

Brasília, DF | Agosto de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 916

Azacitidina para o tratamento de pacientes com síndrome
mielodisplásica de alto risco

2024 Ministério da Saúde.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

CENTRO DE DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO EM SAÚDE DA FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ –

CDTS/Fiocruz

Carmen N Phang Romero Casas

Milene Rangel da Costa

Quenia Cristina Dias Moraes

Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque

Monitoramento do horizonte tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aline do Nascimento

Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Andrea Brígida de Souza

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

Luiza Nogueira Losco – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo

é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Classificação da síndrome mielodisplásica (SMD), segundo a OMS.	13
Figura 2. Algoritmo para diagnóstico da Síndrome Mielodisplásica.	14
Figura 3. Recomendações de cuidado para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco segundo o NCCN	16
Figura 4. Algoritmo de tratamento para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco segundo a ESMO.	17
Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança realizada pelo demandante.	21
Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pelos revisores.	22
Figura 7. Curvas de Kaplan Meier para o desfecho de sobrevida global na comparação azacitidina versus tratamento convencional.	25
Figura 8. Avaliação de risco de viés apresentado pelo demandante	29
Figura 9. Avaliação de risco de viés apresentado pela equipe de revisores.	30
Figura 10. Avaliação da qualidade da evidência apresentada pelo demandante	32
Figura 11. Avaliação da qualidade da evidência realizada pelos revisores.	33
Figura 12. Estrutura do modelo apresentado pelo demandante.	36
Figura 13. Gráfico de tornado	42
Figura 14. Plano de custo efetividade com resultados das simulações da análise de sensibilidade probabilística.	42
Figura 15. Definição da população elegível para o ano de 2023 de acordo com o demandante.	43
Figura 16. Outros medicamentos para o tratamento da condição de saúde, segundo os participantes da CP nº 45/2024.	54
Figura 17. Mapa temático das contribuições recebidas referentes à CP nº 45/2024 – Azacitidina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.	56
Figura 18. Resultado atualizado da avaliação econômica elaborada pelo demandante e apresentada na CP nº 45/2024.	61

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	17
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	19
Quadro 3. Custos de tratamento com doses inicial e máxima.	20
Quadro 4. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).	20
Quadro 5. Estudos incluídos e excluídos na análise crítica.	23
Quadro 6. Características do estudo incluído na avaliação de evidências clínicas.	24
Quadro 7. Apresentação dos resultados do desfecho de sobrevida global do estudo Fenaux et al, 2009 (29).	26
Quadro 8. Resultados do estudo AZA-001 por desfecho avaliado.	28

Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	34
Quadro 10. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.....	47
Quadro 11. Argumentos favoráveis à incorporação do azacitidina ao SUS presentes nas contribuições recebidas da CP Nº 45/2024.....	53
Quadro 12. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP Nº 45/2024 sobre efeitos positivos/facilitadores e efeitos negativos/dificuldades relacionadas à tecnologia avaliada.	54
Quadro 13. Efeitos positivos e facilidades de outras tecnologias para o tratamento da síndrome mielodisplásica de alto risco segundo as contribuições recebidas da CP nº 45/2024.	55
Quadro 14. Efeitos negativos e dificuldades de outras tecnologias para o tratamento da síndrome mielodisplásica de alto risco segundo as contribuições recebidas da CP nº 45/2024.	55
Quadro 15. Resultado atualizado da análise de impacto orçamentário elaborada pelo demandante e apresentada na CP nº 45/2024.	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custo de acompanhamento mensal dos pacientes tratados com BSC.	38
Tabela 2. Custo de acompanhamento mensal dos pacientes tratados com azacitidina.	39
Tabela 3. Estimativa dos custos relacionados ao transplante de hemácias e plaquetas.	39
Tabela 4. Resultados do caso base do modelo de custo-utilidade apresentado pelo demandante.	41
Tabela 5. População elegível de 2024 a 2028.	43
Tabela 6. Participação de mercado estimada – Cenário base.....	44
Tabela 7. Participações de mercado da azacitidina empregadas na análise de cenários.	44
Tabela 8. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário base (em R\$).....	44
Tabela 9. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário menor participação de mercado (em R\$).....	44
Tabela 10. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário maior participação de mercado (em R\$).....	45
Tabela 11. Caracterização geral dos respondentes que enviaram contribuições na Consulta Pública nº 45/2024.	52

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	7
2. CONFLITO DE INTERESSES	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. INTRODUÇÃO	11
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	11
4.2 Diagnóstico e classificação	12
4.3 Tratamento recomendado	15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	17
5.1 Preço proposto para incorporação	19
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
6.1. Evidências apresentadas pelo demandante	20
6.2 Evidências Clínicas	23
6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	24
6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	27
6.3 Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados	28
6.4 Qualidade geral das evidências (GRADE)	31
6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	34
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	34
7.1 Avaliação econômica	34
7.1.1 Parâmetros empregados no modelo	36
7.1.2 Implementação do modelo	40
7.1.3 Resultados	41
7.1.4 Análise de sensibilidade	41
7.2 Impacto orçamentário	42
7.2.1 População elegível	43
7.2.2 Participação no mercado	44
7.2.3 Resultados	44
7.2.4 Avaliação crítica	45
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	45
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	46
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	49

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	51
13. CONSULTA PÚBLICA	51
13.1 Método de análise de dados qualitativos	51
13.2 Descrição dos participantes	51
13.3 Contribuições sobre a recomendação preliminar da Conitec	52
13.4 Experiência com a tecnologia em avaliação.....	53
13.5 Experiência com outras tecnologias	54
13.6 Contribuições sobre as evidências científicas	56
13.6.1. Destques quanto aos efeitos positivos relacionados ao tratamento com azacitidina	57
13.6.2 Destques quanto aos efeitos negativos e dificuldades relacionados ao tratamento com azacitidina	58
13.7 Contribuições sobre os estudos econômicos	58
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	62
15. DECISÃO.....	63
16. REFERÊNCIAS	64
17. ANEXOS.....	69

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da azacitidina no tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A análise crítica foi realizada pelo Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (CDTS/Fiocruz), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Azacitidina.

Indicação: Tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH)

Introdução: As síndromes mielodisplásicas são um grupo de neoplasias clonais da medula óssea caracterizadas por hematopoiese ineficaz manifestadas por displasia de células hematopoiéticas e por citopenias periféricas, dentre suas manifestações clínicas estão hemorragia, anemia e infecção. A síndrome mielodisplásica de alto risco é um distúrbio agressivo com rápida progressão para leucemia mieloide aguda, que ocorre entre um quarto a um terço dos casos, e apresenta mau prognóstico. O único tratamento curativo é o transplante de células-tronco hematopoiéticas, contudo reservado para pacientes elegíveis. Foi publicado em 2016 e atualizado em 2022, pelo Ministério da Saúde, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco. Alguns *guidelines* internacionais sugerem a administração de azacitidina em pacientes de alto risco. Sendo assim, o objetivo deste Relatório é fornecer dados de eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário sobre a incorporação de azacitidina no tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco no Sistema Único de Saúde (SUS).

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

Evidências clínicas: O demandante apresentou o resultado de um ensaio clínico randomizado (ECR) pivotal AZA-001, que comparou o tratamento com azacitidina com os três regimes de cuidados convencionais mais comuns (melhor cuidado de suporte, citarabina em dose baixa ou quimioterapia intensiva), e outras seis análises adicionais deste mesmo 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 significativamente melhor do que os tratamentos convencionais, melhorando as taxas de respostas completa e parcial. Estes parâmetros foram também observados nas análises adicionais. Quanto à segurança, a azacitidina demonstrou consistência na tolerabilidade e desenvolvimento de eventos adversos ao longo do ECR incluído e suas análises posteriores. O estudo de Sunda et al, 2023, adicionado pelos revisores, apresenta uma subanálise do ensaio AZA-001 para pacientes idosos com idade igual ou maior a 75 anos. Os resultados mostraram que a azacitidina melhorou a taxa de sobrevida global (SG) comparada aos tratamentos convencionais (HR: 0,43 e as taxas de SG de dois anos foram de 56% vs. 16%, respectivamente). Quanto aos eventos adversos de graus 3-4 (anemia, neutropenia, trombocitopenia) também ocorreram em menor proporção com a azacitidina comparada ao tratamento convencional.

Avaliação econômica: De acordo com a avaliação econômica realizada pelo demandante, a azacitidina é uma tecnologia custo-efetiva com uma razão de custo-efetividade incremental igual a R\$ 96.048,51 por QALY adicional. Contudo, estes resultados devem ser interpretados com cautela tendo em vista que as análises realizadas apresentam limitações.

