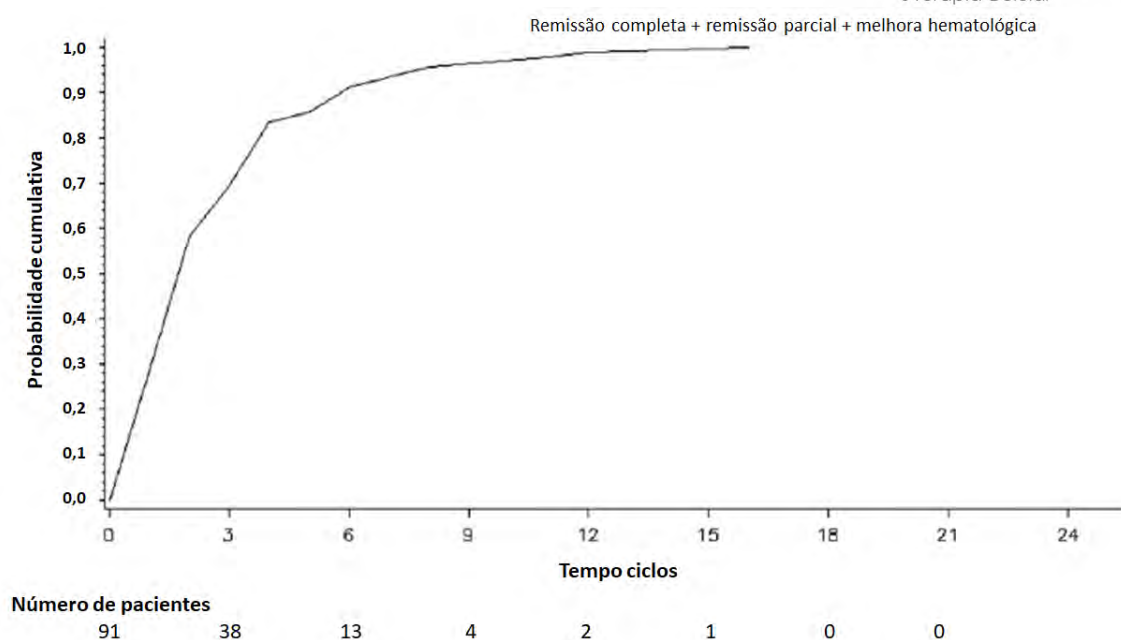
Tabela 18. Número de ciclos de azacitidina recebidos por pacientes que obtiveram resposta completa, resposta parcial ou melhora hematológica com azacitidina (n = 91).

Resposta IWG 2000	n (%)	Ciclos de azacitidina	
		Mediana	Amplitude
Global	91 (100)	14,0	2 a 30
Resposta completa	30 (33,0)	16,5	5 a 30
Resposta parcial	21 (23,1)	14,0	2 a 27
Melhora hematológica	40 (44,0)	11,5	3 a 25

Fonte: Silverman, 2011. (58) IWG: *International Working Group*.

O número mediano de ciclos para qualquer primeira resposta (resposta completa, resposta parcial ou melhora hematológica) foi 2 ciclos (amplitude: 1 a 16; Figura 10); um paciente alcançou uma primeira resposta de resposta completa após dois ciclos de terapia. O número mediano de ciclos para uma primeira resposta de resposta parcial (n=6) ou melhora hematológica (n=84) foi de 4 (amplitude: 2 a 8) e 2 ciclos (amplitude: 1 a 16), respectivamente. No geral, 91% dos pacientes que responderam atingiram sua primeira resposta em seis ciclos. Dos 9% restantes dos pacientes, todos alcançaram sua primeira resposta em 12 ciclos, exceto um paciente que teve a primeira resposta no ciclo 16. Também desses 9% dos pacientes, um alcançou uma resposta parcial e sete alcançaram melhora hematológica, incluindo dois pacientes que depois alcançaram resposta completa e parcial, respectivamente.

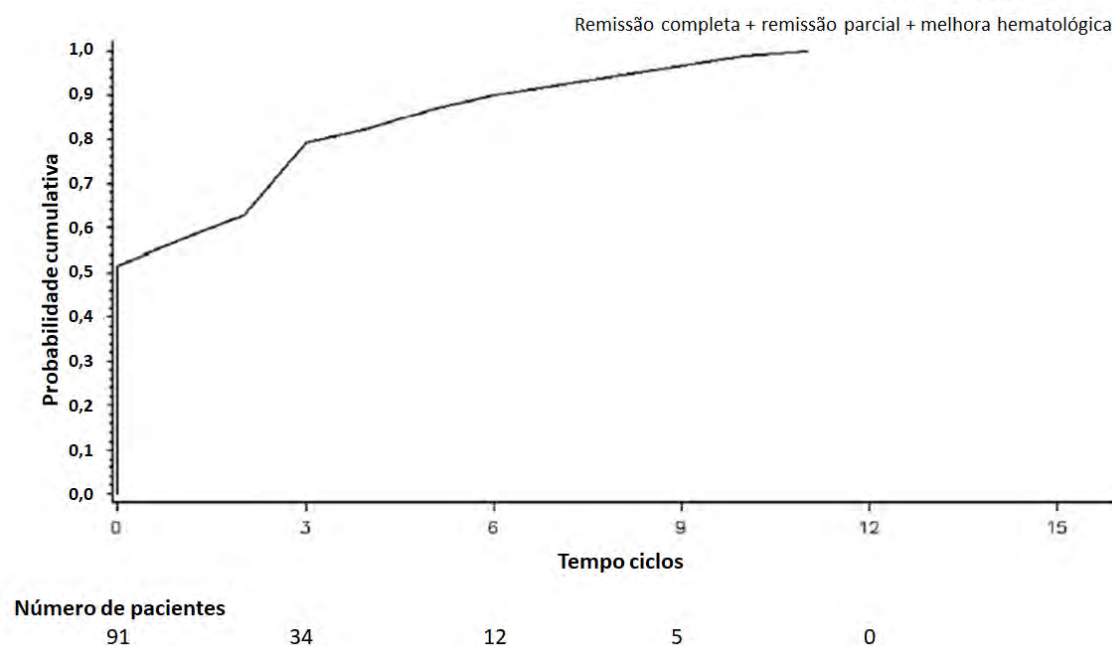
Figura 10. Tempo até a primeira resposta (resposta completa, resposta parcial ou melhora hematológica) em pacientes que obtiveram uma resposta durante o tratamento com azacitidina.



Fonte: Silverman, 2011. (58)

A primeira resposta alcançada também foi a melhor resposta em 52% dos pacientes. Dos 48% restantes dos pacientes, o tratamento continuado com azacitidina após a resposta inicial levou à obtenção de uma categoria de resposta mais alta (Figura 11). Destes pacientes com uma resposta melhorada após uma primeira resposta, o número médio de ciclos adicionais desde a primeira resposta até a melhor resposta foi de 3 ciclos (amplitude: 1 a 11). No ciclo 12 do tratamento com azacitidina, 92% dos pacientes responsivos atingiram sua melhor resposta. Nenhum dos seis pacientes que atingiram resposta parcial como primeira resposta melhorou para resposta completa; no entanto, 52% (44/84) dos pacientes que alcançaram uma melhora hematológica como sua primeira resposta atingiram resposta completa ou resposta parcial.

Figura 11. Tempo para a melhor resposta após a primeira resposta em pacientes tratados com azacitidina.



Fonte: Silverman, 2011. (58)

Entre 30 pacientes que atingiram uma resposta completa posteriormente, o tempo mediano da primeira à melhor resposta foi de 3,5 ciclos (IC 95%: 3,0 a 6,0; Tabela 19). Nos 21 pacientes que obtiveram como melhor resultado a resposta parcial, o tempo mediano da primeira à melhor resposta foi de 3,0 ciclos (IC 95%: 1,0 a 3,0). Depois que o nível máximo de resposta foi alcançado, o tratamento com azacitidina foi continuado por uma mediana de 8 ciclos adicionais (amplitude: 0 a 27).

Um total de 57 pacientes respondedores nesta análise eram dependentes de transfusão de RBC no *baseline* (ou seja, realizaram transfusões durante os 56 dias antes da randomização). Destes, 88% alcançaram IT de RBC em algum estágio durante o tratamento com azacitidina. O tempo mediano para a IT de RBC foi de 1,6 meses (IC 95%: 1,2 a 2,1), e a duração mediana de IT de RBC foi de 13,0 meses (IC 95%: 7,2 a 20,9).

Tabela 19. Tempo da primeira à melhor resposta em pacientes tratados com azacitidina.

Subgrupo	Nº	Mediana (amplitude) do tempo desde a primeira resposta até a melhor resposta	IC 95% para a mediana
----------	----	--	-----------------------

Pacientes que obtiveram uma melhor resposta de resposta parcial	21	3,0 (0,0 a 6,0)	1,0 a 3,0
Pacientes que obtiveram uma melhor resposta de resposta completa	30	3,5 (0,0 a 11,0)	3,0 a 6,0

Fonte: Silverman, 2011. (58)

Em conclusão, os resultados demonstram que, embora alguns pacientes com síndrome mielodisplásica respondam rapidamente à terapia com azacitidina, alguns nos primeiros ciclos de tratamento, a terapia continuada com azacitidina resulta em um aumento na qualidade da resposta em quase metade dos respondedores. Esses dados suportam o uso continuado de azacitidina em pacientes responsivos.

Gore, 2013 – subanálise da relação entre resposta ao tratamento e SG

Gore *et al.*, 2013 (59), conduziram uma subanálise do ECR AZA-001 (54), com o objetivo de investigar a relação entre a resposta ao tratamento e a SG.

Para esta análise multivariada a resposta foi classificada em três categorias: resposta global (melhora hematológica, resposta parcial ou resposta completa), doença estável (sem melhora hematológica) e outra (por exemplo, progressão da doença). A melhora hematológica, resposta parcial e resposta completa foram agrupadas em resposta global porque a melhora hematológica só pôde ser avaliada duas vezes por mês, enquanto as respostas parcial e completa foram avaliadas por um comitê independente (eram necessárias amostras de medula óssea) a cada quatro meses e o objetivo foi capturar mudanças na resposta assim que elas ocorreram. A resposta foi avaliada como uma covariável variável no tempo, com a classificação da resposta dos pacientes mudando cada vez que o estado clínico mudava. Assim, um paciente que iniciou o estudo com doença estável, atingiu melhora hematológica no dia 84, resposta parcial no dia 195 e manteve resposta parcial até o dia 581 foi classificado como doença estável para os dias 0 a 83, melhora hematológica para os dias 84 a 194 e resposta parcial para dias 195 a 581.

A SG foi avaliada usando um modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por FAB e IPSS, incluindo o tratamento como um fator. Covariáveis variáveis no tempo de resposta global e doença estável, e termos para resposta global por tratamento e doença estável por tratamento, foram adicionadas ao modelo. A análise de sensibilidade avaliou a SG em pacientes com respostas parcial ou completa durante o estudo e naqueles com melhora hematológica como melhor resposta (ou seja, sem respostas parcial ou completa avaliadas pelo investigador). Um método semelhante foi usado para avaliar a relação entre SG e doença estável.

O modelo utilizado indicou que atingir a resposta global (melhora hematológica, resposta parcial e resposta completa) com azacitidina ou tratamentos convencionais foi associado a um risco reduzido em 84% (HR: 0,16 [IC 95%: 0,07 a 0,37]; p-valor<0,0001) de morte em comparação com nenhuma resposta global (Tabela 20). No entanto, a análise da interação resposta por tratamento mostrou que atingir a resposta global com azacitidina foi associado a uma redução de 95% no risco de morte em comparação com a obtenção da resposta global com tratamentos convencionais (HR: 0,05 [IC 95%: 0,01 a 0,43]; p-valor=0,006). No modelo multivariado, o grupo de tratamento sozinho como um fator no modelo não foi significativo (p-valor=0,26), indicando que o benefício de sobrevida significativo observado com azacitidina em comparação com tratamentos convencionais é mediado por outros fatores no modelo (ou seja, obtenção da resposta global). A análise de sensibilidade demonstrou que a obtenção de melhora hematológica sem respostas completa ou parcial relatada pelo investigador em qualquer momento durante o estudo permaneceu associada à melhora da SG (Tabela 21). O efeito do tratamento de azacitidina *versus* tratamentos convencionais para melhora da SG permaneceu significativo neste modelo (HR: 0,07 [IC 95%: 0,01 a 0,68]; p-valor=0,021).

Tabela 20. SG: análise multivariada de regressão de Cox com resposta como uma covariável variável no tempo.

Modelo final	HR (IC 95%)	p-valor para o fator no modelo *†
Resposta global (melhora hematológica, resposta parcial ou resposta completa) como uma covariável variável no tempo	0,16 (0,07 a 0,37)	<0,0001
Termo de interação da resposta global com o grupo de tratamento (azacitidina <i>versus</i> tratamentos convencionais)	0,05 (0,01 a 0,43)	0,006
Doença estável (ausência de melhora hematológica,	0,09 (0,06 a 0,15)	<0,0001

resposta parcial ou resposta completa) como uma covariável variável no tempo

Grupo de tratamento (azacitidina <i>versus</i> tratamentos convencionais)	1,19 (0,88 a 1,61)	0,26†
--	--------------------	-------

Fonte: Gore, 2013. (59) *A partir do modelo de regressão estratificado de Cox classificando a resposta como uma covariável variável no tempo, estratificada por FAB e IPSS. †Resultados semelhantes foram obtidos usando a regressão estratificada de Cox usando *status* de desempenho ECOG, lactato desidrogenase no *baseline*, Hg *baseline*, número de transfusões de hemácias nos 56 dias antes da randomização e a presença ou ausência de anormalidade - 7/del(7q). ‡O benefício de sobrevida significativo observado é mediado apenas pelos outros fatores no modelo. HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

Tabela 21. Análises de sensibilidade das melhores respostas de resposta completa ou parcial relacionadas ou não pelo investigador *versus* ausência de respostas completa ou parcial.

Modelo final	HR (IC 95%)	p-valor para o fator no modelo *†
Resposta global, sem a resposta relatada pelo investigador de resposta parcial ou completa em qualquer avaliação (ou seja, melhora hematológica como melhor resposta)	0,19 (0,08 a 0,46)	0,0002
Resposta global, com resposta relatada pelo investigador de resposta parcial ou completa em uma ou mais avaliações	0,07 (0,01 a 0,55)	0,012
Termo de interação da resposta global com o grupo de tratamento (azacitidina <i>versus</i> tratamentos convencionais)	0,07 (0,01 a 0,68)	0,021
Doença estável, sem a resposta relatada pelo investigador de resposta parcial ou completa em qualquer avaliação	0,11 (0,06 a 0,17)	< 0,0001
Doença estável, com a resposta relatada pelo investigador de resposta parcial ou completa em uma ou mais avaliações	0,02 (0,00 a 0,16)	0,0001
Grupo de tratamento (azacitidina <i>versus</i> tratamentos convencionais)	1,20 (0,89 a 1,62)	0,24‡

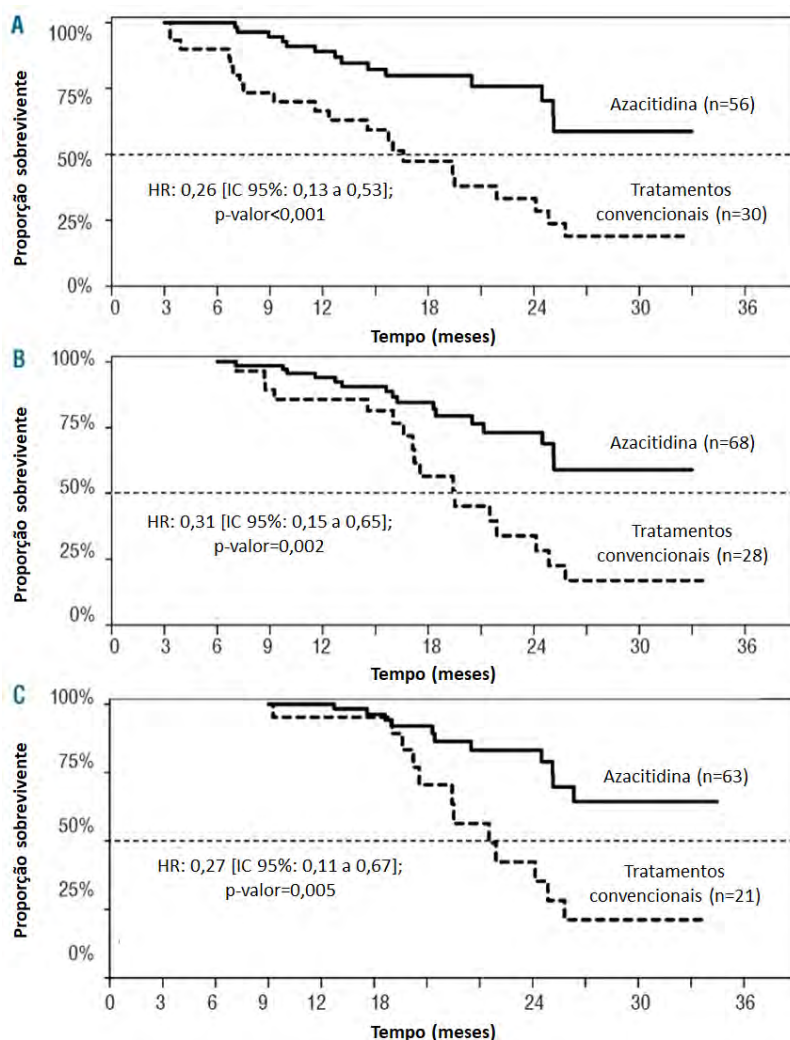
Fonte: Gore, 2013. (59) *A partir do modelo de regressão estratificado de Cox classificando a resposta como uma covariável variável no tempo, estratificada por FAB e IPSS. †Resultados semelhantes foram obtidos usando a regressão estratificada de Cox usando *status* de desempenho ECOG, lactato desidrogenase no *baseline*, Hg *baseline*, número de transfusões de hemácias nos 56 dias antes da randomização e a presença ou ausência de anormalidade - 7/del(7q). ‡O benefício de sobrevida significativo observado é mediado apenas pelos outros fatores no modelo. HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

As análises de referência apoiaram os resultados da análise multivariada (Figura 12). A mediana de mediana de SG dentro do grupo de resposta global não foi alcançada em pacientes recebendo azacitidina em nenhum marco, enquanto a mediana de SG no grupo tratamentos convencionais

variou de 16,6 a 21,5 meses. As taxas de SG estimadas em dois anos em pacientes que atingiram resposta global foram aproximadamente duas vezes maiores no grupo azacitidina em cada marco que no grupo de tratamentos convencionais (73% a 83% *versus* 33% a 42%, respectivamente;

Tabela 22). Aos três meses, 56 pacientes que receberam azacitidina e 30 que receberam tratamentos padrão atingiram uma resposta global. Proporcionalmente mais pacientes no grupo azacitidina mantiveram uma resposta global em seis meses (86% [n=48/56]) que os pacientes que receberam tratamentos convencionais (50% [n=15/30]). Dos pacientes com uma resposta global em seis meses, 79% (n=54/68) no grupo azacitidina e 75% (n=21/28) no grupo tratamentos convencionais retiveram uma resposta global em nove meses.

Figura 12. Mediana de sobrevida em pacientes com resposta global (melhora hematológica, resposta parcial e resposta completa) em medidas de referência de (a) três meses (b) seis meses (c) e nove meses.



Fonte: Gore, 2013. (59) HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

Tabela 22. Estimativas de Kaplan-Meier de mediana de SG e SG em dois anos em pacientes que alcançaram uma resposta global e em pacientes com doença estável como melhor resposta.

Marcos temporais	Sobrevida em dois anos				
	Azacitidina	Tratamentos convencionais	Azacitidina versus tratamentos convencionais		
	Mediana de SG*† meses (IC 95%)	Mediana de SG*† meses (IC 95%)	HR (IC 95%)	Azacitidina, % de pacientes	Tratamentos convencionais, % de pacientes

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

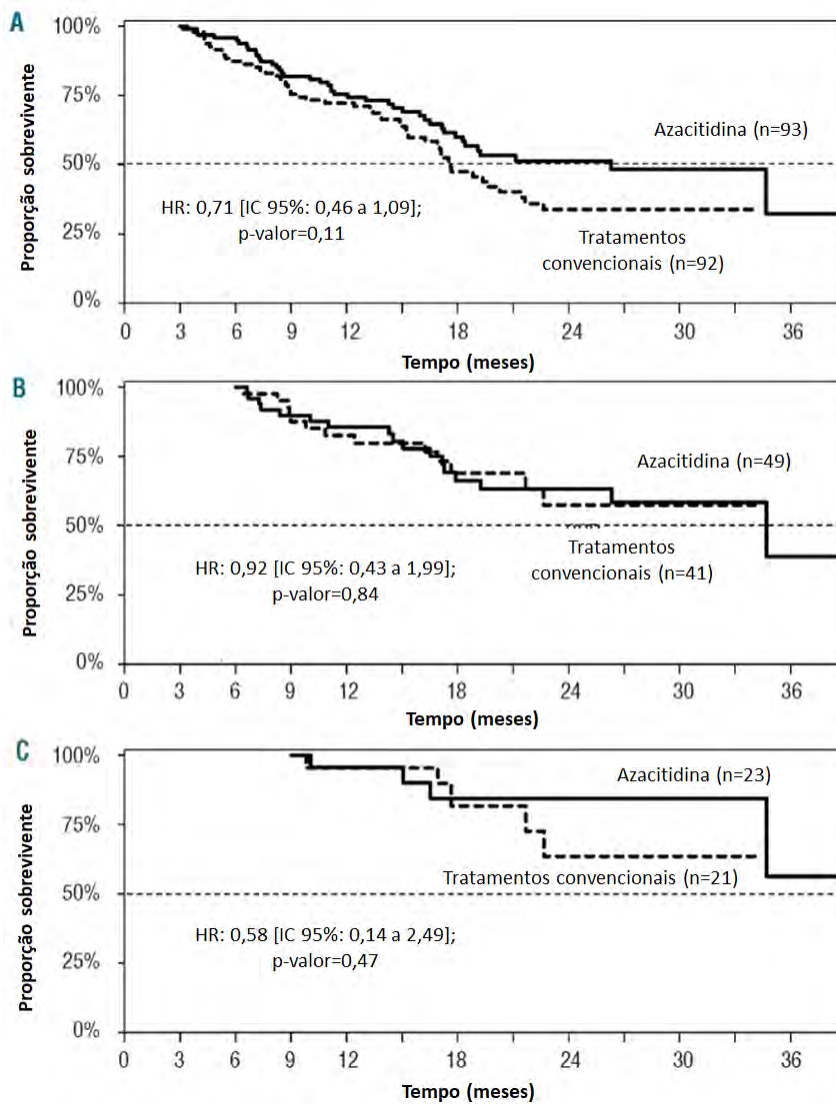
			(IC 95%)	(IC 95%)	
Resposta global (melhora hematológica, resposta completa ou resposta parcial)					
Três meses	n=56 >33 (25 a não estimável)	n=30 17 (12 a 24)	0,26 (0,13 a 0,53)	76% (60% a 86%)	33% (16% a 52%)
Seis meses	n=68 >33 (25 a não estimável)	n=28 20 (17 a 24)	0,31 (0,15 a 0,65)	73% (57% a 84%)	34% (14% a 55%)
Nove meses	n=63 >35 (26 a não estimável)	n=21 22 (18 a 26)	0,27 (0,11 a 0,67)	83% (67% a 92%)	42% (18% a 65%)
Doença estável como melhor resposta					
Três meses	n=93 26 (18 a não estimável)	n=92 18 (16 a 22)	0,71 (0,46 a 1,1)	52% (40% a 63%)	33% (22% a 45%)
Seis meses	n=49 35 (19 a não estimável)	n=41 >35 (22 a não estimável)	0,92 (0,43 a 2,0)	63% (46% a 76%)	57% (36% a 74%)
Nove meses	n=23 >36 (35 a Não estimável)	n=21 >35 (22 a não estimável)	0,58 (0,14 a 2,5)	84% (59% a 95%)	63% (31% a 84%)

Fonte: Gore, 2013. (59) *O acompanhamento global foi de 21,1 meses. †As estimativas de sobrevida foram obtidas usando métodos de Kaplan-Meier. SG: sobrevida global; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

Na análise multivariada, a doença estável (sem melhora hematológica) foi associada a uma redução de 91% no risco de morte (HR: 0,09 [IC 95%: 0,06 a 0,15]; p-valor<0,0001) ao longo do curso do estudo (Tabela 20). A associação significativa entre a doença estável e a melhora na SG não foi relacionada especificamente ao tratamento, ocorrendo em ambos os braços de azacitidina e tratamentos convencionais. A análise de sensibilidade demonstrou que a doença estável estava associada a uma melhora significativa na SG quando não foi atingida resposta parcial ou completa observadas pelo investigador durante o estudo (Tabela 21). Resultados similares foram obtidos quando as covariáveis *status* de desempenho ECOG, acetato desidrogenase e Hb no *baseline*, número de transfusões de RBC antes da randomização e presença/ausência da anomalia -7/del(7q) foram incluídos no modelo.

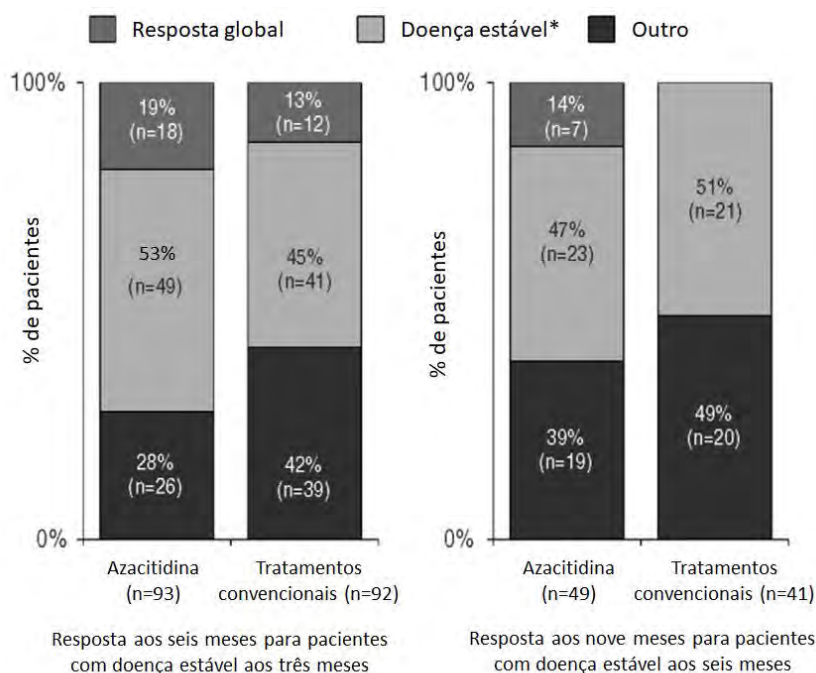
Os resultados das análises de referência foram consistentes com a análise multivariada: não houve diferença estatisticamente significativa na mediana de SG entre os grupos de tratamento com azacitidina e tratamentos convencionais para pacientes com doença estável como a melhor resposta em três, seis ou nove meses (Figura 13, Tabela 22). Estimativas de SG em dois anos em pacientes com doença estável foi de 52% e 33% aos três meses para pacientes que receberam azacitidina e tratamentos convencionais, respectivamente, e aumentaram para 84% e 63%, respectivamente, aos nove meses (Tabela 22). Dos 93 pacientes que receberam azacitidina e 92 pacientes que receberam tratamentos convencionais que tiveram doença estável como sua melhor resposta em três meses, aproximadamente metade (azacitidina 53%, tratamentos convencionais 45%) manteve a doença estável em seis meses (Figura 14).

Figura 13. Mediana de sobrevida de pacientes cuja melhor resposta foi doença estável aos (a) três meses, (b) seis meses e (c) nove meses.



Fonte: Gore, 2013. (59) HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

Figura 14. Variação na resposta com a continuação do tratamento em pacientes com doença estável como melhor resposta.



Fonte: Gore, 2013. (59) *Como melhor resposta.

Ainda, duas características do *baseline* permaneceram significativas no modelo multivariado para SG: número de citopenias (p-valor=0,007) e presença de citogenética anormal (p-valor=0,016).

Os resultados sugerem, portanto, que o benefício do tratamento com azacitidina no desfecho de SG comparado a tratamentos convencionais em pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco foi observado em pacientes que apresentaram melhora hematológica, e não só naqueles que alcançaram resposta completa ou parcial.

Seymour, 2014 – análise *post-hoc* para avaliar a celularidade da medula óssea em pacientes de alto risco

Seymour *et al.*, 2014 (60), realizaram uma análise *post-hoc* do ECR AZA-001 (54), com o objetivo de avaliar se a celularidade da medula óssea poderia afetar a eficácia ou a segurança do tratamento com azacitidina em comparação aos tratamentos convencionais em pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

Dos 358 pacientes incluídos no ECR AZA-001 (n=179 de azacitidina e n=179 de tratamentos convencionais), lâminas de biópsia da medula óssea coletadas no *baseline* foram avaliadas para quantificação da celularidade de 299 pacientes (n=154 de azacitidina e n=145 de tratamentos convencionais), conforme demonstrado na (Tabela 23). As características dos pacientes foram equilibradas entre os grupos de celularidade e tratamento.

Tabela 23. Disposição dos pacientes de acordo com os tratamentos pré-selecionados.

	Azacitidina (n=154)		Tratamentos convencionais (n=145)	
	Hipocelular	Não-hipocelular	Hipocelular	Não-hipocelular
Total, n (%)	21 (14)	133 (86)	18 (12)	127 (88)
Melhor cuidado de suporte, n (%)	15 (71)	90(68)	7 (39)	75 (59)
LDara-C, n (%)	5 (24)	32 (24)	9 (50)	34 (27)
Quimioterapia intensiva, n (%)	1 (5)	11 (8)	2 (11)	18 (14)

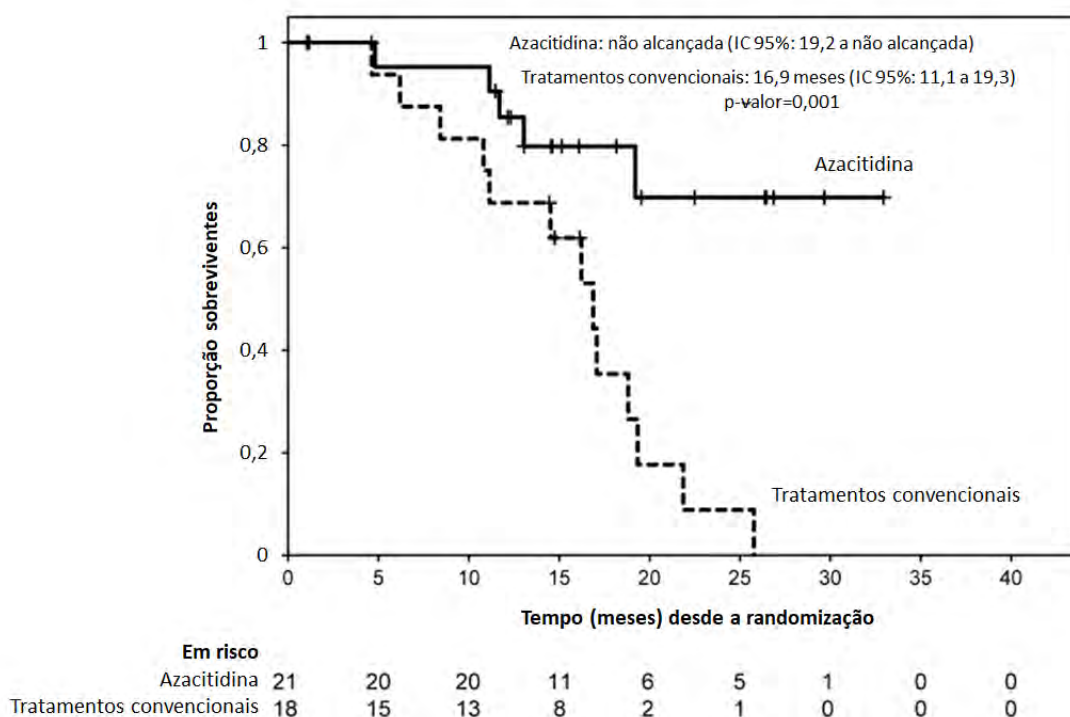
Fonte: Seymour, 2014. (60) LDara-C: baixas doses de citarabina.