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental total em cinco anos resultante da incorporação da tecnologia foi estimado em cerca de R\$ 241 milhões. No entanto, estes resultados devem ser interpretados com cautela tendo em vista que as análises realizadas apresentam limitações.

Recomendações internacionais: Os comitês do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido e do *Haute Autorité de Santé* (HAS) da França recomendaram que a azacitidina fosse incorporada para pacientes inelegíveis ao transplante de células-tronco alogênico, com síndrome mielodisplásica de risco intermediário 2 e alto de acordo com o Sistema Internacional de Pontuação Prognóstica (IPSS) ou leucemia mielomonocítica crônica com 10% a 29% de blastos na medula sem doença mieloproliferativa ou leucemia mieloblástica aguda com 20% a 30% de blastos e displasia multilinhagem, de acordo com a classificação da OMS. A azacitidina é aceita para uso pelo *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia para tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas (SCT) com síndrome mielodisplásica (SMD) de risco intermediário 2 e alto, de acordo com o IPSS, leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) ou leucemia mieloide aguda (LMA).

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram selecionadas quatro tecnologias potenciais para compor o horizonte tecnológico de tratamento dos pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco. São elas: ivosidenib (inibidor do

gene IDH1), venetoclax (inibidor da proteína Bcl-2), enasidenib (inibidor mitocondrial de isocitrato desidrogenase) e gilteritinib (inibidor de tirosina quinase Axl e Flt3). Somente o ivosidenib possui registro sanitário no FDA para a indicação deste Relatório e o venetoclax possui avaliação de tecnologias em saúde em andamento pelo NICE.

Considerações finais: Na síntese de evidências, um ECR pivotal foi identificado entre os sete artigos incluídos pelo demandante, o AZA-001. A estruturação das estratégias de busca foi adequada e apenas um estudo adicional foi encontrado na atualização das buscas para a data atual, referido ao mesmo ECR. A qualidade geral do conjunto de evidências foi considerada baixa para todos os desfechos, decorrente dos resultados de alto risco de viés avaliado no estudo AZA-001 e da evidência indireta apresentada, considerando que apenas 46% e 48% dos pacientes de cada grupo eram de alto risco e 30% dos pacientes já apresentavam LMA. A análise da evidência clínica identificou resultados favoráveis à azacitidina comparada ao melhor cuidado de suporte, com significância estatística, especialmente quanto ao aumento da sobrevida global, principal objetivo do tratamento. Quanto ao perfil de segurança, os eventos adversos apresentados nos estudos foram bem tolerados e manejáveis especialmente no relacionado à ocorrência de citopenias. O estudo de custo-utilidade conduzido pelo demandante baseou-se em um modelo do tipo semi-Markov composto por três estados de saúde e ciclos mensais. A análise considerou a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de tempo de vida. Os resultados mostraram que a azacitidina é uma tecnologia custo-efetiva com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) igual a R\$ 96.048,51 por QALY adicional, contudo, dadas as limitações identificadas no modelo, esses resultados devem ser observados criticamente. O impacto orçamentário incremental total em cinco anos resultante da incorporação da tecnologia foi estimado em cerca de R\$ 241 milhões, dado que esta análise se baseou nos custos estimados pelo modelo econômico e que este apresenta limitações, é possível que os resultados da AIO estejam imprecisos. Diante do exposto, todos os resultados da avaliação econômica devem ser interpretados com cautela tendo em vista que as análises realizadas apresentam limitações.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 08/2024 esteve aberta de 09/02/2024 a 18/02/2024 e 31 pessoas se inscreveram. No relato, a representante e seu pai (paciente com a condição de saúde) informam que ele iniciou o uso da tecnologia quando recebeu o diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Atualmente, ele permanece em uso do medicamento e a doença tem se mantido em remissão. Dessa forma, percebem que a tecnologia se mostrou efetiva e segura, bem como forneceu ganhos importantes para sua qualidade de vida em termos do convívio familiar e social e de manutenção de atividades físicas e laborais.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 130ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 06/06/2024, deliberaram, por maioria simples, encaminhar a matéria para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do azacitidina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco. Considerou-se a evidência clínica favorável à azacitidina e a expectativa quanto aos ajustes necessários no modelo econômico, a fim de contornar as limitações identificadas e diminuir as incertezas dos resultados da avaliação econômica e do impacto orçamentário.

Consulta pública: Entre as 25 contribuições recebidas, todas manifestaram-se favoravelmente à incorporação do azacitidina. Entre os argumentos apresentados para a incorporação do azacitidina ao SUS para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco, foram destacados: o fato de o medicamento não ser acessível a todos os pacientes por não estar incorporado ao SUS; a sua efetividade no tratamento da condição de saúde; e o aumento da sobrevida global dos pacientes. Os participantes destacaram como efeitos positivos e facilidades do uso do azacitidina a eficácia, o aumento da sobrevida global dos pacientes e a redução da progressão da doença para Leucemia Mieloide Aguda. Sobre os efeitos negativos e dificuldades, foram referidos dificuldade para o acesso ao medicamento e eventos adversos, como a citopenia. No que diz respeito à experiência com outras tecnologias, os participantes citaram a melhora do quadro clínico como efeito positivo e facilidade. A falha ao tratamento, a dependência transfusional, a eficácia reduzida e os eventos adversos foram elencados como efeitos negativos.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, em sua 132ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07/08/2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do azacitidina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco no SUS. Considerou-se as atualizações das análises econômicas, em virtude dos ajustes sugeridos pelos pareceristas, a razão de custo-efetividade incremental acima do limiar e um impacto orçamentário que permanece com incertezas. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 913/2024.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a azacitidina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco, publicada no Diário Oficial da União número 222, seção 1, página 97 em 18 de novembro de 2024

Compêndio econômico:

Compêndio Econômico	
Preço CMED^a	R\$ 1.509,36 (PMVG 18%)
Preço final proposto para incorporação^b	R\$ 483,08
Desconto sobre preço CMED	67,99%
Custo por ciclo de tratamento de 28 dias por paciente^c	R\$ 4.715,55
RCEI final	Sem desferasirox no braço azacitidina • R\$ 95.696 por AVAQ ganho; Com desferasirox no braço azacitidina • R\$ 131.545 por AVAQ ganho
População estimada	1.975 pacientes no 1º ano e 2.043 pacientes no 5º ano
Impacto orçamentário	Sem desferasirox no braço azacitidina • R\$ 4.902.990 no 1º ano e R\$ 171.997.810 em 5 anos; Com desferasirox no braço azacitidina • R\$ 11.685.788 no 1º ano e R\$ 274.426.127 em 5 anos

AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade;

a) Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18% da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), média das apresentações disponíveis. Data da pesquisa: 21/05/24;

b) Preço apresentado pelo demandante em seu Dossiê, apresentação de 100 mg em forma de pó liofilizado para injetável, com base na média ponderada dos valores registrados no Banco de Preços em Saúde (BPS) entre 25/11/2021 e 25/05/2023;

c) Dose de 75 mg/m² diariamente por sete dias em ciclos de 28 dias, considerando a superfície corporal média de 1,86 m², conforme bula.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo de neoplasias clonais da medula óssea caracterizadas por hematopoiese ineficaz manifestadas por displasia de células hematopoiéticas e por citopenias periféricas, dentre suas manifestações clínicas estão leucopenia, trombocitopenia, hemorragia, anemia e infecção (1).

Acomete mais frequentemente indivíduos idosos (idade mediana ao diagnóstico de 75 anos), do sexo masculino e pode evoluir para leucemia mieloide aguda (LMA) (2-4). Pacientes com suspeita de síndrome mielodisplásica (SMD) devem ser avaliados por um hematologista e submetidos à investigação diagnóstica. A classificação de risco da doença é realizada por meio do sistema internacional de score prognóstico (*International Prognostic Scoring System* [IPSS]), que classifica a doença em quatro categorias: baixo, intermediário 1, intermediário 2 e alto risco, sendo que a citogenética é determinante para a classificação. Também existe a versão revisada do IPSS (IPSS-R), que utiliza os mesmos parâmetros (risco citogenético, porcentagem de blastos na medula óssea e citopenias), mas considera a gravidade da(s) citopenia(s) e classifica a doença em cinco categorias: risco muito baixo, baixo, intermediário, alto e muito alto (2). Pacientes classificados nas categorias de maior risco apresentam maior probabilidade de complicações relacionadas às citopenias e de progressão para leucemia mieloide aguda (LMA) (5).