O número mediano de ciclos de tratamento com azacitidina recebidos no grupo hipocelular foi de 8,0 (amplitude: 2 a 30) com uma duração mediana do ciclo de 35,5 (amplitude: 28 a 54) dias. No grupo azacitidina não hipocelular, o número mediano de ciclos de tratamento recebidos foi de 9,0 (amplitude: 1 a 39) com uma duração mediana do ciclo de 33,0 (amplitude: 15 a 75) dias. Nenhuma dessas comparações foi significativamente diferente. Para pacientes com medula hipocelular no grupo de tratamentos convencionais, o número mediano de meses para pacientes recebendo apenas melhores cuidados de suporte foi de 6,0 (amplitude: 1 a 18) e o número mediano de ciclos de tratamento nos grupos LDara-C e quimioterapia intensiva foi de 7,0 (amplitude: 2 a 14) e 2,0 (amplitude: 1 a 3), respectivamente. As durações medianas dos ciclos de tratamento com LDara-C e quimioterapia intensiva foram de 33,7 (amplitude: 15 a 47) dias e 54,0 (amplitude: 38 a 70) dias, respectivamente.

A mediana de SG foi significativamente prolongada com azacitidina *versus* tratamentos convencionais em ambos os grupos hipocelular e não hipocelular (Figura 15 e Figura 16). Com um acompanhamento mediano de 21,1 meses, a mediana de SG de pacientes com medula

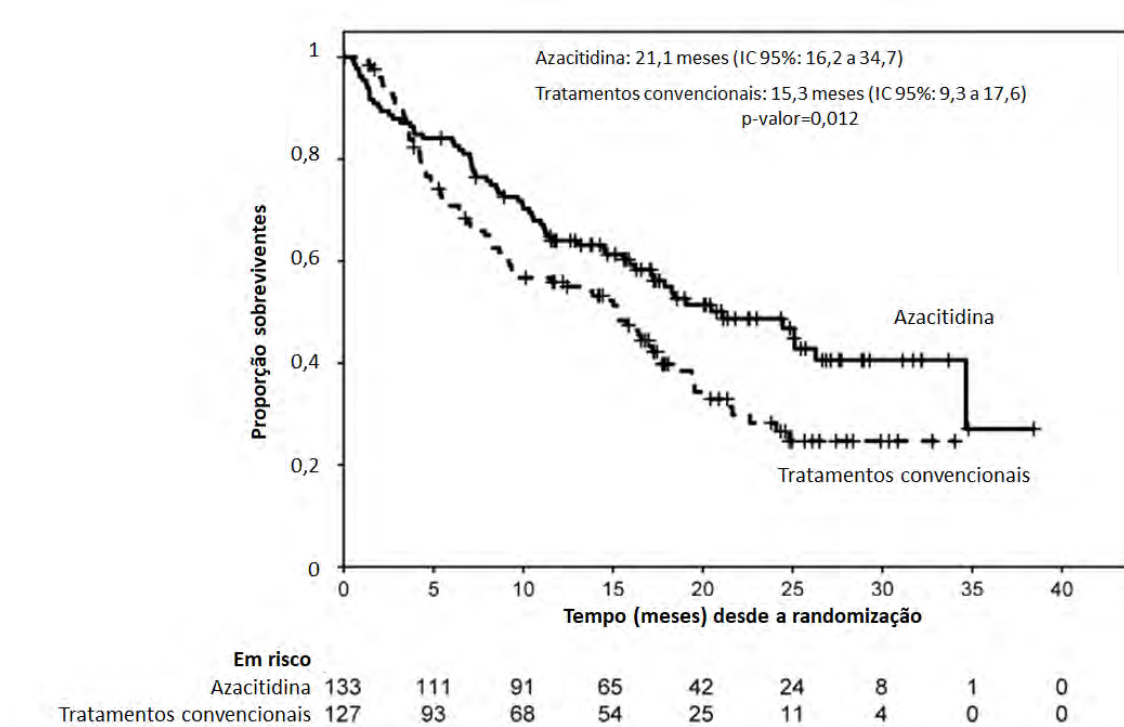
hipocelular tratados com azacitidina não foi alcançada (IC 95%: 19,2 a não alcançada), em comparação com uma mediana de 16,9 meses (IC 95%: 11,1 a 19,3) em pacientes com medula hipocelular tratados com tratamentos convencionais (p-valor=0,001). No grupo de medula não hipocelular, a mediana de SG em pacientes tratados com azacitidina foi de 21,1 meses (IC 95%: 16,2 a 34,7) em comparação com 15,3 meses (IC 95%: 9,3 a 17,6) em pacientes tratados com tratamentos convencionais (p-valor=0,012). Dentro dos grupos de tratamento, a mediana de SG em pacientes hipocelulares *versus* não hipocelulares para pacientes que receberam azacitidina foi não alcançada e 21,1 meses, respectivamente, e 16,9 e 15,3 meses no braço de tratamentos convencionais.

Figura 15. Mediana de SG de pacientes com medula óssea hipocelular no *baseline*.



Fonte: Seymour, 2014. (60) SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança. Os valores são expressos como mediana de SG.

Figura 16. Mediana de SG de pacientes com medula óssea não hipocelular no *baseline*.



Fonte: Seymour, 2014. (60) SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança. Os valores são expressos como mediana de SG.

As taxas de resposta completa ou parcial foram baixas em ambos os grupos de tratamento (Tabela 24) e em ambos os grupos de celularidade. Nenhum paciente tratado com azacitidina e um paciente tratado com tratamentos convencionais no grupo hipocelular atingiram resposta completa ou parcial. Da mesma forma, em pacientes não hipocelulares, resposta completa ou parcial foram alcançadas por dez pacientes tratados com azacitidina e um paciente tratado com tratamentos convencionais. Azacitidina aumentou significativamente ($p\text{-valor}=0,001$) as taxas de melhora hematológica em pacientes não hipocelulares em comparação com tratamentos convencionais (Tabela 24). A taxa de melhora hematológica com azacitidina também foi maior do que com tratamentos convencionais no grupo hipocelular (52% *versus* 41%), mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p\text{-valor}=0,532$).

Tabela 24. Resposta hematológica.

	Hipocelular ($\leq 30\%$ de celularidade)	Não hipocelular ($> 30\%$
--	--	----------------------------

Resposta*	celularidade)			
	Azacitidina n/N† (%)	Tratamentos convencionais n/N† (%)	Azacitidina n/N† (%)	Tratamentos convencionais n/N† (%)
Completa + parcial	0/21 (0)	1/18 (6)	10/133 (8)	1/127 (1)
Qualquer melhora hematológica	11/21 (52)	7/17 (41)	63/131 (48)	36/127 (29)
Melhora hematológica de eritrócitos	7/17 (41)	2/15 (13)	47/119 (40)	11/114 (10)
Melhora hematológica de plaquetas	7/16 (44)	2/14 (14)	33/102 (33)	14/88 (16)
Melhora hematológica de neutrófilos	2/19 (11)	3/10 (30)	21/91 (23)	15/82 (18)

Fonte: Seymour, 2014. (60) *Critérios IWG 2000; †n: número de respondedores, N: número de pacientes que atenderam aos critérios de avaliação para a respectiva medida de resposta.

Os desfechos de segurança para os 299 pacientes incluídos nesta análise de subgrupo foram semelhantes aos observados para os 358 pacientes no ECR AZA-001 (54). Os EAs mais comuns observadas com azacitidina e tratamentos convencionais em ambos os grupos de celularidade de medula óssea foram citopenias no sangue periférico. A frequência de mudanças nas citopenias (trombocitopenia, neutropenia e anemia) de gravidade normal a 2 no *baseline* para gravidade de grau 3 a 4 após o início do estudo foi comparável nos grupos hipocelular e não hipocelular (Tabela 25). Neutropenia febril foi observada em 10% (n=2) e 22% (n=4) dos pacientes recebendo azacitidina ou tratamentos convencionais, respectivamente, no grupo hipocelular, e em 12% (n=15) e 8% (n=9) dos pacientes no grupo não hipocelular. Não houve diferenças significativas entre os grupos de celularidade na frequência ou gravidade dos EAs não hematológicos.

Tabela 25. Citopenias no *baseline* de grau 0 a 2 que progrediram para grau 3 ou 4 durante o tratamento.

Hipocelular (≤30% de celularidade) (n=39)		Não hipocelular (>30% de celularidade) (n=244)	
Azacitidina	Tratamentos convencionais	Azacitidina	Tratamentos convencionais

	n=21 (%)	n=18 (%)	n=129 (%)	n=115 (%)
Trombocitopenia	12/15 (80)	11/12 (92)	49/70 (70)	46/64 (72)
Neutropenia	7/8 (88)	6/8 (75)	51/63 (81)	32/53 (60)
Anemia	13/21 (62)	10/16 (63)	57/115 (50)	56/87 (64)

Sendo assim, os resultados de SG desta análise de subgrupo são consistentes com os observados no ECR AZA-001 (54), independentemente da celularidade da medula óssea, demonstrando que a azacitidina demonstra ser segura e eficaz também em pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco com medula óssea hipocelular.

1.17.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho conforme apresentado na Tabela 26. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontram-se no Anexo 6.

Tabela 26. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
SG	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Resposta hematológica	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Tempo até progressão para LMA	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. SG: sobrevida global; LMA: leucemia mieloide aguda.

1.17.3 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos

Tabela 27. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Fenaux, 2009 (54)	Fenaux, 2010 (55)	Santini, 2010 (56)	Seymour, 2010 (57)
País onde o estudo foi realizado	Estados Unidos, Austrália, Bulgária, República Tcheca, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Itália, Holanda, Polônia, Rússia, Espanha, Suécia, Reino Unido	Idem ao ECR AZA-001 (54)	Idem ao ECR AZA-001 (54)	Idem ao ECR AZA-001 (54)
Desenho	ECR de fase III (AZA-001) – análise primária	Subanálise do ECR AZA-001 (54) <i>versus</i> pacientes tratados com LDara-C	Subanálise do ECR AZA-001 (54) de segurança	Análise de subgrupo em pacientes idosos do ECR AZA-001 (54)
População	Pacientes adultos com síndrome mielodisplásica de risco intermediário e alto	Idem ao ECR AZA-001 (54)	Idem ao ECR AZA-001 (54)	Idem ao ECR AZA-001 (54), incluindo pacientes idosos (≥ 75 anos)
Intervenção e Comparadores	Azacitidina e tratamentos convencionais (melhores cuidados de suporte, LDara-C, ou quimioterapia intensiva)	Azacitidina e LDara-C	Azacitidina	Idem ao ECR AZA-001 (54)
Desfechos	SG, tempo de progressão para LMA, resposta hematológica e segurança	Mediana de SG, resposta hematológica e segurança	Segurança	Mediana de SG, resposta hematológica e segurança

Autor, data	Fenaux, 2009 (54)	Fenaux, 2010 (55)	Santini, 2010 (56)	Seymour, 2010 (57)
Resultados	<u>Mediana de SG (meses)</u> • Azacitidina: 24,5 (IQR: 9,9 a não alcançada) • Tratamentos convencionais: 15 (IQR: 5,6 a 24,1) • HR: 0,58 (IC 95%: 0,43 a 0,77); p-valor=0,0001 <u>Tempo de progressão para LMA (meses)</u> • Azacitidina: 15,0 (IQR: 8,8 a 27,6) • Melhor cuidado de suporte: 10,1 (IQR: 3,9 a 19,8) • HR: 0,41 (IC 95%: 0,27 a 0,63); p-valor<0,0001 • Azacitidina: 15,0 (IQR: 7,3 a 25,5) • LDara-C: 14,5 (IQR: 4,9 a 19,2) • HR: 0,55 (IC 95%: 0,28 a 1,11); p-valor=0,097 • Azacitidina: 23,1 (IQR: 6,4 a 25,4) • Quimioterapia intensiva: 10,7 (IQR: 4,6 a 15,4)	<u>Mediana de SG (meses)</u> • Azacitidina: 24,5 (IQR: 8,4 a 34,7) • LDara-C: 15,3 (IQR: 4,9 a 25,8) • HR: 0,36 (IC 95%: 0,20 a 0,65); p-valor=0,0006 <u>Resposta hematológica</u> <u>Duração mediana de qualquer resposta hematológica (meses)</u> • Azacitidina: 20,9 (IC 95%: 15,1 a não alcançada) • LDara-C: 7,0 (IC 95%: 2,5 a não alcançada) • HR: 0,43 (IC 95%: 0,12 a 1,50) <u>Segurança</u> <u>EAs de grau 3 a 4</u> • Neutropenia: Azacitidina 89% <i>versus</i> LDara-C 89% • Trombocitopenia: Azacitidina 93% <i>versus</i> LDara-C 96% • Anemia: Azacitidina 64% <i>versus</i> LDara-C 77% <u>Descontinuação devido a EAs</u> • Azacitidina 9% <i>versus</i> LDara-C 10%	<u>Segurança</u> <u>Pacientes com ao menos um EA ocorrendo em ≥ 20%</u> • Qualquer grau: 97,7% • Grau 3 a 4: 80,0% <u>EAs hematológicas</u> • Anemia: qualquer grau 51,4% e grau 3/4 13,7% • Neutropenia: qualquer grau 65,7% e grau 3/4 61,1% • Trombocitopenia: qualquer grau 69,7% e grau 3/4 58,3% <u>EAs não hematológicas</u> • Constipação: qualquer grau 50,3% e grau 3/4 1,1% • Diarreia: qualquer grau 21,7% e grau 3/4 0,6% • Náusea: qualquer grau 48,0% e grau 3/4 1,7% • Vômitos: qualquer grau 26,9% e grau 3/4 0% • Fadiga: qualquer grau 24,0% e grau 3/4 3,4%	<u>SG (azacitidina <i>versus</i> tratamentos convencionais)</u> • HR: 0,48 (IC 95%: 0,26 a 0,89); p-valor=0,0193 <u>Melhora hematológica</u> • Azacitidina: 58% • Tratamentos convencionais: 39% • p-valor=0,09 <u>Segurança</u> <u>Pacientes com ao menos um EA emergente do tratamento (grau 3/4)</u> • Azacitidina 82% <i>versus</i> tratamentos convencionais 72% • Grau 3 a 4: 80,0% <u>EAs hematológicas</u> • Anemia: Azacitidina 13% <i>versus</i> tratamentos convencionais 4% • Trombocitopenia: Azacitidina 50% <i>versus</i> tratamentos convencionais 30%

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

Autor, data	Fenaux, 2009 (54)	Fenaux, 2010 (55)	Santini, 2010 (56)	Seymour, 2010 (57)
	• HR: 0,48 (IC 95%: 0,16 a 1,45); p-valor=0,19 <u>Resposta hematológica</u> <u>Qualquer resposta</u> • Azacitidina: 29% • Tratamentos convencionais: 12% • p-valor=0,0001 <u>Resposta completa</u> • Azacitidina: 17% • Tratamentos convencionais: 8% • p-valor=0,015 <u>Resposta parcial</u> • Azacitidina: 12% • Tratamentos convencionais: 4% • p-valor=0,0094 <u>Doença estável</u> • Azacitidina: 42% • Tratamentos convencionais: 36% • p-valor=0,33		• Eritema no local da injeção: qualquer grau 42,9% e grau 3/4 0% • Reação no local da injeção: qualquer grau 29,1% e grau 3/4 0,6% • Pirexia: qualquer grau 30,3% e grau 3/4 4,6% <u>Duração de EAs hematológicas (dias)</u> • Anemia: 14 • Neutropenia: 16 • Trombocitopenia: 15 <u>EAs não hematológicas</u> • Constipação: 8 • Diarreia: 3 • Náusea: 4 • Vômitos: 1 • Fadiga: 8 • Eritema no local da injeção: 12 • Reação no local da injeção: 12 • Pirexia: 5	• Neutropenia: Azacitidina 61% <i>versus</i> tratamentos convencionais 17% <u>EAs não hematológicas</u> • Infecção: Azacitidina 39% <i>versus</i> tratamentos convencionais 26% • Diarreia: Azacitidina 0% <i>versus</i> tratamentos convencionais 4% • Pirexia: Azacitidina 8% <i>versus</i> tratamentos convencionais 2% • Fadiga: Azacitidina 3% <i>versus</i> tratamentos convencionais 2%

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

Autor, data	Fenaux, 2009 (54)	Fenaux, 2010 (55)	Santini, 2010 (56)	Seymour, 2010 (57)
	<u>Segurança</u> <u>EAs de grau 3 a 4</u> • Neutropenia: azacitidina 91% <i>versus</i> tratamentos convencionais 76% • Trombocitopenia: azacitidina 85% <i>versus</i> tratamentos convencionais 80% • Anemia: Azacitidina 57% <i>versus</i> tratamentos convencionais 68% <u>Mortes</u> • Azacitidina 46% <i>versus</i> tratamentos convencionais 63% <u>Descontinuação devido a EAs hematológicos</u> • Azacitidina 5% <i>versus</i> tratamentos convencionais 2%			
Limitações	Estudo aberto; amostra inclui pacientes com risco intermediário; pequena amostra de pacientes tratados com LDara-C e quimioterapia intensiva	Tamanho amostral. Subanálise que pode não ter poder suficiente para detectar diferenças pequenas entre os grupos.	Subanálise não incluiu um comparador ativo	Tamanho amostral. Subanálise que pode não ter poder suficiente para detectar diferenças pequenas entre os grupos.

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; SG: sobrevida global; LMA: leucemia mieloide aguda; HR: *hazard ratio*; EA: evento adverso; IQR: intervalo interquartil; IC: intervalo de confiança; LDara-C: baixas doses de citarabina.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

Tabela 28. Estudos incluídos para análise (continuação).

Autor, data	Silverman, 2011 (58)	Gore, 2013 (59)	Seymour, 2014 (60)
País onde o estudo foi realizado	Idem a AZA-001 (54)	Idem a AZA-001 (54)	Idem a AZA-001 (54)
Desenho	Subanálise do ECR AZA-001 (54) de pacientes respondedores	Subanálise do ECR AZA-001 (54) da relação entre reposta ao tratamento e SG	Análise <i>post-hoc</i> para avaliar a celularidade da medula óssea em pacientes de alto risco do ECR AZA-001 (54)
População	Pacientes respondedores de AZA-001 (54)	Idem a AZA-001 (54)	Idem a AZA-001 (54)
Intervenção e Comparadores	Azacitidina	Idem ao ECR AZA-001 (54)	Idem ao ECR AZA-001 (54)
Desfechos	Relação entre resposta hematológica e benefício clínico	Relação entre resposta e SG	Mediana de SG, resposta hematológica e segurança
Resultados	• Número mediano de ciclos para qualquer primeira resposta: 2 (amplitude: 1 a 16) • Número médio de ciclos adicionais desde a primeira resposta até a melhor resposta: 3 (amplitude: 1 a 11) <u>Resposta global – melhora hematológica, resposta parcial e resposta completa (azacitidina versus tratamentos convencionais)</u> • HR: 0,16 (IC 95%: 0,26 a 0,89); p-valor=0,0193 <u>Análise de interação entre resposta e SG (azacitidina versus tratamentos convencionais)</u> • HR: 0,05 (IC 95%: 0,01 a 0,43); p-valor=0,006 <u>SG (azacitidina versus tratamentos convencionais)</u> • HR: 0,07 (IC 95%: 0,01 a 0,68); p-valor=0,021 <u>Mediana de SG (meses)</u> <u>Pacientes com medula óssea hipocelular</u> • Azacitidina: não alcançada (IC 95%: 19,2 a não alcançada) • Tratamentos convencionais: 16,9 (IC 95%: 11,1 a 19,3) • p-valor=0,001 <u>Pacientes com medula óssea não hipocelular</u> • Azacitidina: 21,1 (IC 95%: 16,2 a 34,7) • Tratamentos convencionais: 15,3 (IC 95%: 9,3 a 17,6) • p-valor=0,012		

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

Autor, data	Silverman, 2011 (58)	Gore, 2013 (59)	Seymour, 2014 (60)
	<u>Alcance posterior de resposta completa como melhor resposta (n=30)</u> • Tempo mediano da primeira a melhor resposta: 3,5 ciclos (IC 95%: 3,0 a 6,0) <u>Alcance posterior de resposta parcial como melhor resposta (n=21)</u> Tempo mediano da primeira a melhor resposta: 305 ciclos (IC 95%: 1,0 a 3,0)		<u>Resposta hematológica, %</u> <u>Pacientes com medula óssea hipocelular</u> • Resposta completa + parcial: azacitidina 0% <i>versus</i> tratamentos convencionais 6% • Qualquer melhora hematológica: azacitidina 52% <i>versus</i> tratamentos convencionais 41% <u>Pacientes com medula óssea não hipocelular</u> • Resposta completa + parcial: azacitidina 8% <i>versus</i> tratamentos convencionais 1% • Qualquer melhora hematológica: azacitidina 48% <i>versus</i> tratamentos convencionais 29% <u>Segurança</u> <u>Pacientes com medula óssea hipocelular; EAs de grau 3/4</u> • Trombocitopenia: azacitidina 80% <i>versus</i> tratamentos convencionais 92% • Neutropenia: azacitidina 88% <i>versus</i> tratamentos convencionais 75% • Anemia: azacitidina 62% <i>versus</i> tratamentos convencionais 63% <u>Pacientes com medula óssea não hipocelular; EAs de grau 3/4</u> • Trombocitopenia: azacitidina 70% <i>versus</i> tratamentos convencionais 72% • Neutropenia: azacitidina 81% <i>versus</i> tratamentos convencionais 60%

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

Autor, data	Silverman, 2011 (58)	Gore, 2013 (59)	Seymour, 2014 (60)
			Anemia: azacitidina 50% <i>versus</i> tratamentos convencionais 64%
Limitações	Ausência de comparador ativo	Análises de SG relacionadas a resposta não são recomendadas, e em especial para síndrome mielodisplásica. Na síndrome mielodisplásica, as taxas de progressão da doença variam muito. Em alguns casos, a doença estável pode refletir a variabilidade no curso da doença, em vez de um efeito terapêutico. Ainda, a análise multivariada é limitada porque considera o estado do paciente em cada avaliação, independentemente do estado anterior.	Pequeno tamanho amostral em alguns subgrupos. Subanálise que pode não ter poder suficiente para detectar diferenças pequenas entre os grupos.

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; SG: sobrevida global; LMA; HR: *hazard ratio*; EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

Avaliação econômica

1.18 Objetivo

Atualmente, o tratamento curativo mais eficaz para pacientes com síndrome mielodisplásica é o TCTH alogênico. No entanto, esse procedimento é geralmente reservado para pacientes mais jovens, o que leva a uma subutilização, em pacientes idosos, devido a comorbidades frequentes, maior percepção de risco de mortalidade relacionada ao tratamento e mortalidade sem recidiva, além da dificuldade em encontrar um doador compatível. (36,37) Considerando que a síndrome mielodisplásica é mais comum em idosos, o TCTH não é uma opção viável para muitos desses pacientes.

Além disso, no contexto do SUS, não há uma terapia específica disponível para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco. Atualmente, apenas os pacientes de baixo risco são atendidos pelo PCDT, de 2022. Os pacientes de alto risco são tratados com quimioterapia, que possui um prognóstico desfavorável, com mediana de sobrevida global de até 8,5 meses. (5,6,38)

Neste sentido, a judicialização tem sido uma alternativa para pacientes com síndrome mielodisplásica em busca de tratamento. Como mencionado previamente, das 23 notas técnicas disponíveis na plataforma NAT-JUS, que avaliaram o uso de azacitidina para a síndrome mielodisplásica, 70% tiveram pareceres favoráveis ao uso do medicamento. (11)

Diretrizes internacionais elaboradas pelo NCCN e ESMO, publicadas em 2023 e 2021, respectivamente, recomendam o uso de azacitidina para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco, independentemente da elegibilidade para o TCTH alogênico. (9,10)

Assim, o agente hipometilante mostra-se como uma alternativa viável no contexto do SUS para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco. Desta forma, foi desenvolvida uma análise econômica que tem como objetivo avaliar a relação de custo-utilidade da azacitidina no tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco, sob a perspectiva do SUS.

A avaliação econômica aqui descrita foi conduzida conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, de 2014, (62) e com o *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) Task Force Report (63), da *The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research* (ISPOR). Para isso, foi elaborada uma

análise de custo-utilidade, com modelagem semi-markoviana, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

1.19 Métodos

1.19.1 População de interesse

Pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

1.19.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde. Desta forma, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto. Custos indiretos não foram considerados na análise principal por não serem adequados à perspectiva do estudo.

1.19.3 Intervenção e comparadores

A intervenção adotada neste estudo foi a azacitidina.

Uma vez que não há tratamento específico para a síndrome mielodisplásica de alto risco, no SUS, o comparador selecionado foi o melhor cuidado de suporte (BSC), consistindo do tratamento com eritropoietina, fator estimulante de colônias granulocíticas, transfusões de plaquetas e concentrados de hemácias e quelante de ferro, conforme as diretrizes do NCCN para o BSC. (9)

1.19.4 Desfechos considerados

O desfecho de efetividade da análise foi medido em anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), caracterizando, assim, uma análise de custo-utilidade. Além do desfecho de AVAQ, foi considerado como desfecho secundário o ganho em sobrevida, determinado pelo desfecho anos de vida (AV) ganhos pelo paciente.

Como desfechos econômicos foram considerados os custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados ao tratamento medicamentoso com azacitidina, acompanhamento dos pacientes, transfusões de concentrado de hemácias e plaquetas, bem como, a quimioterapia para pacientes com transformação para LMA. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

As estratégias de tratamento foram comparadas por meio da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de utilidade entre as diferentes estratégias de tratamento (Equação 1).

Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.

$$RCUI = \frac{Custo_{Azacitidina} - Custo_{BSC}}{Efetividade_{Azacitidina} - Efetividade_{BSC}}$$

RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; BSC: melhor cuidado de suporte; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em AVAQ/AV).

1.19.5 Estrutura do modelo

Um modelo semi-markoviano com horizonte temporal de toda a vida foi desenvolvido para estimar os custos e AVAQs associados ao tratamento da síndrome mielodisplásica de alto risco, sob a perspectiva do SUS.

O modelo consiste em 3 estados de saúde mutuamente exclusivos com transições em ciclos mensais:

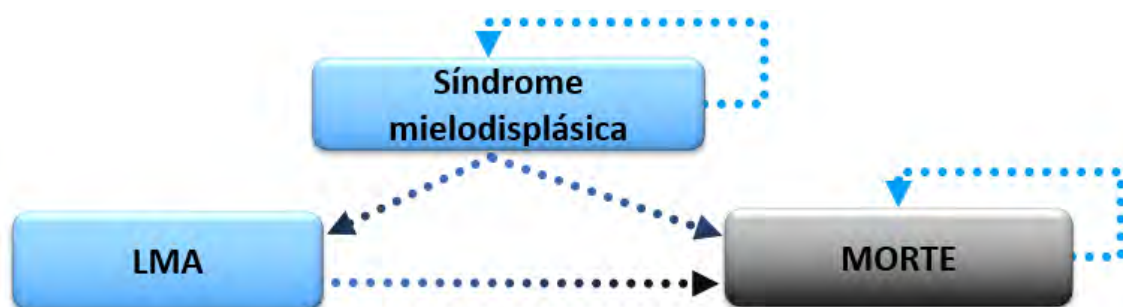
- **Pacientes com síndrome mielodisplásica:** neste estado de saúde os pacientes permanecem com a doença controlada, sob o risco da transformação para LMA ou a morte;
- **Pacientes com LMA:** pacientes com doença controlada podem migrar a cada ciclo do modelo para este estado de saúde. Dada a transformação da doença, os pacientes permanecem neste estado de saúde com uma probabilidade de morte adequada à pacientes com LMA;

- **Morte:** pacientes nos dois estados de saúde previamente mencionados podem migrar para este estado de saúde, com probabilidades apropriadas, a cada ciclo do modelo. Este estado de saúde é considerado um atrator (não há possibilidade de migração para outro estado de saúde, dada a migração para a morte).

Os pacientes iniciam o modelo no estado de saúde “Síndrome mielodisplásica”, com a doença controlada. A cada ciclo pacientes neste estado de saúde podem permanecer nele ou transicionar para LMA ou a morte, em ciclos mensais, de acordo com dados de SG obtidos do estudo AZA-001. (54) Considerou-se que, a cada ciclo, um percentual dos pacientes vivos apresentaria transformação para LMA, de acordo com dados obtidos da literatura. Pacientes com transformação da doença permanecem neste estado até o fim da vida.

A Figura 17 apresenta uma visão esquemática da estrutura do modelo.

Figura 17. Representação esquemática da estrutura do modelo.



Fonte: Elaboração própria. LMA: leucemia mielóide aguda.

O modelo aqui apresentado baseou-se na estrutura do modelo desenvolvido por Levy *et al.*, 2014, que avaliou o desempenho da azacitidina no tratamento da síndrome mielodisplásica de alto risco na perspectiva do sistema de saúde do Canadá. (64)

1.19.6 Horizonte temporal

O modelo adotou um horizonte temporal de toda a vida.

Por horizonte temporal de toda a vida, considerou-se o acompanhamento do paciente até os 100 anos. É importante ressaltar que os pacientes não permanecerão vivos durante todo esse acompanhamento, mas irão morrer de acordo com as respectivas taxas de mortalidade, atingindo uma sobrevida adequada a doença e ao tratamento utilizado.

1.19.7 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (62)

1.19.8 Parâmetros clínicos

Parâmetros demográficos

Os dados demográficos para a população de interesse foram extraídos do estudo AZA-001, para idade e distribuição de homens e mulheres, e da base de dados da Pesquisa Vigitel, para dados antropomórficos, como peso e altura média da população brasileira. (54,65)

Os valores utilizados para estes parâmetros podem ser vistos na Tabela 29.

Tabela 29. Parâmetros demográficos.

Parâmetros	Valores	Referência
Idade média (anos)	69	(54)
Porcentual de mulheres (%)	26	(54)
Peso médio (kg)		
Homens	79	(65)
Mulheres	67	(65)
Altura média (cm)		
Homens	172	(65)

Mulheres	159	(65)
Superfície corporal (m²)	1,86	Calculado (66)

Fonte: Elaboração própria.

Sobrevida global

O estudo AZA-001 acompanhou os pacientes por um tempo mediano de aproximadamente 21 meses. Uma vez que o objetivo da avaliação econômica é acompanhar o paciente por um horizonte temporal de toda a vida foi necessária a extrapolação dos dados de sobrevida global para um tempo de acompanhamento maior do que o observado no estudo. Para este fim, recorreu-se ao ajuste das curvas de Kaplan-Meier à funções paramétricas de sobrevivência. Estas funções foram utilizadas para extrapolar os dados de sobrevida. A seleção da função de melhor ajuste foi feita utilizando-se de critérios estatísticos, através das métricas *Akaike Information Criteria* (AIC) e *Bayesian Information Criteria* (BIC), bem como, por avaliação visual dos ajustes. As seguintes funções paramétricas foram avaliadas: exponencial, gama generalizada, Gompertz, log-logística, log-normal e Weibull. É importante ressaltar que, por não apresentar riscos proporcionais, ambas as curvas foram parametrizadas de maneira independente.

A Tabela 30 apresenta as métricas AIC e BIC para as curvas de sobrevida global de azacitidina e BSC. Os valores em negrito representam os menores valores para cada métrica, o que representa um melhor ajuste da função de sobrevivência aos dados.

Tabela 30. Sobrevida global: AIC e BIC.

Função de sobrevivência	Azacitidina		BSC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	732,23	740,32	906,98	909,94
Gama generalizada	734,43	744,00	899,02	908,58
Gompertz	733,23	739,61	907,90	914,27
Log-logística	733,08	739,45	899,18	905,55

Log-normal	732,78	739,16	897,12	903,49
Weibull	733,95	740,32	903,57	909,94

Fonte: Elaboração própria. BSC: melhor cuidado de suporte; AIC: *Akaike Information Criteria*; BIC: *Bayesian Information Criteria*.