A SMD pode ser subdividida em dois grupos, primária e secundária. A primária não possui etiologia definida e o envelhecimento está associado ao risco de seu desenvolvimento. A secundária se desenvolve 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 SMD primária (4,6).

A taxa de incidência da SMD ajustada por idade variou de 4,1 a 4,6 novos casos por 100.000 habitantes por ano durante 2003 a 2008, de acordo com *The Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) (7,8).

De acordo com dados do Sistema Único de Saúde (SUS), foram registradas 7.648 internações por SMD entre 2019 e 2021, correspondendo a uma média anual de 2.549 internações. Foram verificados 42.994 procedimentos ambulatoriais, gerando uma média anual de 14.331 (2). Dentre todos os casos de SMD, entre 25% e 30% dos pacientes têm doença de alto risco, sendo que a SMD pode progredir para LMA em aproximadamente 30% dos casos (9). Os pacientes com SMD que não possuem indicação para transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) correspondem a 82,5% (10).

4.2 Diagnóstico e classificação

A síndrome mielodisplásica (SMD) é definida por uma combinação de citopenias e displasia morfológica da medula óssea. Deve ser considerada em todos os pacientes com citopenia(s) inexplicável(s). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os limites para citopenias são hemoglobina $< 100 \text{ g/l}$, contagem absoluta de neutrófilos $< 1,8 \times 10^9/\text{l}$ e plaquetas $< 100 \times 10^9/\text{l}^2$. No entanto, valores mais elevados (conforme definido pelos intervalos laboratoriais locais) não devem excluir o diagnóstico se estiverem presentes anomalias morfológicas e/ou citogenéticas definitivas (11).

No contexto de citopenias persistentes e inexplicáveis, o diagnóstico de SMD definido pela OMS requer (i) displasia morfológica (envolvendo $\geq 10\%$ das células da medula óssea em ≥ 1 linhagem); (ii) aumento de mieloblastos ($\geq 5\%$, mas $< 20\%$); ou (iii) evidência de clonalidade com uma anormalidade citogenética típica associada à SMD (11).

A investigação de diagnóstico diferencial inclui histórico de uso de medicamentos, consumo de álcool ou outras drogas e exclusão de outras doenças, como: doenças autoimunes; insuficiência renal; doenças malignas; infecções crônicas; anemia aplástica e hemoglobinúria paroxística noturna (12). Em casos confirmados de SMD, a história familiar e as características clínicas devem ser revistas para identificar indivíduos com predisposição germinativa, o que pode ter implicações no prognóstico, aconselhamento genético e gestão da doença (11).

No passado, era utilizado o critério *French–American–British* (FAB), que descrevia a síndrome em cinco categorias: (i) anemia refratária, (ii) anemia refratária com sideroblastos em anel, (iii) anemia refratária com excesso de blastos (RAEB), (iv) leucemia mielomonocítica crônica e (v) RAEB em transformação (RAEB-t) (13). Mais recentemente, a SMD passou a ser classificada segundo critérios da OMS (Figura 1). A classificação atual utiliza o escore prognóstico IPSS ou a versão revisada IPSS-R (14,15).

Entity name	Number of dysplastic lineages	Number of cytopenia ^a	Ring sideroblasts as percentage of marrow erythroid elements	Bone marrow and peripheral blood blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS-SLD	1	1–2	<15% / <5% ^b	BM <5%, PB <1%, No Auer rods	Any, unless fulfils all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-MLD	2–3	1–3	<15% / <5% ^b	BM <5%, PB <1%, No Auer rods	Any, unless fulfils all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS					
MDS-RS-SLD	1	1–2	≥15% / ≥5% ^b	BM <5%, PB <1%, No Auer rods	Any, unless fulfils all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS-MLD	2–3	1–3	≥15% / ≥5% ^b	BM <5%, PB <1%, No Auer rods	Any, unless fulfils all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1–3	1–2	None or any	BM <5%, PB <1%, No Auer rods	del(5q) alone or with 1 additional abnormality, except loss of chromosome 7 or del(7q)
MDS-EB					
MDS-EB-1	1–3	1–3	None or any	BM 5-9% or PB 2-4%, BM <10% and PB <5%, No Auer rods	Any
MDS-EB-2	1–3	1–3	None or any	BM 10-19% or PB 5-19%, Or Auer rods BM and PB <20%	Any
MDS-U					
With 1% blood blasts	1–3	1–3	None or any	BM <5%, PB <1% ^c , No Auer rods	Any
With SLD and pancytopenia	1	3	None or any	BM <5%, PB <1%, No Auer rods	Any
Based on defining cytogenetic abnormality	0	1–3	<15% ^d	BM <5%, PB <1%, No Auer rods	MDS-defining abnormality ^e

Therapy-associated myelodysplastic syndromes (MDS) and MDS/myeloproliferative neoplasms (MPN) should classify in the category 'Therapy-associated Myeloid Neoplasms'.

Reproduced, with the permission of the publisher, from Swerdlow *et al.*, 2017.²

BM, bone marrow; MDS-EB, MDS with excess blasts; MDS-MLD, MDS with multilineage dysplasia; MDS-RS, MDS with ring sideroblasts; MDS-RS-MLD, MDS with ring sideroblasts and multilineage dysplasia; MDS-RS-SLD, MDS with ring sideroblasts and single lineage dysplasia; MDS-SLD, MDS with single lineage dysplasia; MDS-U, unclassifiable MDS; PB, peripheral blood; SLD, single lineage dysplasia; WHO, World Health Organisation.

^aCytopenias defined as haemoglobin concentration <100 g/l, platelet count <100 × 10⁹/l and absolute neutrophil count <1.8 × 10⁹/l, although MDS can present with mild anaemia or thrombocytopenia above these levels; PB monocytes must be <1 × 10⁹/l.

^bIf *SF3B1* mutation is present.

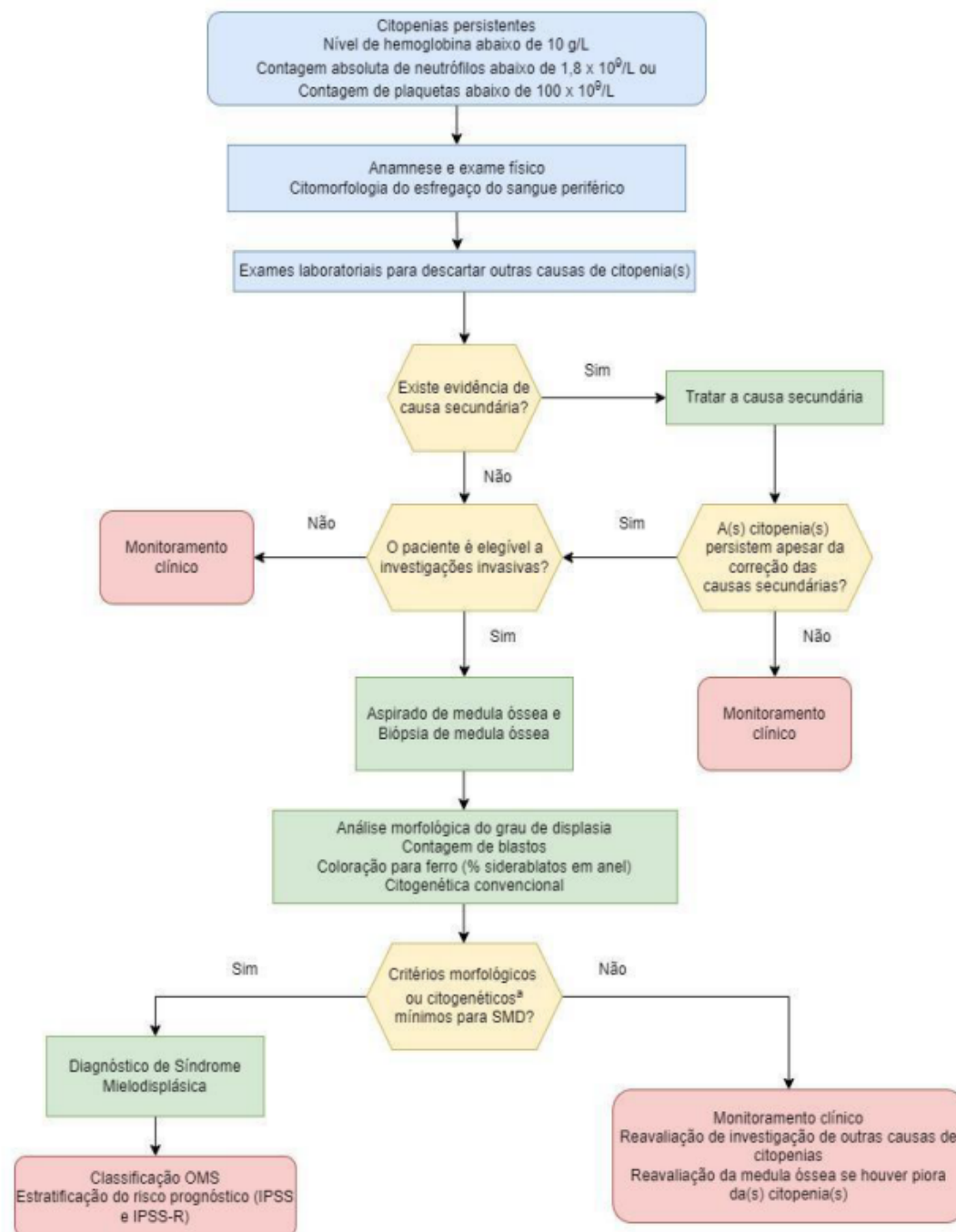
^c1% PB blasts must be recorded on ≥2 separate occasions.