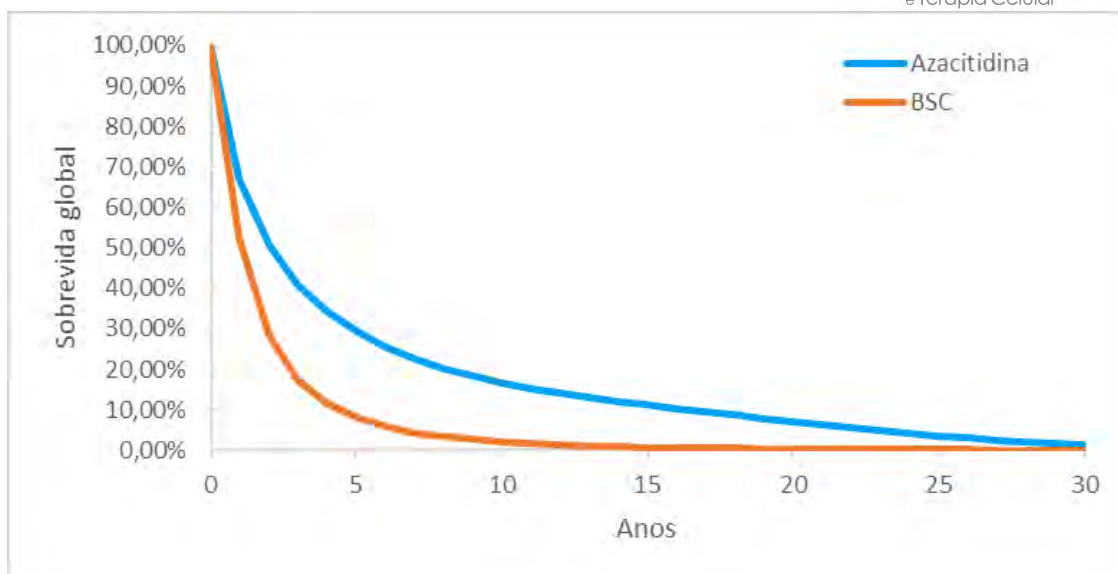
De acordo com os dados de AIC e BIC, a função log-normal representa o melhor ajuste aos dados apresentados nas curvas de Kaplan-Meyer do estudo AZA-001. Além disso, apresentou uma taxa de pacientes vivos, em 2 anos, similar ao observado nos estudos clínicos (Tabela 31). Desta forma, a função log-normal foi selecionada para modelar a sobrevida global dos pacientes no caso base da análise (Figura 18).

Tabela 31. Sobrevida global conforme estimado pela função de sobrevivência log-normal.

	Azacitidina	BSC
Mediana (meses)	24,75	12,88
Ano 1	67,13%	52,54%
Ano 2	50,75%	28,52%
Ano 5	29,37%	8,05%
Ano 10	16,67%	2,10%
Ano 15	11,19%	0,81%

Fonte: Elaboração própria. BSC: melhor cuidado de suporte.

Figura 18. Curvas de sobrevida global conforme utilizadas no modelo econômico.



Fonte: Elaboração própria. BSC: melhor cuidado de suporte.

Transformação para LMA

Para a taxa de transformação para LMA recorreu-se a uma revisão sistemática com meta-análise de estudos que avaliaram o uso de azacitidina e BSC em pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco. (67)

Resultados do estudo estimaram uma sobrevida livre de progressão mediana de 12 e 10 meses para azacitidina e BSC, respectivamente. (67) Estes valores foram transformados em probabilidades mensais através da Equação 2, (68) resultando em probabilidades de transformação de 5,7% e 6,7% para os respectivos medicamentos.

Equação 2. Equação para conversão da mediana de sobrevida livre de progressão em probabilidades mensais de progressão.

$$P(x)_{mensal} = 1 - (1 - 50\%)^{1/mSLP}$$

P(x): probabilidade mensal do evento x; mSLP: mediana da sobrevida livre de progressão.

Mortalidade por LMA

A probabilidade de morte em pacientes com transformação para LMA foi estimada a partir de Jabbour *et al.*, 2014. O estudo acompanhou 63 pacientes com transformação da síndrome mielodisplásica para LMA após a falha de um agente hipometilante. Este grupo de pacientes apresentou uma taxa de sobrevivência de 19% em um ano após a transformação, o que representa 81% dos pacientes mortos neste mesmo período. (69)

Esta taxa foi transformada em probabilidade mensal de acordo com a Equação 3.

Desta forma, assumiu-se a probabilidade de 12,92% para pacientes com transformação da síndrome mielodisplásica para LMA.

Equação 3. Conversão da taxa anual de mortalidade em probabilidade mensal.

$$P(x)_{\text{mensal}} = 1 - (1 - 81\%)^{\frac{1}{12}} = 12,92\%$$

P(x): probabilidade mensal do evento x.

Taxa descontinuação da azacitidina

Não foi considerada descontinuação do tratamento com azacitidina. Assim, assume-se que todos os pacientes são tratados até a progressão. Essa premissa pode ser considerada conservadora, uma vez que, tende a aumentar o custo de tratamento com o medicamento.

1.19.9 Parâmetros de utilidade

Uma vez que não foram encontrados dados de utilidade estimados para a população brasileira com síndrome mielodisplásica de alto risco, recorreu-se aos dados utilizados na análise de custo-efetividade de Levy *et al.*, 2014. (64)

A Tabela 32 apresenta os valores de *utility* utilizados no modelo econômico.

Tabela 32. Valores de utilidade por estado de saúde.

Estado de saúde	Azacitidina	BSC
SMD: Mês 1 e 2	0,670	0,670
SMD: Mês 3	0,700	0,690
SMD: Mês 4 ao 7	0,740	0,680
SMD: Mês 8+	0,800	0,720
LMA	0,670	0,670

Fonte: Levy, 2014. (64) BSC: melhor cuidado de suporte; SMD: síndrome mielodisplásica; LMA: leucemia mielóide aguda.

1.19.10 Parâmetros de custo

Custo da azacitidina

O custo de aquisição da azacitidina foi extraído do Banco de Preços em Saúde do Governo Federal e considerou o período de 25/11/2021 a 25/05/2023. Considerou-se a apresentação de 100 mg em forma de pó liofilizado para injetável, o valor da média ponderada foi de R\$ 483,08, conforme a Figura 19.

Figura 19. Preço da azacitidina conforme consulta ao Banco de Preços em Saúde.

RESULTADO

Os registros exibidos especificam as compras realizadas nos últimos 18 meses, o que corresponde ao seguinte período: 25-11-2021 a 25/05/2023

Base de Dados: BPS

Selecione sua Planilha

Mostrar 20

DADOS DO ITEM			DADOS DA COMPRA			DADOS DO FABRICANTE/FORNECEDOR		DADOS DA INSTITUIÇÃO			VALORES						
CÓDIGO BPS	DESCRIÇÃO CDMAT	UNIDADE DE FORNECIMENTO	GENÉRICO	DATA COMPRA	MODALIDADE DA COMPRA	DATA INSCRIÇÃO	TIPO COMPRA	FABRICANTE	FORNECEDOR	NOME DA INSTITUIÇÃO	MUNICÍPIO	UF	QTD ITENS COMPRADOS	PREÇO UNITÁRIO	CMED - PREÇO REGULADO	COMPETÊNCIA CMED	MÉDIA PONDERADA
BR0382406	AZACITIDINA, CONCENTRAÇÃO:100 MG, FORMA FARMACÉUTICA:PÓ LIOFILIZADO PI INJETÁVEL	FRASCO-AMPOLA	Sim	25/10/2022	Pregão	15/09/2023	A	NATCOFARMA DO BRASIL LTDA	NATCOFARMA DO BRASIL LTDA	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE	SAO PAULO	SP	18086	380.0000	1.363.1300	03/2023	477.3892
BR0385436	AZACITIDINA, CONCENTRAÇÃO:100 MG, FORMA FARMACÉUTICA:PÓ LIOFILIZADO PI INJETÁVEL	FRASCO-AMPOLA	Não	11/10/2022	Pregão	15/11/2022	J	DR REDDY'S FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA	ATORES DO BRASIL DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE	VITORIA	ES	1000	473.0000	1.758.7400	03/2023	483.0816
BR0383436	AZACITIDINA, CONCENTRAÇÃO:100 MG, FORMA FARMACÉUTICA:PÓ LIOFILIZADO PI INJETÁVEL	FRASCO-AMPOLA	Não	17/01/2023	Pregão	20/03/2023	J	DR REDDY'S FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA	DISTRIBUICAO DE MEDICAMENTOS FARMED LTDA	SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE - SES	RIO DE JANEIRO	RJ	2948	476.0000	1.636.1800	03/2023	483.0816
BR0382406	AZACITIDINA, CONCENTRAÇÃO:100 MG, FORMA FARMACÉUTICA:PÓ LIOFILIZADO PI INJETÁVEL	FRASCO-AMPOLA	Sim	29/08/2022	Pregão	13/10/2022	A	NATCOFARMA DO BRASIL LTDA	NATCOFARMA DO BRASIL LTDA	SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ	FORTALEZA	CE	499900	480.0000	1.478.1700	03/2023	477.3892
BR0382406	AZACITIDINA, CONCENTRAÇÃO:100 MG, FORMA FARMACÉUTICA:PÓ LIOFILIZADO PI INJETÁVEL	FRASCO-AMPOLA	Não	01/07/2022	Pregão	08/08/2022	J	DR REDDY'S FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA	DISTRIBUICAO DE MEDICAMENTOS FARMED LTDA	FUNDO ESTADUAL DE SAÚDE DO PARANÁ - FUNSAÚDE	CURITIBA	PR	2130	499.0000	1.724.4900	03/2023	483.0816
BR0385436	AZACITIDINA, CONCENTRAÇÃO:100 MG, FORMA FARMACÉUTICA:PÓ LIOFILIZADO PI INJETÁVEL	FRASCO-AMPOLA	Não	02/12/2021	Pregão	05/01/2023	A	UNITED MEDICAL LTDA	UNITED MEDICAL LTDA	MUNICÍPIO DE TEIXEIRA DE FREITAS	TEIXEIRA DE FREITAS	BA	200	687.0000	2.274.1100	03/2023	477.3892
BR0385436	AZACITIDINA, CONCENTRAÇÃO:100 MG, FORMA FARMACÉUTICA:PÓ LIOFILIZADO PI INJETÁVEL	FRASCO-AMPOLA	Não	15/09/2022	Dispensa de Licitação	09/08/2022	J	UNITED MEDICAL LTDA	NORD PRODUTOS EM SAÚDE LTDA	SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE - SES	JOAO PESSOA	PB	22	748.5300	1.754.4900	03/2023	483.0816

Mostrando 1 a 7 de 7 registros(s)

Fonte: Elaboração própria.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

Para o cálculo do custo de tratamento considerou-se a posologia do medicamento:

- **Posologia:** 75 mg/m² por 7 dias em ciclos de 28 dias. (superfície corporal de 1,86 m², conforme a Tabela 29).

Desta forma, o custo por ciclo de tratamento de 28 dias é estimado em R\$ 4.715,55 (R\$ 483,08/100 * 1,86 * 7).

Custo de acompanhamento (BSC e azacitidina)

O custo do acompanhamento para pacientes em tratamento com BSC e azacitidina foi baseado em microcosting com padrão de tratamento e frequência dos itens de custo extraídos de Clark *et al.*, 2011. (34)

A Tabela 33 apresenta o detalhamento do custo de acompanhamento mensal dos pacientes em BSC, enquanto a Tabela 34 apresenta o mesmo custo para pacientes tratados com azacitidina.

Tabela 33. Custo de acompanhamento mensal - BSC.

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 04/2023	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	4	R\$ 4,11	R\$ 16,44	SIGTAP 04/2023	02.02.02.038-0
Eritropoietina 40 UM	66%	7	R\$ 28,00	R\$ 130,19	BPS - 04/2023	BR0465319
Filgrastim 300 mcg	25%	7	R\$ 37,99	R\$ 67,22	BPS - 09/2023	BR0268118
Desferasirox 20 mg/kg/dia	54%	122	R\$ 52,16	R\$ 3.414,85	BPS - 09/2023	BR0325837
TOTAL				R\$ 3.668,70		

Fonte: Elaboração própria.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

Tabela 34. Custo de acompanhamento mensal - Azacitidina.

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 07/2022	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	4	R\$ 4,11	R\$ 16,44	SIGTAP 07/2022	02.02.02.038-0
Eritropoietina 40 UM	16%	7	R\$ 28,00	R\$ 31,05	BPS - 09/22	BR0465319
Filgrastim 300 mcg	16%	7	R\$ 37,99	R\$ 42,13	BPS - 09/22	BR0268118
TOTAL				R\$ 129,63		

Fonte: Elaboração própria.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

Custo de transfusões

Foram considerados os custos de transfusão de concentrado de hemácias e plaquetas, uma vez que, espera-se que o tratamento reduza a dependência dos pacientes em relação aos hemoderivados.

A frequência de transfusões por mês foi obtida de um estudo retrospectivo de Diamantopoulos *et al.*, 2014, (70) enquanto o custo das transfusões foi estimado a partir de microcusteio, conforme detalhado no ANEXO 8.

A Tabela 35 apresenta o custo mensal relacionado a transfusão de concentrado de hemácias e plaquetas.

Tabela 35. Custo mensal de transfusões (hemácias e plaquetas).

Item de custo	Custo unitário	Frequência mensal	Custo mensal
Concentrado de hemácias			
Azacitidina	R\$ 564,45	1,00	R\$ 564,45
BSC	R\$ 564,45	3,00	R\$ 1.693,35
Concentrado de plaquetas			
Azacitidina	R\$ 277,93	0,97	R\$ 270,52
BSC	R\$ 277,93	0,55	R\$ 152,17

Fonte: Frequência mensal de Diamantopoulos, 2014. (70)

Custo de tratamento da LMA

Para o custo de tratamento da LMA recorreu-se a Tabela SIGTAP, considerando o procedimento 03.04.06.023-2 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA LINFOIDE/LINFOBLÁSTICA AGUDA, LINFOMA LINFOBLÁSTICO, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA - 1ª LINHA, com valor mensal de R\$ 11.644,00 (Figura 20).

Figura 20. Procedimento de quimioterapia pra LMA em 1ª linha.

Procedimento

Procedimento: 03.04.06.023-2 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA LINFOIDE/LINFOBLÁSTICA AGUDA, LINFOMA LINFOBLÁSTICO, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA - 1ª LINHA - FASES TERAPÊUTICAS INICIAIS.

Grupo: 03 - Procedimentos clínicos
Sub-Grupo: 04 - Tratamento em oncologia
Forma de Organização: 06 - Quimioterapia curativa - adulto

Competência: 05/2023 [Histórico de alterações](#)

Modalidade de Atendimento: Ambulatorial
Complexidade: Alta Complexidade
Financiamento: Média e Alta Complexidade (MAC)
Sub-Tipo de Financiamento:
Instrumento de Registro: APAC (Proc. Principal)
Sexo: Ambos
Módulo de Permanência:
Tempo de Permanência:
Quantidade Máxima: 1
Idade Mínima: 19 anos
Idade Máxima: 130 anos
Pontos:
Atributos Complementares: Exige CNS Admite APAC de Continuidade Exige registro na APAC de dados complementares

Valores:

Serviço Ambulatorial:	R\$ 11.644,00	Serviço Hospitalar:	R\$ 0,00
Total Ambulatorial:	R\$ 11.644,00	Serviço Profissional:	R\$ 0,00
		Total Hospitalar:	R\$ 0,00

Descrição: CID CBO [Link](#) Serviço Classificação [Habilitação](#) [Processo](#) [Origem](#) [Plano](#) [Unidade](#) [Renases](#) [TUS](#)

Descrição:
FASE DE INDUÇÃO, CONSOLIDAÇÃO OU INTENSIFICAÇÃO DA QUIMIOTERAPIA CURATIVA DE 1ª LINHA DE LEUCEMIA LINFOIDE/LINFOBLÁSTICA AGUDA, LINFOMA LINFOBLÁSTICO, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA, INCLUI ANTIMICROBIANO PROFILÁTICO E QUIMIOTERAPIA INTRATECAL, COMPATÍVEL COM O PROCEDIMENTO SECUNDÁRIO 03.04.08.001-2. FATOR ESTIMULANTE DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS/MACRÓFAGOS, PODE SER AUTORIZADO EM CONJUNTO COM UM DOS OS PROCEDIMENTOS PRINCIPAIS 03.04.08.003-9, INTERNAÇÃO PARA QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIAS AGUDAS/CRÔNICAS AGUDIZADAS OU 03.04.08.002-0, INTERNAÇÃO PARA QUIMIOTERAPIA DE ADMINISTRAÇÃO CONTÍNUA, MÁXIMO DE 6 MESES.

Fonte: Elaboração própria.

1.19.11 Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística foi executada considerando-se uma variação de $\pm 20\%$ para todos os parâmetros clínicos, de custo e utilidade, exceto para:

- **Idade média do paciente:** variada entre 38 e 83, conforme dados de Fenaux *et al.*, 2009; (54)
- **Taxa de desconto para custos e desfechos:** variada entre 0% e 10%, conforme as diretrizes nacionais; (62)
- **Funções de sobrevivência para sobrevida global:** as funções foram variadas de acordo com o potencial de influência nos resultados (reduzindo ou aumentando a sobrevida global);
- **Porcentual de mulheres:** variada entre 13% e 36%, conforme dados de Fenaux *et al.*, 2009; (54)
- **Custo de aquisição da azacitidina:** conforme dados obtidos do Banco de Preços em Saúde (R\$ 477,36 - R\$ 603,81).