^dCases with ≥ 15% ring sideroblasts by definition have significant erythroid dysplasia and are classified as MDS-RS-SLD.

^eSee Table 6-03, p. 104 in Swerdlow *et al.*, 2017² and Fig. 1 in the present paper.

Figura 1. Classificação da síndrome mielodisplásica (SMD), segundo a OMS.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco do Ministério da Saúde, publicado em 2016 e atualizado em 2022 (2), propõe o algoritmo abaixo para o diagnóstico da doença (Figura 2).



*Evidência presuntiva de SMD: -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). Adaptado de Killick et al., 2021.

Fonte: PCDT da Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco, 2022 (2).

Figura 2. Algoritmo para diagnóstico da Síndrome Mielodisplásica.

O PCDT propõe que o diagnóstico diferencial seja realizado por meio de exames complementares, 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 constitucional e (iv) análise do status mutacional para o gene JAK2 em pacientes com características mieloproliferativas ou trombocitose. O PCDT também considera a classificação da OMS para estratificar a doença (2).

4.3 Tratamento recomendado

O manejo de pacientes com SMD de alto risco varia desde terapia sintomática para tratar citopenias (transfusões) até o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), único tratamento curativo. Contudo, reservado para pacientes elegíveis. O principal impedimento para a realização do TCTH alogênico é a idade, pois é indicado preferencialmente, para pacientes com idade inferior a 75 anos. Outras condições também devem ser consideradas, como: a existência de comorbidades; a pontuação IPSS-R; a citogenética do paciente; a presença de mutações e a seleção de doadores. Todas essas condições são preditores do resultado pós-transplante e devem ser considerados na tomada de decisão para o tratamento (16,17).

Recomendações nacionais

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - 2022

Não há PCDT elaborado pelo MS para SMD de alto risco. As recomendações do PCDT publicado em 2022 incluem tratamentos para pacientes com doença de baixo risco ou intermediário 1. (2,18).

Recomendações internacionais

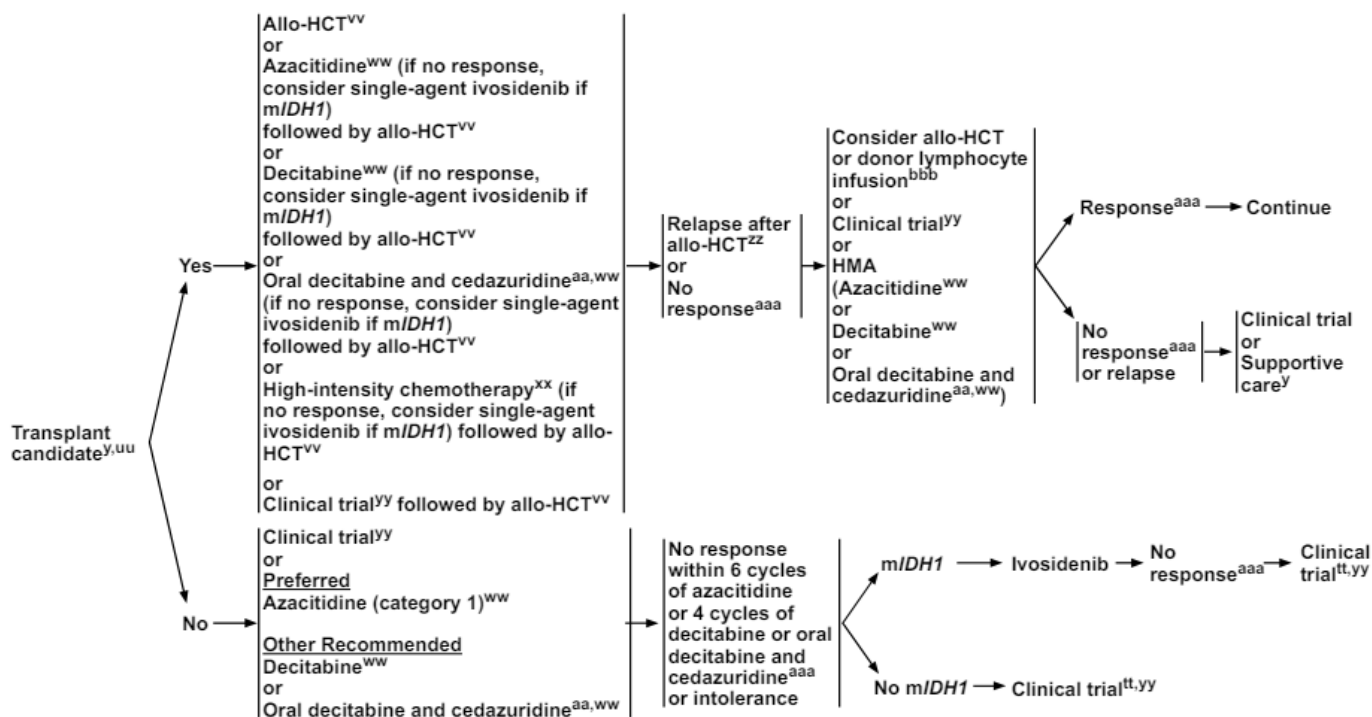
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - 2024

Os pacientes com SMD de alto risco devem ser avaliados como candidatos para TCTH alogênico. Para aqueles em que o transplante é possível, pode-se utilizar azacitidina ou decitabina ou cedazuridina ou quimioterapia de alta intensidade seguido do transplante. Para os pacientes inelegíveis ao transplante, recomenda-se preferencialmente a azacitidina, sendo que decitabina ou cedazuridina também podem ser utilizados (Figura 3). As mesmas terapias também são recomendadas para pacientes que realizaram TCTH e que apresentaram recidiva da doença (16).

MANAGEMENT OF HIGHER-RISK DISEASE

(IPSS-R INTERMEDIATE-, HIGH-, VERY-HIGH-RISK DISEASE)^{v,w}

TREATMENT



Footnotes on
[MDS-7A](#)

MDS-7

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

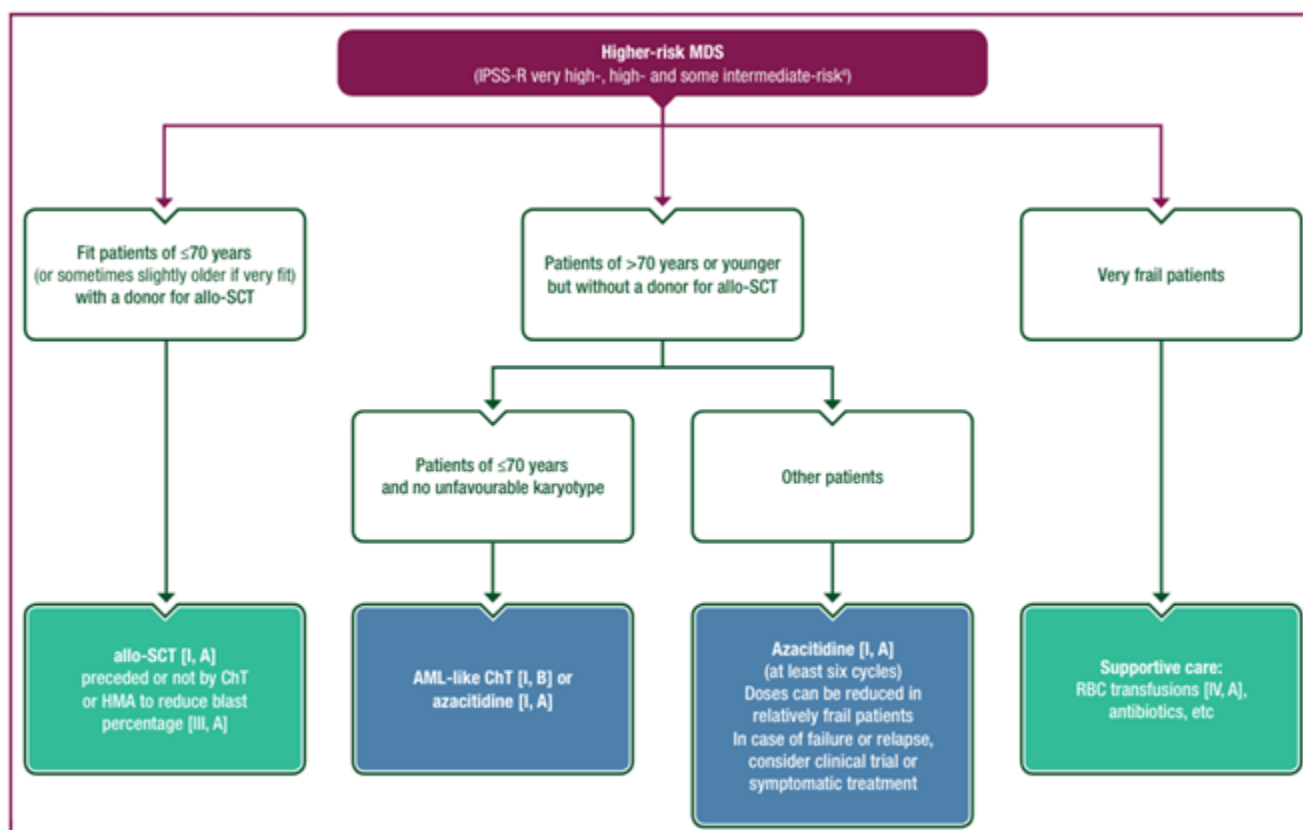
Version 2.2024, 05/22/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Fonte: National Comprehensive Cancer Network - NCCN, versão 2.2024 (16).

Figura 3. Recomendações de cuidado para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco segundo o NCCN

European Society for Medical Oncology (ESMO) - 2021

O tratamento recomendado para pacientes com SMD é variável, segundo a idade e a viabilidade em realizar TCTH alogênico. Para pacientes com idade igual ou inferior a 70 anos e com um doador, a recomendação é de realização de TCTH alogênico, antecedido ou não do uso de agentes quimioterápicos ou hipometilantes. Para aqueles com idade superior a 70 anos ou mais jovens e sem um doador, a azacitidina é recomendada por pelo menos seis ciclos. Em casos de pacientes com idade igual ou inferior a 70 anos e sem cariótipo desfavorável, a recomendação é para o uso de azacitidina ou quimioterapia para LMA (Figura 4) (17).



allo-SCT, allogeneic stem cell transplant; AML, acute myeloid leukaemia; ChT, chemotherapy; HMA, hypomethylating agent; IPSS-R, revised international prognostic scoring system; MDS, myelodysplastic syndromes; RBC, red blood cell.

* For IPSS-R intermediate-risk MDS patients, whether they should initially receive treatment for lower-risk MDS or higher-risk MDS is also based on other factors including age, comorbidities, importance of cytopaenias, somatic mutations, effect of first-line treatment, etc.

Fonte: Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (17).

Figura 4. Algoritmo de tratamento para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco segundo a ESMO.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A azacitidina é um medicamento análogo da pirimidina, antimetabólito; inibidor da metilação do DNA, com efeitos antineoplásicos por causar hipometilação do DNA e citotoxicidade direta em células hematopoiéticas anormais na medula óssea.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Azacitidina
Nome comercial	Azacitidina®, Azla®, Azmid®, Vidaza®, Winduza®, Xpreza®
Apresentação	Azacitidina pó liofilizado para suspensão injetável, está disponível em frasco ampola com 100 mg de azacitidina.
Detentor do registro	Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda; Blau Farmacêutica S.A.; Natcofarma do Brasil LTDA; Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo LTDA; United Medical Ltda.

Patente	PI0818672 (formulação; vigência prevista até 16/10/2028)*
Fabricante	Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda; Blau Farmacêutica S.A.; Natcofarma do Brasil LTDA; Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo LTDA; United Medical Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	A azacitidina é indicada para o tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica dos subtipos: anemia refratária com excesso de blastos (AREB), de acordo com a classificação FAB; leucemia mielóide aguda com 20 – 30% de blastos na medula óssea com displasia multilineagem de acordo com a classificação OMS; e leucemia mielomonocítica crônica (classificação FAB modificada).
Indicação proposta	Azacitidina no tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco
Posologia	POSOLOGIA <u>Primeiro Ciclo de Tratamento</u> 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 diariamente, durante sete dias. Os pacientes devem ser pré-medicados para náusea e vômitos. <u>Ciclos Subsequentes de Tratamento</u> 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 4 a 6 ciclos. Porém, resposta completa ou parcial pode requerer mais que 4 ciclos de tratamento. O tratamento pode continuar desde que o paciente continue a se beneficiar. Os pacientes devem ser monitorados quanto a resposta hematológica e toxicidade renal, e retardo ou redução de administração, conforme descrito abaixo, pode ser necessário.

Fonte: Bula Azacitidina (medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999) - Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda (26).

Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351593976201605/?substancia=24990>

*Para mais informações, consultar o apêndice (Anexo 5).

Contraindicações: a azacitidina é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da formulação (azacitidina ou manitol). A azacitidina é também contraindicada em pacientes com tumores hepáticos malignos avançados (26).

Cuidados e Precauções:

- **Geral:** o tratamento com azacitidina está associado a neutropenia e trombocitopenia. Contagens sanguíneas completas devem ser realizadas, conforme necessidade a fim de monitorar a resposta e toxicidade, mas no mínimo, antes de cada ciclo de dosagem. Após administração da dosagem recomendada para o primeiro ciclo a dosagem para ciclos subsequentes deve ser reduzida ou retardada com base nas contagens de nadir e resposta hematológica. A segurança e eficácia de azacitidina em pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD) e comprometimento hepático ou renal não foram estudadas, pois estes pacientes foram excluídos dos estudos clínicos. Como a azacitidina é potencialmente hepatotóxica, em pacientes com comprometimento hepático pré-existente severo, cautela é necessária em pacientes com doença hepática. Pacientes com carga de tumor extensivo devido à doença metastática foram raramente relatados como apresentando coma hepático progressivo e morte durante tratamento com azacitidina, especialmente naqueles pacientes com albumina basal <30 g/L. A azacitidina é contraindicada em pacientes com tumores hepáticos malignos avançados (26).
- **Gravidez – Efeitos teratogênicos: Gravidez Categoria D**

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A azacitidina pode causar danos fetais quando administrada a uma mulher grávida. A azacitidina foi teratogênica em animais. Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o tratamento com azacitidina. Se esta droga for usada durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante o tratamento com este medicamento, a paciente deve ser informada do perigo potencial para o feto. As mulheres devem ser aconselhadas sobre o potencial reprodutivo para usar um método eficaz de contracepção durante o tratamento com azacitidina e durante pelo menos 6 meses após a última dose. Mulheres parceiras de pacientes do sexo masculino recebendo azacitidina não devem engravidar (26).

- **Síndrome de lise tumoral:** pacientes em risco de síndrome de lise tumoral são aqueles com elevada carga tumoral antes do tratamento. Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e tomadas precauções apropriadas (26).

Eventos adversos: anemia, neutropenia, trombocitopenia, creatinina sérica elevada, insuficiência renal, acidose tubular renal, hipocalemia, coma hepático (26).

Reações adversas que ocorrem mais comumente (via subcutânea): náusea, anemia, trombocitopenia, vômitos, pirexia, leucopenia, diarreia, fadiga, eritema no local de injeção, constipação, neutropenia, equimose (26).