A tabela completa de parâmetros avaliados em análise de sensibilidade pode ser vista no ANEXO 9.

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística foi executada considerando-se 1.000 iterações. As distribuições e intervalos de variação utilizados para cada parâmetro estão detalhados no ANEXO 9.

1.20 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 36 apresenta resumidamente as principais características do modelo econômico.

Tabela 36. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.
Perspectiva	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
Intervenção e comparador	• Intervenção: Azacitidina • Comparador: BSC
Desfechos	Anos de vida ajustados por qualidade e anos de vida ganhos
Estrutura do modelo	Modelo de semi-markoviano
Horizonte temporal	Toda vida
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Parâmetros clínicos	Parâmetros clínicos foram estimados a partir do estudo AZA-001, Garcia <i>et al.</i> , 2021, Jabbour <i>et al.</i> , 2014. (54,67,69)
Estimativa dos custos	Os custos foram estimados a partir do Banco de Preços em Saúde e Tabela SIGTAP. Padrão de uso de recursos para o BSC e acompanhamento de pacientes tratados com azacitidina foram estimados por microcusteio, baseado em Clark <i>et al.</i> , 2011. (34)
Análise de sensibilidade	Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística e

probabilística

Fonte: Elaboração própria. SUS: Sistema Único e Saúde; BSC: melhor cuidado de suporte; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPMEs.

1.21 Resultados

1.21.1 Cenário base

O resultado do cenário base da análise considerou o horizonte temporal de toda a vida com taxa de desconto de 5% para custos e desfechos.

Os resultados estão apresentados na Tabela 37.

Tabela 37. Resultado da análise de custo-efetividade.

Desfechos	Azacitidina	BSC	Incremental
Custo total	R\$ 292.553,70	R\$ 102.842,65	R\$ 189.711,05
Tratamento	R\$ 285.967,46	R\$ 94.898,99	R\$ 191.068,47
LMA	R\$ 6.586,24	R\$ 7.943,66	-R\$ 1.357,42
AV	3,88	1,83	2,05
AVAQ	3,07	1,10	1,98
RCEI (R\$ / AV ganhos)			R\$ 92.400,74
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)			R\$ 96.048,51

Fonte: Elaboração própria. BSC: melhor cuidado de suporte; LMA: leucemia mielóide aguda; AV: anos de vida; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

O resultado da análise apresenta uma RCUI de aproximadamente R\$ 96.049 por AVAQ ganho. Já para o desfecho de AV ganhos, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 92.401 por AV ganho.

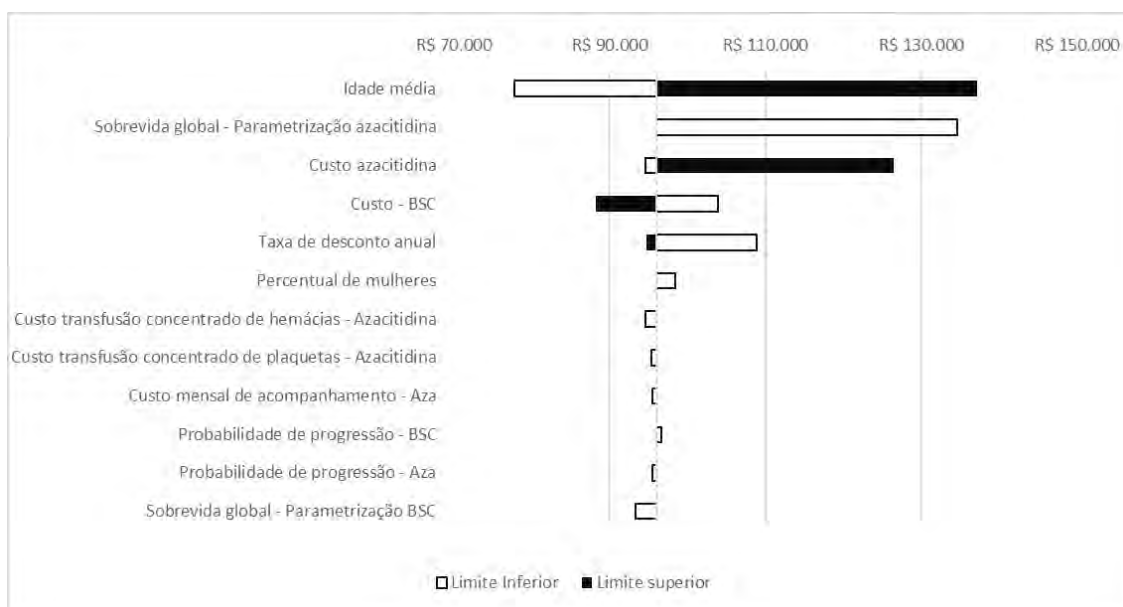
Considerando um limiar de custo-efetividade de 3 vezes o PIB per capita nacional (R\$ 138.465; PIB per capita de R\$ 46.155 para o ano de 2022), utilizado para doenças raras (prevalência da

síndrome mielodisplásica: 1-9 por 100 mil), (71) pode ser afirmar que o tratamento com azacitidina é uma opção custo-efetiva para o SUS.

1.21.2 Análise de sensibilidade determinística

O resultado da análise de sensibilidade determinística pode ser visto no diagrama de tornado da Figura 21.

Figura 21. Diagrama de tornado – Análise de sensibilidade determinística.



Fonte: Elaboração própria. Aza: azacitidina; BSC: melhor cuidado de suporte.

Os parâmetros de maior influência nos resultados foram:

- **Idade inicial do paciente:** pacientes com idade mais avançada apresentam menor relação de custo-efetividade, uma vez que, apresentam naturalmente menor sobrevida, o que torna o benefício do tratamento limitado frente ao seu custo em relação ao BSC;
- **Parametrização da sobrevida global:** ao utilizar uma função de sobrevivência (Weibull) que reduz a sobrevida de pacientes tratados com azacitidina, os benefícios do tratamento são reduzidos, o que traz o aumento da RCU;

- **Custo da azacitidina:** o aumento do custo da azacitidina, em relação ao cenário base, traz um aumento da RCUI.

É importante ressaltar que em nenhum dos casos, os parâmetros foram capazes de proporcionar uma RCUI superior ao limiar de 3 vezes o PIB per capita nacional, reafirmando a custo-efetividade do tratamento.

1.21.3 Análise de sensibilidade probabilística

O resultado da análise de sensibilidade probabilística está apresentado no plano de custo-efetividade da Figura 22.

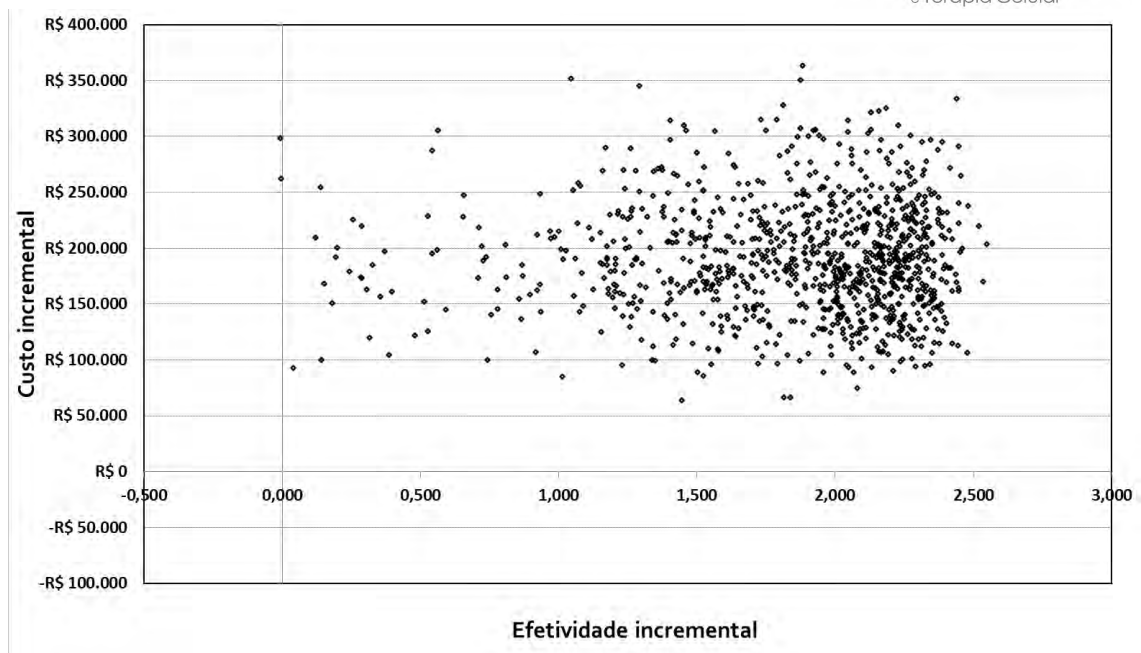
As iterações se localizaram quase integralmente no quadrante I (99,8%). O restante das iterações (0,2%) localizou-se no quadrante II.

Os achados da análise de quadrantes confirmam o resultado observado no cenário base da análise, onde azacitidina apresentou maior custo com maior efetividade. Além disso, 80% das iterações localizaram-se abaixo do limite de disposição a pagar de três vezes o PIB per capita nacional (R\$ 138.465).

Já a curva de aceitabilidade, da Figura 23, determina o limite de disposição a pagar mínimo para que a intervenção seja considerada custo-efetiva. O resultado desta análise demonstra que com um limiar de aproximadamente R\$ 100 mil, azacitidina torna-se uma alternativa de tratamento mais custo-efetiva do que seu comparador, o BSC.

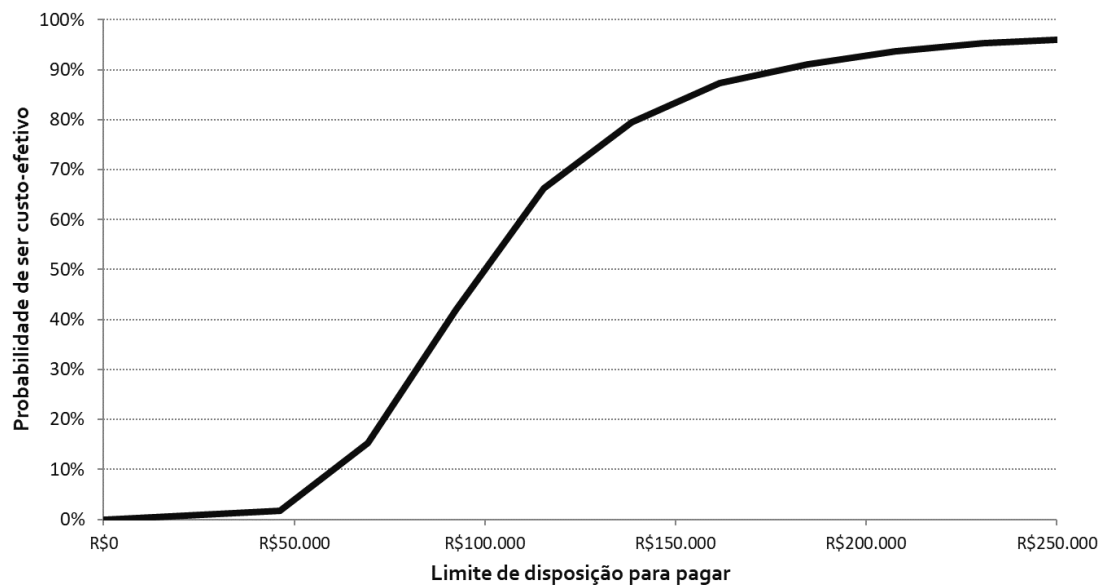
Estes resultados confirmam a robustez dos resultados apresentados pelo modelo econômico.

Figura 22. Plano de custo-efetividade.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 23. Curva de aceitabilidade.



Fonte: Elaboração própria.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da ABHH.

1.22 Limitações

Apesar da robustez dos resultados apresentados pela análise de custo-efetividade, quanto a integridade interna do modelo, demonstrada pelas análises de sensibilidade, algumas limitações quanto a generalização dos resultados pode ser vista.

A principal limitação encontrada está relacionada aos dados de *utility* utilizados no modelo econômico, que não representam a população brasileira. No entanto, esta é uma limitação comum a muitas análises de custo-efetividade apresentadas à CONITEC e deriva da falta de estudos de qualidade de vida realizados no país. Também pode-se considerar como limitação o padrão de tratamento escolhido para o BSC, que pode apresentar grande variabilidade nas diversas regiões do Brasil. É importante lembrar, porém, que tal tratamento é definido e diretrizes internacionais e representa o tratamento mínimo necessário para este grupo de pacientes.

Desta forma, podemos concluir que as limitações apresentadas nesta seção não impactam de maneira significativa os resultados da avaliação econômica.

Impacto orçamentário

1.23 Objetivo

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos, procedimentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para este fim.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação de azacitidina no tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco, ao SUS.

Para isso foi elaborado um modelo de impacto orçamentário no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (72)

1.24 Métodos

1.24.1 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde.

1.24.2 Intervenção e comparadores

Assim como na análise de custo-efetividade, a intervenção adotada neste estudo foi a azacitidina. O comparador adotado foi o BSC.

1.24.3 Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de 5 anos, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. (72)

1.24.4 Definição de população de interesse

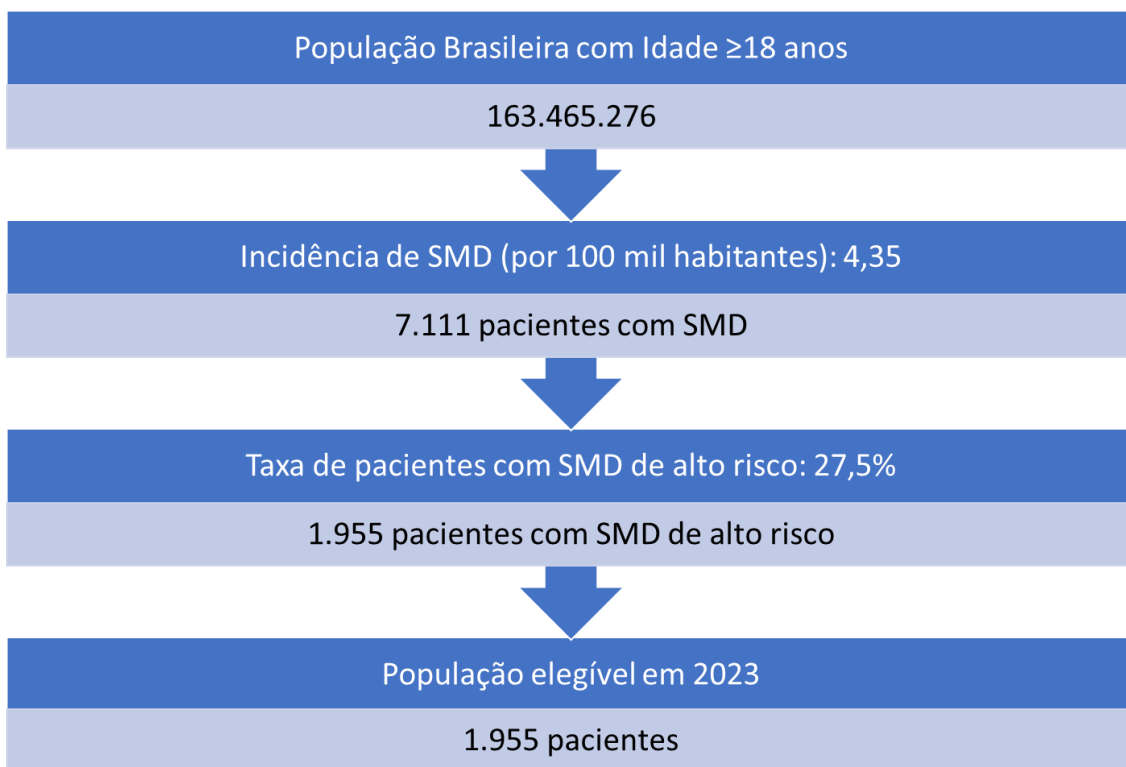
A população de interesse foi definida a partir do método epidemiológico, uma vez que, a definição da população por demanda aferida torna-se inviável, dada a falta de um procedimento específico para o tratamento da doença de alto risco no SUS.

O método epidemiológico para definição da população de interesse, se vale de parâmetros como incidência e prevalência, que são aplicados a população de um país ou região para se estimar a população de interesse com uma certa condição de saúde. No caso desta análise de impacto orçamentário os seguintes parâmetros foram utilizados:

- **População brasileira com idade igual ou superior a 18 anos:** a população de pacientes adultos foi obtida através da projeção populacional brasileira, elaborada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), publicada em 2018; (73)
- **Incidência de síndrome mielodisplásica:** a incidência de síndrome mielodisplásica foi obtida de Ma *et al.*, 2012, que estimou uma incidência de 4,1 a 4,6 casos por 100 mil habitantes. Para o caso base da análise foi utilizado o ponto central deste intervalo (4,35 por 100 mil); (1)
- **Proporção de pacientes de alto risco:** a *Leukemia and Lymphoma Society* estima que de todos os casos de síndrome mielodisplásica de 25% a 30% apresentem doença de alto risco. Assim, para o caso base da análise de impacto orçamentário, utilizou-se o ponto central deste intervalo (27,5%); (17)

A aplicação sequencial destes parâmetros, conforme resumido na Figura 24, estimou que, para o ano de 2023, o Brasil teria aproximadamente 1.955 novos casos de síndrome mielodisplásica de alto risco. A projeção do número de novos pacientes, entre 2024 e 2028, se deu pela aplicação da taxa de crescimento da população brasileira adulta, conforme estimada pelo IBGE (Tabela 38).

Figura 24. Definição da população elegível para o ano de 2023.



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 38. Projeção da população elegível para o período de 2024 a 2028.

Desfechos	2024	2025	2026	2027	2028
Crescimento populacional (≥18 anos)	0,99%	0,92%	0,88%	0,84%	0,79%
Pacientes iniciando tratamento	1.975	1.993	2.011	2.027	2.043

Fonte: Elaboração própria.

1.24.5 Participação de mercado

A participação de azacitidina no mercado nacional foi estimada de maneira progressiva, considerando um cenário hipotético em que o medicamento tem 30% do mercado, no primeiro ano após sua incorporação, e aumenta sua participação gradativamente até atingir 60% no quinto ano (Tabela 39). Este cenário baseia-se em uma premissa de que a adoção inicial da tecnologia seria mais rápida, uma vez que a falta de um medicamento específico para pacientes com doença de alto risco é uma necessidade médica não atendida. Nos anos seguintes essa

progressão ocorreria de maneira mais gradual, chegando a 60% dos pacientes no quinto ano após a incorporação.

Por tratar-se de um cenário baseado em premissas, participações de mercado maiores e menores do que a proposta no cenário base foram avaliadas em análise de cenários.

Tabela 39. Participação de mercado estimada – Cenário base.

	2024	2025	2026	2027	2028
Azacitidina	30%	40%	50%	55%	60%
BSC	70%	60%	50%	45%	40%

Fonte: Elaboração própria. BSC: melhor cuidado de suporte.

1.24.6 Definição do fluxo de pacientes ao longo dos anos

O fluxo de pacientes segue um racional simples: pacientes iniciando o tratamento em um ano são carregados para os anos seguintes, cumulativamente, ao longo do período. A saída de pacientes por progressão ou morte não é considerada no fluxo, pois já está contemplada nos custos, que são extraídos diretamente do modelo econômico.

De acordo com este racional temos os seguintes fluxos para o cenário de referência, sem a incorporação de azacitidina (Tabela 40) e o cenário projetado, com a incorporação do medicamento (Tabela 41).

Tabela 40. Fluxo de pacientes - Cenário referência.

Ano de acompanhamento	2024	2025	2026	2027	2028
Ano 1	1.975	1.993	2.011	2.027	2.043
Ano 2		1.975	1.993	2.011	2.027
Ano 3			1.975	1.993	2.011
Ano 4				1.975	1.993
Ano 5					1.975

Total de pacientes	1.975	3.968	5.978	8.006	10.049
---------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 41. Fluxo de pacientes - Cenário projetado.

Azacitidina					
Ano de acompanhamento	2024	2025	2026	2027	2028
Ano 1	592	797	1.005	1.115	1.226
Ano 2		592	797	1.005	1.115
Ano 3			592	797	1.005
Ano 4				592	797
Ano 5					592
Total de pacientes	592	1.390	2.395	3.510	4.736
BSC					
Ano de acompanhamento	2024	2025	2026	2027	2028
Ano 1	1.382	1.196	1.005	912	817
Ano 2		1.382	1.196	1.005	912
Ano 3			1.382	1.196	1.005
Ano 4				1.382	1.196
Ano 5					1.382
Total de pacientes	1.382	2.578	3.584	4.496	5.313

Fonte: Elaboração própria. BSC: melhor cuidado de suporte.

1.24.7 Custos

Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-efetividade. Desta forma, consideram-se todos os custos relacionados ao tratamento, bem como, os benefícios relacionados a ele. A composição dos custos já foi detalhada na Seção 1.19.10.

A Tabela 42 apresenta os custos por ano de acompanhamento do paciente por comparador.

Tabela 42. Custos de tratamento por comparador e ano de tratamento.

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Azacitidina	R\$ 61.981	R\$ 44.471	R\$ 34.508	R\$ 28.150	R\$ 23.733
BSC	R\$ 44.231	R\$ 24.314	R\$ 13.934	R\$ 8.652	R\$ 5.753

Fonte: Elaboração própria. BSC: melhor cuidado de suporte.

1.24.8 Análise de sensibilidade

Análise de cenários

Uma análise de cenários foi concebida para avaliar os limites do impacto orçamentário incremental, acumulado em 5 anos, de acordo com a variação da participação de mercado da azacitidina no SUS. Para isso, foram propostos dois cenários (Tabela 43): o primeiro, de menor participação de mercado, em relação ao cenário base. Já o segundo apresenta uma maior participação do medicamento no SUS. A proposição destes cenários tem por objetivo definir limites mínimos e máximos de comprometimento do orçamento com a incorporação da nova tecnologia.

H E A L T H

Tabela 43. Cenários de participação de mercado de Siklos® (hidroxiureia) no SUS.

	2024	2025	2026	2027	2028
Menor participação	10%	20%	30%	40%	50%
Maior participação	50%	60%	70%	75%	80%

Fonte: Elaboração própria.

1.25 Resumo das principais características do modelo

A Tabela 44 apresenta resumidamente as principais características do modelo de impacto orçamentário.

Tabela 44. Resumo das principais características do modelo.

Característica	Observações
População de interesse	Pacientes síndrome mielodisplásica de alto risco
Perspectiva	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
Intervenção e comparador	• Intervenção: Azacitidina • Comparador: BSC
Horizonte temporal	Cinco anos
Estimativa de custos	Os custos foram extraídos diretamente do modelo econômico. Assim, considerou-se, além do custo de aquisição de medicamentos, os custos relacionados ao acompanhamento dos pacientes, transfusões e progressão para LMA
Análise de sensibilidade	Baseada em cenários

Fonte: Elaboração própria.

1.26 Resultados

1.26.1 Cenário base

A Tabela 45 apresenta o impacto orçamentário da incorporação da azacitidina conforme os parâmetros expostos nas seções anteriores.

Tabela 45. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário base (em R\$).

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Sem azacitidina	87.350.866	136.170.163	164.905.676	183.420.243	196.303.019	768.149.967
Com azacitidina	97.867.006	162.263.289	211.008.047	251.430.570	287.422.282	1.009.991.196
Incremental	10.516.140	26.093.127	46.102.371	68.010.327	91.119.264	241.841.229

Fonte: Elaboração própria.

A análise de impacto orçamentário, no cenário base, resultou em um impacto ao orçamento de aproximadamente R\$ 11 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 91

milhões no quinto ano. O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R\$ 242 milhões.

É importante ressaltar que, apesar de não haver limiares oficiais para análises de impacto orçamentário no país, estudo conduzido pelo *Instituto de efectividad clínica e sanitária* (IECS), publicado em 2021, estimou que um impacto orçamentário considerado alto, para o Brasil, seria considerado a partir de R\$ 170 milhões, em média, por ano. (74) Desta forma, considerando este limiar hipotético, a incorporação da azacitidina ao SUS não traria um alto impacto orçamentário (média anual de 48 milhões por ano).

1.26.2 Análise de cenários

A análise de cenários considerou os cenários expostos na Seção 1.24.8, de menor e maior participação de mercado para azacitidina no SUS.

A Tabela 46 apresenta o resultado da análise de cenário para a menor participação de mercado (Tabela 43), enquanto a Tabela 47 apresenta o resultado para a maior (Tabela 43).

Tabela 46. Impacto orçamentário – Cenário de menor participação de mercado.

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Sem azacitidina	87.350.866	136.170.163	164.905.676	183.420.243	196.303.019	768.149.967
Com azacitidina	90.856.246	147.226.281	187.709.763	222.024.936	254.518.475	902.335.702
Incremental	3.505.380	11.056.118	22.804.087	38.604.693	58.215.456	134.185.735

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 47. Impacto orçamentário – Cenário de maior participação de mercado.

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Sem azacitidina	87.350.866	136.170.163	164.905.676	183.420.243	196.303.019	768.149.967
Com azacitidina	104.877.766	177.300.298	234.306.331	282.635.580	325.996.732	1.125.116.707
Incremental	17.526.900	41.130.135	69.400.655	99.215.337	129.693.713	356.966.741

Fonte: Elaboração própria.

Considerando os cenários propostos o impacto incremental acumulado em 5 anos poderá variar entre R\$ 134 milhões e R\$ 357 milhões. Considerando o limite hipotético de R\$ 170 milhões por ano, mesmo no cenário de maior participação de mercado, a incorporação da azacitidina ao SUS não traria um alto impacto orçamentário.

ORIGIN
HEALTH

Considerações finais

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com azacitidina em pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco. Ao final da busca e seleção foi incluído um ECR, que comparou o tratamento com azacitidina a tratamentos convencionais, e outras seis análises adicionais deste ECR. (54–60)

Foi possível observar que na análise primária de ECR AZA-001 o tratamento com azacitidina reduziu em 42% o risco de morte dos pacientes em comparação aos melhores cuidados de suporte (HR: 0,58; p-valor=0,0045). Além disso, foi capaz de reduzir o risco de progressão para LMA em 59% (HR: 0,41; p-valor<0,0001). Quanto a resposta hematológica, o tratamento com azacitidina também foi capaz de ser significativamente melhor do que os tratamentos convencionais, melhorando as taxas de respostas completa e parcial. (54)

A subanálise conduzida por Fenaux *et al.*, 2010 (55), avaliou de forma mais aprofundada a comparação entre a azacitidina e LDara-C de acordo com o risco citogenético dos pacientes. Os resultados sugerem que a vantagem observada no desfecho de SG com azacitidina sobre LDara-C está presente em subgrupos de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco definidos pela classificação FAB e risco citogenético IPSS, e mostra que a vantagem na SG resulta não apenas de taxas de resposta mais altas com azacitidina, mas também de respostas hematológicas de duração significativamente mais longas.

Adicionalmente, Seymour *et al.*, (57), realizaram uma análise de subgrupo a qual comprovou que o benefício observado para os desfechos de eficácia permanece em pacientes com idades superior ou igual a 75 anos e bom estado funcional. De forma semelhante, Seymour *et al.*, 2014 (60), observaram que os desfechos de eficácia permanecem significativos independente da celularidade da medula óssea, comprovando que a azacitidina é eficaz também em pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco com medula óssea hipocelular.

Silverman *et al.*, 2011 (58), avaliaram a terapia continuada com azacitidina e concluíram que uma longa exposição ao medicamento possibilita um aumento na qualidade da resposta em quase metade dos pacientes respondedores, isto porque embora 91% das primeiras respostas tenham ocorrido em seis ciclos, a continuação da azacitidina melhorou a categoria de resposta em 48% dos pacientes. A melhor resposta foi alcançada por 92% dos respondedores em 12 ciclos.

Além disso, Gore *et al.*, 2013 (59), comprovaram que mesmo para aqueles pacientes que não atingiram respostas completa ou parcial durante o curso do estudo, foi possível observar um benefício na SG no tratamento com azacitidina em comparação aos tratamentos convencionais.

Quanto aos desfechos de segurança, a azacitidina demonstrou consistência na tolerabilidade e desenvolvimento de EAs ao longo do ECR AZA-001 e suas análises posteriores. Os EAs de grau 3 a 4 mais comuns foram citopenias no sangue periférico, não só para o tratamento com azacitidina, mas também para os comparadores utilizados. (54–57,60)

O risco de viés do ECR AZA-001, classificado através da ferramenta RoB 2.0. (49), foi avaliado como alto em todos os desfechos principalmente por se tratar de um estudo aberto e com relatos de desvios de protocolo desbalanceado entre os grupos. A qualidade da evidência avaliada pelo sistema GRADE foi baixa em todos os desfechos, principalmente pelo risco de viés elevado e por se tratar de evidência indireta, uma vez que o estudo AZA-001, cujo objetivo foi avaliar pacientes de risco mais alto (intermediário 2 ou alto), incluiu apenas entre 46% e 48% dos pacientes em cada grupo com doença de alto risco. (54–60) Destaca-se que tanto em subanálises, quanto na análise primária por tipo de tratamento convencional, alguns desfechos não apresentaram significância estatística. Entretanto, optou-se por não reduzir a qualidade por imprecisão uma vez que tais análises possuem tamanho amostral reduzido, além de apresentarem menor poder estatístico, dificultando a detecção de pequenas diferenças entre os grupos.

A avaliação econômica, conduzida sob a perspectiva do SUS, baseou-se em um modelo semi-markoviano, com parâmetros clínicos obtidos a partir da literatura disponível. Os parâmetros de custo foram retirados de bases de dados públicas e os padrões de tratamento foram validados por especialistas. A estrutura do modelo baseou-se em um modelo publicado em 2014, na perspectiva do sistema de saúde canadense. Os resultados do modelo sugerem que a incorporação da azacitidina ao SUS traria maior custo com maior efetividade quando comparado ao melhor cuidado de suporte. É importante ressaltar que este é um resultado esperado, uma vez que, não existem tratamentos específicos para a síndrome mielodisplásica de alto risco atualmente incorporados ao SUS. A avaliação econômica resultou em uma RCUI de aproximadamente R\$ 96 mil por ano de vida ajustado por qualidade ganho. O ganho em sobrevida ajustada por qualidade para pacientes tratados com azacitidina foi de aproximadamente 2 anos. A análise de impacto orçamentário estimou um impacto incremental, acumulado em 5 anos, de aproximadamente R\$ 242 milhões (média anual de 48 milhões por ano). Este resultado pode variar entre R\$ 134 e R\$ 357 milhões, de acordo com o cenário observado.

Com base no exposto, a azacitidina demonstrou ser um tratamento eficaz e com perfil de segurança manejável, além de mostrar-se custo-efetivo e com impacto orçamentário adequado, para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco, representando uma importante opção de tratamento no contexto do SUS.

ORIGIN
HEALTH

Referências bibliográficas

1. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med.* 2012;125(7 SUPPL.):S2.
2. Arber DA. The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: What the practicing clinician needs to know. *Semin Hematol.* 2018;56(2):90–5.
3. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet.* 2014;383(9936):2239–52.
4. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev.* 2019;36:70–87.
5. Antonio M, Júnior F, Ivo ML, Rose E, Jardim C. Sobrevida e evolução leucêmica de portadores de síndromes mielodisplásicas Survival and leukemic evolution of patients with myelodysplastic syndromes. 2010;21(2).
6. Ministério de Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais. 2016. p. 35.
7. Ministério de Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco. 2022. p. 1–53.
8. Cogle CR. Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep.* 2015;10(3):272–81.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Myelodysplastic syndromes. Vol. 1. 2023. p. 1–113.
10. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(2):142–56.
11. Ministério da Saúde(Brasil). Plataforma NAT-JUS [Internet]. 2023. Available from: <https://www.cnj.jus.br/e-natjus/pesquisaPublica.php>
12. Marron TU, Silverman LR. Myelodysplastic syndromes. *Mayo Clin.* 2019;288–97.
13. Loosdrecht AA van de, Smoljanović IM. EHA endorsement of ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up for Myelodysplastic Syndromes. *HemaSphere.* 2021;1–2.
14. Vassallo J, Magalhães SMM. Síndromes mielodisplásicas e mielodisplásicas/mieloproliferativas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(4):267–72.
15. Klepin HD. Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia in the Elderly. *Clin Geriatr Med.* 2016;32(1):155–73.
16. Lopes LF, Lorand-Metze I, Mendes WL, Seber A, Melo LN. Síndrome mielodisplásica na infância. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006;28(3):226–37.
17. Leukemia and Lymphoma Society. Myelodysplastic Syndrome (MDS) Research Funded by LLS. 2023. p. 16–9.
18. Atallah E, Bylow K, Troy J, Saber W. Treatment of older patients with high-risk

myelodysplastic syndromes (MDS): The emerging role of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo HSCT). *Curr Hematol Malig Rep*. 2014;9(1):57–65.