Reações adversas mais frequentes (> 2%) que resultam em intervenção clínica (via subcutânea) (26)

Descontinuação: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia. Suspensão da Administração: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pirexia, pneumonia, neutropenia febril. Redução de Dose: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0% ²	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Pó liofilizado para suspensão injetável, disponível em frasco ampola com 100 mg de azacitidina.	R\$ 483,08	R\$ 1.204,78	R\$ 1.509,36	R\$ 561,30

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu Dossiê, com base na média ponderada dos valores registrados no Banco de Preços em Saúde (BPS) entre 25/11/2021 e 25/05/2023;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0% e 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). (média das apresentações disponíveis). Data da pesquisa: 21/05/24

³ Compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme registros do Banco de Preços em Saúde, via SIASG (média dos últimos 12 meses). Data da pesquisa: 21/05/24

No Quadro 3 são apresentados os custos por ciclo de tratamento, considerando a dose inicial e a dose máxima.

Quadro 3. Custos de tratamento com doses inicial e máxima.

Preço unitário Apresentação	Posologia	Custo por ciclo de tratamento
R\$ 483,08 (BPS) Frasco ampola 100 mg	Dose inicial: 75 mg/m ² diariamente por sete dias em ciclos de 28 dias.	R\$ 4.715,55 (ASC 1,86 m ²)
	Dose máxima: 100 mg/m ² diariamente por sete dias em ciclos de 28 dias.	R\$ 6.287,41 (ASC 1,86 m ²)

Obs: A dose pode ser reduzida em até 33% de acordo com parâmetros laboratoriais (plaquetas e leucócitos)

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação no acrônimo PICOS encontra-se no Quadro 4.

Quadro 4. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).

População	Pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco
Intervenção (tecnologia)	Azacitidina
Comparador	Sem restrição de comparador
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia (SG, tempo de progressão para LMA, resposta hematológica) e segurança
Tipo de estudo (Study design)	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Legenda: SG= sobrevida global; LMA= Leucemia mieloide aguda.

Para a construção das estratégias de buscas, o demandante utilizou descritores, palavras-chave e termos *MeSH* para cada base de dados especificamente (Anexo 1). 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.

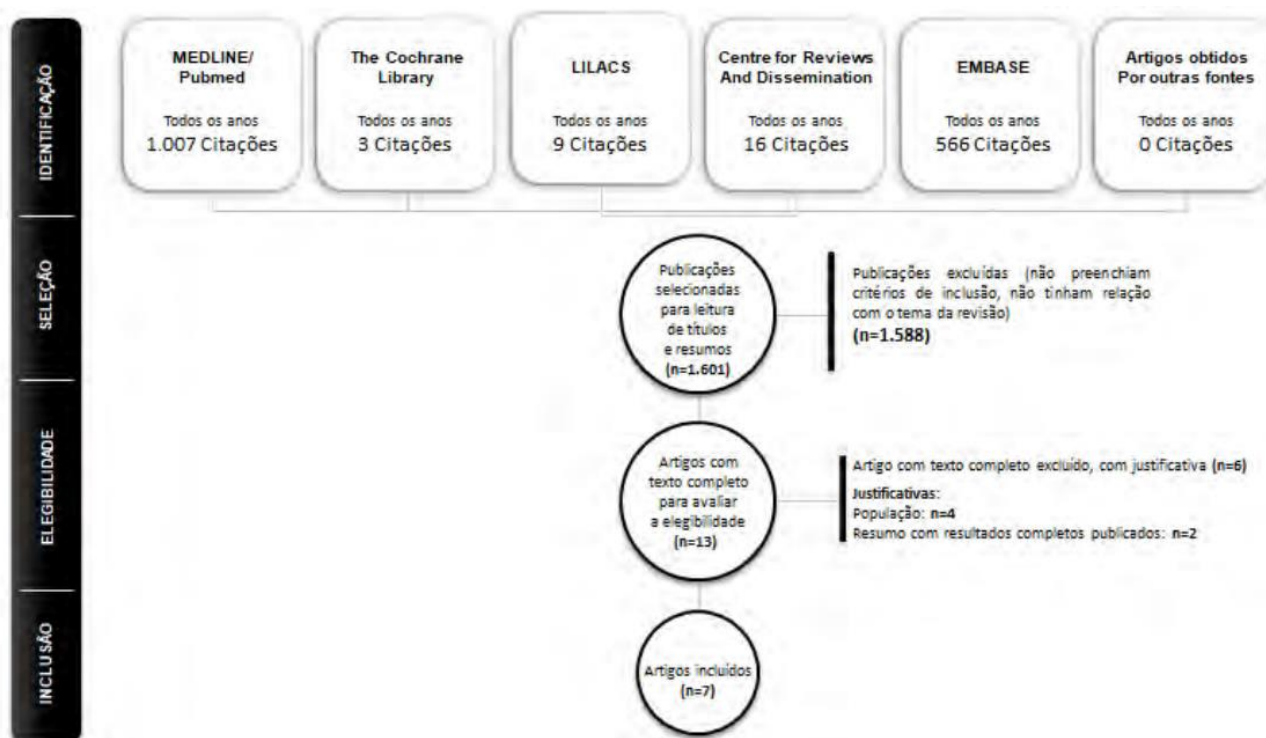
O demandante realizou buscas por revisões sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise (MA) e ensaios clínicos randomizados (ECR), que avaliaram o uso de azacitidina no tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco. As buscas eletrônicas foram realizadas até janeiro de 2023 nas bases 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 1). 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.

Segundo o Dossiê submetido pelo demandante, foram incluídas revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECR de fase III, que avaliaram pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco em uso de azacitidina.

Os critérios de exclusão estabelecidos foram: 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.

As etapas de busca, seleção e extração foram realizadas por dois revisores. Foram realizadas duas etapas de seleção, na primeira foram considerados títulos e resumos e na segunda o texto completo. Nos casos em que não houve consenso um terceiro revisor foi consultado e ficou responsável pela decisão final. Os dados coletados na etapa de extração foram: 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. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

Foram localizados 1.601 resultados a partir da realização das buscas nas bases de dados. Foram selecionados 13 resultados para leitura na íntegra e sete artigos foram selecionados pelo demandante para serem incluídos na revisão (Figura 5).



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

Legenda: Retirado do dossiê apresentado pelo demandante, p. 42.

Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança realizada pelo demandante.

Para a avaliação de adequação do processo de busca e seleção de evidências clínicas apresentada pelo demandante, a equipe de revisão estruturou estratégias de busca específicas para as mesmas bases de dados utilizando descritores, palavras-chave e termos DeCS - Descritores em Ciências da Saúde e MeSH - *Medical Subject Headings* (Anexo 2). As buscas foram realizadas em 12/04/2024.

Todos os resultados foram importados para o gerenciador de referências EndNote™ *online* (Clarivate Analytics, Philadelphia, Pennsylvania U.S.). O *software* identificou os registros duplicados por meio da comparação dos campos “Autor”, “Ano”, “Título” e “Tipo de publicação”, possibilitando sua exclusão. Após exclusão das duplicatas as referências foram importadas para o programa Rayyan, onde foi realizada a seleção dos estudos. As etapas de seleção foram realizadas por dois revisores e as discordâncias foram solucionadas por consenso.

Os estudos foram excluídos no momento da primeira resposta negativa à pergunta estruturada, segundo os componentes do PICOS. Foram também excluídos artigos duplicados ou que relataram dados duplicados e outros tipos de publicações diferentes de ECR e RS/MA; resumos de trabalhos apresentados em eventos científicos, que impossibilitaram a extração de dados ou a avaliação da metodologia também foram excluídos (Anexo 3).

Foi construído o fluxograma fornecendo informações sobre o número de estudos identificados, incluídos e excluídos, com detalhamento das razões para exclusão (Figura 6).