19. Jiang Y, Dunbar A, Gondek LP, Mohan S, Rataul M, O’Keefe C, et al. Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML. *Blood*. 2009;113(6):1315–25.
20. Yang L, Qian Y, Eksioglu E, Epling-Burnette PK, Wei S. The inflammatory microenvironment in MDS. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(10):1959–66.
21. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical Effect of Point Mutations in Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2496–506.
22. Drazer MW, Kadri S, Sukhanova M, Patil SA, West AH, Feurstein S, et al. Prognostic tumor sequencing panels frequently identify germ line variants associated with hereditary hematopoietic malignancies. *Blood Adv*. 2018;2(2):146–50.
23. Aksoy M, Ozeris S, Sabuncu H, Inanici Y, Yanardag R. Exposure to benzene in Turkey between 1983 and 1985: A haematological study on 231 workers. *Br J Ind Med*. 1987;44(11):785–7.
24. Kuendgen A, Nomdedeu M, Tuechler H, Garcia-Manero G, Komrokji RS, Sekeres MA, et al. Therapy-related myelodysplastic syndromes deserve specific diagnostic sub-classification and risk-stratification—an approach to classification of patients with t-MDS. *Leukemia*. 2021;35(3):835–49.
25. Leone G, Fianchi L, Voso MT. Therapy-related myeloid neoplasms. *Curr Opin Oncol*. 2011;23(6):672–80.
26. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation - Retrospective cohort study in 15 countries. *Br Med J*. 2005;331(7508):77–80.
27. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405.
28. Valent P, Horny HP, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res*. 2007;31(6):727–36.
29. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982;51(2):189–99.
30. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079–88.
31. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454–65.
32. Thomas ML. The impact of myelodysplastic syndromes on quality of life: Lessons learned

- from 70 voices. *J Support Oncol*. 2012;10(1):37–44.
33. Goldberg SL, Chen E, Sasane M, Paley C, Guo A, Laouri M. Economic impact on US Medicare of a new diagnosis of myelodysplastic syndromes and the incremental costs associated with blood transfusion need. *Transfusion*. 2012;52(10):2131–8.
 34. Clark O, de Matos Faleiros EJ. Cost of the treatment of myelodysplastic syndrome in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(1):31–4.
 35. Soper J, Sadek I, Urniasz-Lippel A, Norton D, Ness M, Mesa R. Patient and Caregiver Insights into the Disease Burden of Myelodysplastic Syndrome. *Patient Relat Outcome Meas*. 2022;Volume 13(February):31–8.
 36. Lipof JJ, Loh KP, O'Dwyer K, Liesveld JL. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Older Adults with Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2018 Jun;10(6).
 37. Styczyński J, Tridello G, Koster L, Iacobelli S, van Biezen A, van der Werf S, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):126–36.
 38. Kantarjian H, O'Brin S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: Predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006;106(5):1090–8.
 39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Azacitidina - [registro] [Internet]. 2016. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351315485201650/>
 40. Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda. Azacitidina - [Bula]. 2022. p. 1–13.
 41. US Food and Drug administration (FDA). Azacitidina - [Bula]. 2022. p. 1–29.
 42. European Medicines Agency (EMA). Azacitidina - [Bula]. 2022. p. 1–36.
 43. Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Patente Azacitidina. 2017.
 44. Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de Preços de Medicamentos - Preços Fábrica e Máximos ao Consumidor.
 45. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. 2011. p. 1–50.
 46. Scottish Medicines Consortium (SMC). Azacitidine 100mg powder for suspension for injection (Vidaza®) SMC No. (589/09). 2011. p. 1–9.
 47. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
 48. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008.
 49. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 72 p.

50. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013;
51. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct;4919.
52. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: *JBIManual for Evidence Synthesis*. 2020.
53. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E MZ, editor. *JBIManual for Evidence Synthesis*. 2020.
54. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009 Mar;10(3):223–32.
55. Fenaux P, Gattermann N, Seymour JF, Hellström-Lindberg E, Mufti GJ, Duehrsen U, et al. Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: Azacitidine compared with low dose ara-C: Research paper. *Br J Haematol*. 2010 Apr;149(2):244–9.
56. Santini V, Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Silverman LR, List A, et al. Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Eur J Haematol*. 2010 Aug;85(2):130–8.
57. Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (≥75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. Vol. 76, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2010. p. 218–27.
58. Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellström-Lindberg E, Gattermann N, et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2011 Jun 15;117(12):2697–702.
59. Gore SD, Fenaux P, Santini V, Bennett JM, Silverman LR, Seymour JF, et al. A multivariate analysis of the relationship between response and survival among patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated within azacitidine or conventional care regimens in the randomized AZA-001 trial. *Haematologica*. 2013 Jul;98(7):1067–72.
60. Seymour JF, Bennett JM, List AF, Mufti GJ, Gore SD, Fenaux P, et al. Bone marrow hypocellularity does not affect tolerance or efficacy of azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2014;165(1):49–56.
61. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 May;20(10):2429–40.
62. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.

63. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2022 Jan;25(1):10–31.
64. Levy AR, Zou D, Risebrough N, Buckstein R, Kim T, Brereton N. Cost-effectiveness in Canada of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes. *Curr Oncol.* 2013 Nov 7;21(1):29.
65. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2019: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico.* G. Estatística e Informação em Saúde. 2020. 131 p.
66. Du Bois D, Du Bois E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5(5):303–11.
67. Garcia JS, Swords RT, Roboz GJ, Jacoby MA, Garcia-Manero G, Hong W-J, et al. A systematic review of higher-risk myelodysplastic syndromes clinical trials to determine the benchmark of azacitidine and explore alternative endpoints for overall survival. *Leuk Res.* 2021 May;104:106555.
68. Gidwani R, Russell LB. Estimating Transition Probabilities from Published Evidence: A Tutorial for Decision Modelers. *Pharmacoeconomics.* 2020 Nov;38(11):1153–64.
69. Jabbour E, Ghanem H, Huang X, Ravandi F, Garcia-Manero G, O'Brien S, et al. Acute Myeloid Leukemia After Myelodysplastic Syndrome and Failure of Therapy With Hypomethylating Agents: An Emerging Entity With a Poor Prognosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014 Apr;14(2):93–7.
70. Diamantopoulos PT, Zervakis K, Galanopoulos AG, Bakarakos P, Papadopoulou V, Iliakis T, et al. Decrease in Transfusion Needs in Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia Treated with 5-Azacitidine. a Retrospective Study. *Blood.* 2014 Dec 6;124(21):5608.
71. ORPHANET. Síndrome mielodisplásica [Internet]. Orphanet. 2023. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PT&data_id=10703&doen%E7a=S-ndromes-mielodispl-sicos&search=Disease_Search_Simple
72. Ministério da Saúde. (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. p. 76.
73. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção populacional 2018 [Internet]. 2018 [cited 2014 Jun 14]. Available from: http://ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm
74. Pichon-Riviere A, Drummond M, García Martí S, Augustovski F. Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios en América Latina: siete temas clave y una propuesta preliminar de implementación. Washington, D.C.; 2021 Jul.
75. Deveaux M, Stahl M, Giri S, Wang R, Podoltsev NA, Ma X, et al. Counseling Patients (pts)

with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (HR-MDS) Regarding Expected Survival with Azacitidine (aza) Therapy: Are We Using Accurate Estimates? *Blood*. 2017 Dec 7;130(Supplement 1):2114.

76. Seymour JF, Buckstein R, Santini V, Döhner H, Stone RM, Minden MD, et al. Efficacy and Safety of Azacitidine (AZA) Versus Conventional Care Regimens (CCR) in Patients Aged ≥ 75 Years with Acute Myeloid Leukemia (AML) in the Phase 3 AZA-AML-001 Study. *Blood*. 2016 Dec 2;128(22):2818.
77. Almasri J, Alkhateeb HB, Firwana B, Sonbol MB, Damlaj M, Wang Z, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndrome. *Syst Rev*. 2018 Sep;7(1):144.
78. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Feb;28(4):562–9.
79. Ma J, Ge Z. Comparison Between Decitabine and Azacitidine for Patients With Acute Myeloid Leukemia and Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:701690.
80. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Aug;24(24):3895–903.

ORIGINAL
HEALTH

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – AZACITIDINA

(Em andamento)

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da ABHH.

ANEXO 2. PREÇO - AZACITIDINA

(Em andamento)

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas
sem o consentimento expresso da ABHH.

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ORIGIN
HEALTH

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação dos ECRs foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (49), que, conforme apresentado na Figura 25, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

O risco de viés global para o ECR AZA-001 (54) foi alto, principalmente por se tratar de um estudo aberto, no qual tanto investigadores, avaliadores e pacientes tinham conhecimento sobre as terapias, o que pode ter levado a viés em mensuração do desfecho e desvio das intervenções pretendidas. Além disso, é importante destacar que na análise primária os autores relatam desvios do protocolo importantes e desbalanceados entre os grupos, o que reforma o risco de viés nesse último domínio, principalmente para SG.

ORIGIN
H E A L T H

Figura 25. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	AZA-001	Azacitidina	Tratamentos convencionais	SG							Low risk
2	AZA-001	Azacitidina	Tratamentos convencionais	Resposta hematológica							Some concerns
3	AZA-001	Azacitidina	Tratamentos convencionais	Progressão para LMA							High risk
4	AZA-001	Azacitidina	Tratamentos convencionais	Segurança							
											D1 Randomisation process
											D2 Deviations from the intended interventions
											D3 Missing outcome data
											D4 Measurement of the outcome
											D5 Selection of the reported result

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (49) SG: sobrevida global; LMA: leucemia mieloide aguda.

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Deveaux <i>et al.</i>	2017	(75)	Resumo cujos resultados foram publicados em artigo.
2. Seymour <i>et al.</i>	2019	(76)	Resumo cujos resultados foram publicados em artigo.
3. Almasri <i>et al.</i>	2018	(77)	População não está de acordo com a PICO
4. Fenaux <i>et al.</i>	2010	(78)	População não está de acordo com a PICO
5. Ma <i>et al.</i>	2021	(79)	População não está de acordo com a PICO
6. Silverman <i>et al.</i>	2006	(80)	População não está de acordo com a PICO

H E A L T H

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
SG							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Resposta hematológica							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Tempo até progressão para LMA							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Segurança							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

Fonte: elaboração própria. ^a Apenas 46% e 48% dos pacientes de cada grupo eram de alto risco. SG: sobrevida global; LMA: leucemia mieloide aguda; IC: intervalo de confiança.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Declaração de conflitos de interesses - autores

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.

- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Laura Murta Amaral	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒

5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐

11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
---	---

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.

- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

19/06/2023

Assinatura

Nome: Leticia Lucia dos Santos Dias

Instituição: Origin Health

1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?

Sim ☐

Não ☒

2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?

Sim ☐

Não ☒

3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em

Sim ☐

congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

19/06/2023

Letícia Lucia de Santa Vies

Assinatura

Nome: Lucas de Vasconcelos Fahham

Instituição: Origin Health Company

1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?

Sim ☐

Não ☒

2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras,

Sim ☐

atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒

9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

19 de junho de 2023



Assinatura

Nome: Carolina Carvalho Guilhon

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.

Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒

7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor

aproximado.

- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

19/06/2023

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da ABHH.



Assinatura

Declaração de conflitos de interesses - revisores

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou

crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.

- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso	
Instituição: HCFMUSP	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒

5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐

11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
---	---

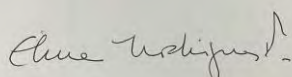
Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não há.
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não há.

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.



16/06/2023

Nome: Sílvia Maria Meira Magalhães

Instituição: Universidade Federal do Ceará

1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento	Sim ☐

benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não há.

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não há.

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Documento assinado digitalmente
gov.br SILVIA MARIA MEIRA MAGALHAES
Data: 23/06/2023 11:22:32-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

23/06/2023

ORIGIN
H E A L T H

ANEXO 8. MICROCUSTEIO - TRANSFUSÕES

Custo da transfusão de concentrado de hemácia

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Triagem clínica de doador de sangue	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 07/2022	03.06.01.003-8
Coleta de sangue para transfusão	100%	3	R\$ 22,00	R\$ 66,00	SIGTAP 07/2019	03.06.01.001-1
Processamento do sangue	100%	3	R\$ 10,15	R\$ 30,45	SIGTAP 07/2019	02.12.02.006-4
Sorologia de doador de sangue	100%	3	R\$ 75,00	R\$ 225,00	SIGTAP 07/2019	02.12.01.005-0
Exames imunohematológicos em doador de sangue	100%	3	R\$ 15,00	R\$ 45,00	SIGTAP 07/2019	02.12.01.001-8
Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	3	R\$ 13,61	R\$ 40,83	SIGTAP 07/2019	02.12.02.003-0
Preparo de componentes aliquotados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 07/2019	02.12.02.004-8
Preparo de componentes lavados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 07/2019	02.12.02.005-6
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 07/2019	02.12.01.002-6
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 07/2019	02.12.01.003-4
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 8,09	R\$ 8,09	SIGTAP 07/2019	03.06.02.006-8
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 07/2019	02.12.01.004-2
Deleucocitação de concentrado de hemácias	100%	1	R\$ 45,00	R\$ 45,00	SIGTAP 07/2019	02.12.02.001-3
CUSTO TOTAL				R\$ 564,45		

Custo da transfusão de plaquetas por aférese

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Triagem clínica de doador de sangue	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 07/2022	03.06.01.003-8
Coleta de sangue para transfusão	100%	1	R\$ 22,00	R\$ 22,00	SIGTAP 07/2022	03.06.01.001-1
Processamento do sangue	100%	1	R\$ 10,15	R\$ 10,15	SIGTAP 07/2022	02.12.02.006-4
Sorologia de doador de sangue	100%	1	R\$ 75,00	R\$ 75,00	SIGTAP 07/2022	02.12.01.005-0
Exames imunohematológicos em doador de sangue	100%	1	R\$ 15,00	R\$ 15,00	SIGTAP 07/2022	02.12.01.001-8
Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	1	R\$ 13,61	R\$ 13,61	SIGTAP 07/2022	02.12.02.003-0
Preparo de componentes aliquotados	100%	1	R\$ 5,00	R\$ 5,00	SIGTAP 07/2022	02.12.02.004-8
Preparo de componentes lavados	100%	1	R\$ 5,00	R\$ 5,00	SIGTAP 07/2022	02.12.02.005-6
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 07/2022	02.12.01.002-6
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 07/2022	02.12.01.003-4
Concentrados de plaquetas por aférese	100%	1	R\$ 8,09	R\$ 8,09	SIGTAP 07/2022	03.06.02.009-2
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 07/2022	02.12.01.004-2
Deleucocitação de concentrado de plaquetas	100%	1	R\$ 70,00	R\$ 70,00	SIGTAP 07/2022	02.12.02.002-1
TOTAL				R\$ 277,93		



ANEXO 9. PARÂMETROS AVALIADOS EM ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Item de custo	Limite inferior	Limite superior	Distribuição de probabilidade
Custo - BSC	2.934,96	4.402,44	Gama
Idade média	38,00	88,00	Normal
Taxa de desconto anual	0,00	0,10	Beta
Sobrevida global - Parametrização azacitidina	Weibull	Log Normal	-
Sobrevida global - Parametrização BSC	Weibull	Exponencial	-
Percentual de mulheres	0,13	0,36	Beta
Custo transfusão concentrado de hemácias - Azacitidina	451,56	677,34	Gama
Probabilidade de progressão - BSC	0,05	0,08	Beta
Probabilidade de progressão - Aza	0,04	0,07	Beta
Custo mensal de acompanhamento - Aza	103,70	155,55	Gama
Custo transfusão concentrado de plaquetas - Azacitidina	216,41	324,62	Gama
Taxa de mortalidade - Transformação LMA	0,10	0,16	Beta
Custo azacitidina	477,36	603,81	Gama
Custo transfusão concentrado de hemácias - BSC	1.354,68	2.032,02	Gama