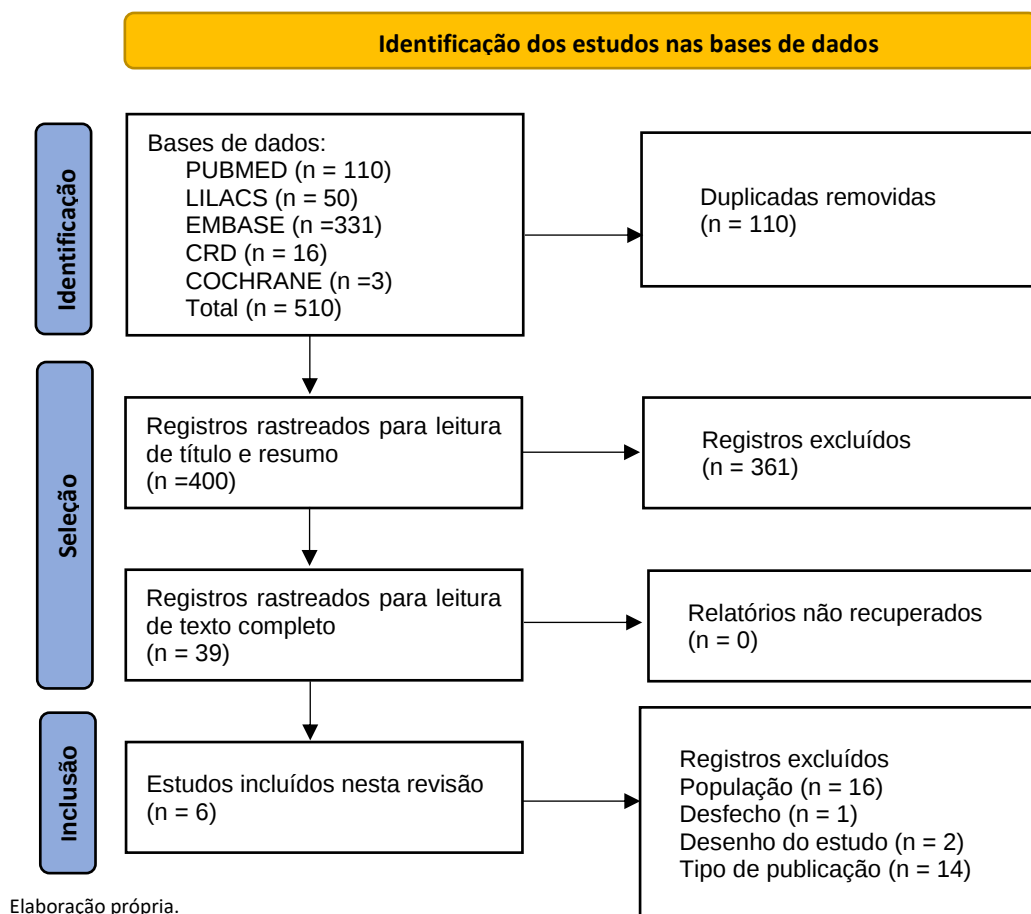


Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos conduzida pelos revisores.

O demandante apresentou a descrição metodológica e os resultados de sete artigos que reportaram resultados referentes ao ECR de fase III, AZA-001 (27-33). Destes estudos, um reportou a análise primária do AZA-001 (27), quatro eram subanálises, um reportou uma análise de subgrupo e um foi conduzida de maneira *post-hoc* (28-33).

Na avaliação feita pelos revisores foi julgado adequado não considerar os estudos de Gore e colaboradores (2013) (32) e Seymour e colaboradores (2014) (33). (Quadro 5)

Quadro 5. Estudos incluídos e excluídos na análise crítica.

ESTUDOS INCLUÍDOS	PELO DEMANDANTE	PELOS REVISORES	MOTIVO PARA EXCLUSÃO
Fenaux, 2009 (27)	SIM	SIM	
Fenaux, 2010 (28)	SIM	SIM	
Gore, 2013 (32)	SIM	NÃO	Análise multivariada de correlação entre resposta e sobrevida global em pacientes com mielodisplasia de alto risco que alcançam resposta hematológica, mas nunca atingem remissão completa ou parcial.
Santini, 2010 (29)	SIM	SIM	
Seymour, 2010 (30)	SIM	SIM	
Seymour, 2014 (33)	SIM	NÃO	Subanálise <i>post hoc</i> de população de pacientes com mielodisplasia de alto risco com medula óssea hipocelular.
Silverman, 2011 (31)	SIM	SIM	
Sunda, 2023* (34)	NÃO	SIM	

(*) Novo estudo encontrado na busca atualizada pelos revisores.

6.2 Evidências Clínicas

O demandante apresentou o resultado de um ensaio clínico randomizado pivotal AZA-001 (Quadro 6), que comparou o tratamento com azacitidina a tratamentos convencionais, e outras seis análises adicionais deste mesmo ECR (27-33). Entretanto, os pareceristas avaliaram que dois estudos, Gore, 2013 e Seymour, 2014 (32,33) não foram elegíveis para inclusão. Na avaliação de eficácia dos seis estudos que os pareceristas incluíram na análise crítica (27-31, 34), 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 significativamente melhor do que os tratamentos convencionais, melhorando as taxas de respostas completa e parcial. Estes parâmetros foram também observados nas análises adicionais. Quanto à segurança, a azacitidina demonstrou consistência na tolerabilidade e desenvolvimento de eventos adversos ao longo do ECR incluído e suas análises posteriores.

O estudo de Sunda e colaboradores (2023) (34) adicionado pelos pareceristas apresenta uma subanálise do mesmo ECR AZA-001 para pacientes idosos com idade igual ou maior a 75 anos (n=87) que sofrem de Síndrome Mielodisplásica de alto risco. Os resultados mostraram que a azacitidina melhorou a taxa de sobrevida global (SG) comparada aos tratamentos convencionais (*Hazard Ratio* (HR): 0,43) e as taxas de SG de dois anos foram de 56% vs. 16%, respectivamente). Os autores não informaram nem o IC nem o p-valor no texto do artigo. Também não se menciona material suplementar. Quanto aos eventos adversos, comparando azacitidina e tratamento convencional, graus 3-4, a anemia foi de 13% e 4%, a neutropenia foi de 61% e 17%, enquanto a trombocitopenia foi de 50% e 30%, respectivamente.

Quadro 6. Características do estudo incluído na avaliação de evidências clínicas.

Autor, ano	Estudo	População	Crítérios de elegibilidade	Mediana de idade dos participantes	Tempo de acompanhamento	Intervenção (I) e comparador (C)	Desfechos
Fenaux, 2009 (27)	ECR de fase III, aberto, multicêntrico, controlado, de grupos paralelos	Pacientes com SMD de alto risco; N= 358 pacientes; grupo azacitidina (n=179) e grupo de melhores cuidados de suporte (n=179)	18 anos ou mais, SMD risco intermediário-2 ou alto; anemia refratária; leucemia mielomonocítica crônica; ECOG de 0-2 e expectativa de vida estimada de pelo menos 3 meses. Foram excluídos pacientes com SMD relacionada à terapia, tratamento prévio com azacitidina ou transplante alogênico planejado de células-tronco.	69 anos (38 a 88 anos)	21,1 meses (média)	I: azacitidina (75 mg/m ² /dia durante a cada 28 dias) C: melhores cuidados de suporte, citarabina em dose baixa ou quimioterapia intensiva, conforme selecionado pelos investigadores antes da randomização	Primários: SG Secundários: tempo para transformação em LMA; resposta hematológica; independência de transfusões de glóbulos vermelhos por 56 dias consecutivos ou mais; infecções que requerem antimicrobianos intravenosos e ocorrência de EA.

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; SMD: síndrome mielodisplásica; FAB: classificação franco-americana-britânica para categorização morfológica das SMD; ECOG: status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group*; SG: sobrevida global; LMA: leucemia mieloide aguda; EA: eventos adversos

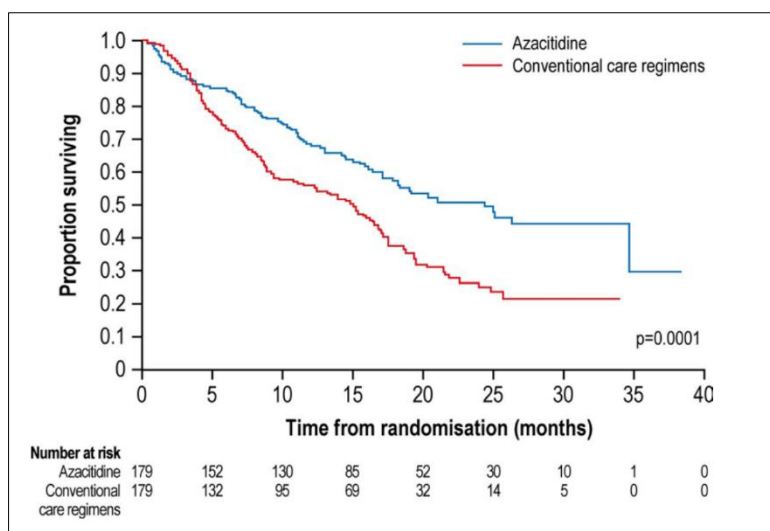
6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida global (SG)

Para o desfecho primário de sobrevida global, avaliado por Fenaux e colaboradores (2009) (estudo AZA-001) (27), definido como tempo desde a randomização até a morte por qualquer causa, na comparação primária realizada (azacitidina vs. cuidado convencional), após um acompanhamento médio de 21,1 meses, representada pela curva de Kaplan-Meier, evidenciou diferenças significativas favorecendo a azacitidina em comparação com tratamento convencional com uma mediana de SG de 24,5 meses *versus* 15 meses, respectivamente. Esses resultados revelam que

os pacientes que fizeram uso da azacitidina apresentaram um aumento em sobrevida global ou redução do risco de morte estatisticamente significativo de 42% (HR: 0,58; intervalo de confiança de 95% (IC de 95%): 0,43 a 0,77; $p = 0,0001$). Aos dois anos, a proporção de pacientes que sobreviveram foi aproximadamente duas vezes maior no grupo azacitidina do que no grupo tratamento convencional (50,8% versus 26,2%; $p < 0,0001$).

Na figura 7 são apresentadas as curvas para o desfecho de sobrevida global. É importante notar que nos primeiros meses após o tratamento, a curva da azacitidina (em azul) está abaixo daquela para o tratamento convencional (em vermelho), cruzando para indicar melhor sobrevida para esta intervenção após quatro meses. Vale destacar que esta não é a representação ideal para o cenário do SUS, uma vez que nessa curva são consideradas como comparador o tratamento convencional que consiste em: quimioterapia intensiva, citarabina em baixa dose e o melhor cuidado de suporte (BSC: *best supportive care*) entretanto, no contexto do SUS, o comparador seria apenas o BSC, que de todo modo apresenta benefício com a azacitidina (HR: 0,58; IC de 95%: 0,40 a 0,85).



Fonte: Fenaux 2009 (27).

Figura 7. Curvas de Kaplan Meier para o desfecho de sobrevida global na comparação azacitidina versus tratamento convencional.

Considerando os resultados dos subgrupos selecionados pelo investigador a azacitidina se mostrou superior proporcionado incremento na sobrevida global estatisticamente significativo, exceto na comparação com o subgrupo de pacientes que recebeu quimioterapia em alta dose, cuja população foi menor e o resultado impreciso e sem significância estatística (HR: 0,76; IC de 95%: 0,33 a 1,74; $p = 0,51$).

Ademais, a sobrevida global foi superior, para os pacientes tratados com azacitidina em comparação com o tratamento convencional em todos os subgrupos citogenéticos das categorias IPSS intermediária 2 e alta (HR para prognóstico ruim: 0,53; IC de 95%: 0,32 a 0,87; $p = 0,012$); (HR para prognóstico intermediário: 0,44; IC de 95%: 0,22 a 0,88; $p = 0,021$); e (HR para bom prognóstico: 0,59; IC de 95%: 0,37 a 0,92; $p = 0,021$).

O Quadro 7 resume os dados para este desfecho em todos os subgrupos avaliados.

Quadro 7. Apresentação dos resultados do desfecho de sobrevida global do estudo Fenaux et al, 2009 (29).

Sobrevida Global (população total)			
AZACITIDINA (mediana em meses -IQR) (n=179)	TRATAMENTO CONVENCIONAL (mediana IQR) (n=179)	HR (IC de 95%)	p-valor
24,5 (9,9–não alcançado)	15 (5,6–24,1)	0,58 (0,43–0,77)	0,0001
Sobrevida global x Melhor cuidado de suporte (grupo pré-selecionado pelo investigador)			
AZACITIDINA (mediana em meses- IQR) (n=117)	MELHOR CUIDADO SUPORTE (mediana IQR) (n=105)	HR (IC de 95%)	p-valor
21,1 (10,5–não alcançado)	11,5 (5,7–não alcançado)	0,58 (0,40–0,85)	0,0045
Sobrevida global - Quimioterapia de baixa dose (grupo pré-selecionado pelo investigador)			
AZACITIDINA (mediana em meses- IQR) (n=45)	MELHOR CUIDADO SUPORTE (mediana IQR) (n=49)	HR (IC de 95%)	p-valor
24,5 (8,4–34,7)	15,3 (4,9–25,8)	0,36 (0,20–0,65)	0,0006
Sobrevida global - Quimioterapia de alta dose (grupo pré-selecionado pelo investigador)			
AZACITIDINA (mediana em meses- IQR) (n=17)	MELHOR CUIDADO SUPORTE (mediana IQR) (n=25)	HR (IC de 95%)	p-valor
25,1 (10,0–não alcançado)	15,7 (8,2–24,1)	0,76 (0,33–1,74)	0,51

Legenda: IQR: intervalo interquartil; HR: Hazard Ratio

O estudo de Sunda e colaboradores (2023) (34) realizou uma subanálise da sobrevida global dos pacientes com idade ≥ 75 anos do estudo AZA-001 e revelou que os pacientes submetidos ao tratamento com azacitidina apresentaram taxas superiores de sobrevida global em dois anos (56% *versus* 16%) comparado ao grupo que recebeu tratamento convencional para síndromes mielodisplásicas de alto risco. É digno de nota que quase um terço desta população atendia aos critérios para LMA secundária definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (com presença de 20% a 30% de blastos).

Nesta população idosa, não houve tamanho amostral suficiente para avaliar os efeitos da sobrevida global no subgrupo de pacientes que recebeu quimioterapia intensiva.

Progressão para Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Os dados apresentados pelo estudo AZA-001 (27), o tempo médio para transformação para LMA também foi maior no grupo da azacitidina 17,8 meses (8,6 a 36,8) *versus* 11,5 meses (4,9 a não alcançado); $p < 0,0001$ (HR: 0,50; IC de 95%: 0,35 a 0,70; $p < 0,0001$). Dentre os subgrupos avaliados, apenas os pacientes pré-selecionados para o melhor cuidado de suporte (n=222) apresentaram uma melhora estatisticamente significativa no tempo até a transformação em leucemia mieloide aguda com o uso de azacitidina (HR: 0,41; IC de 95%: 0,27 a 0,63; $p < 0,0001$).

Resposta hematológica

O estudo de Fenaux 2009 e colaboradores (27) avaliou a taxa de pacientes que alcançou resposta hematológica mensurada como remissão completa e parcial e foi significativamente superior no grupo tratado com azacitidina (17% e 12%) em comparação com aqueles que receberam cuidados convencionais (8% e 4%), respectivamente na população total (n=358).

A análise realizada pelo investigador revelou que a proporção de pacientes que atingiram remissão completa foi consideravelmente maior com o uso de azacitidina (12%) em comparação com aqueles que receberam os melhores cuidados de suporte (1%) ou citarabina em doses baixas com 24% *versus* 8%, respectivamente. Todavia, no subgrupo de pacientes que recebeu tratamento com quimioterapia intensiva a remissão completa observada pelo grupo da azacitidina foi inferior (29%) ao grupo da quimioterapia (36%).

Em suma, a proporção de pacientes que apresentou qualquer remissão, na população geral do estudo (n=358) no grupo da azacitidina foi superior (29%) a dos pacientes submetidos ao tratamento convencional (12%).

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

No estudo de AZA-001 (27), os eventos adversos de Grau 3 ou 4, avaliados por protocolo, e observados de forma mais frequente foram citopenias (neutropenia, trombocitopenia e anemia) no sangue periférico em todos os grupos avaliados.

Na população total foram observadas maiores taxas de neutropenia no grupo da azacitidina (91%) *versus* tratamento convencional (76%), mantendo-se superiores para azacitidina em todos os subgrupos analisados. As taxas de trombocitopenia foram inferiores para os participantes que receberam azacitidina nos subgrupos citarabina em baixa dose (93% *versus* 96%) e quimioterapia em alta dose (88% *versus* 95%). Quanto a anemia, as taxas foram inferiores para os pacientes submetidos ao tratamento azacitidina (57%) *versus* (68%) no grupo do tratamento convencional na população total e em todos os subgrupos de análise.

Os eventos adversos não hematológicos mais frequentes relacionados ao tratamento incluíram reações no local da injeção com azacitidina, além de náuseas, vômitos, fadiga e diarreia com azacitidina, quimioterapia de baixa dose e quimioterapia de dose padrão. As interrupções do tratamento antes da conclusão do estudo foram principalmente relacionadas a eventos adversos hematológicos e mais frequentes no grupo que recebeu azacitidina.

No estudo de Sunda e colaboradores (2023) (34) resultados revelaram maiores taxas de anemia observada em 13% e 4%, neutropenia em 61% e 17%, e trombocitopenia foi registrada em 50% e 30%, nos grupos da azacitidina e tratamento convencional, respectivamente. O que diverge da análise primária (AZA-001) cuja maior frequência de anemia foi no grupo que recebeu tratamento convencional.

Todavia as avaliações realizadas nos dois estudos convergem para um perfil de tolerabilidade aceitável com eventos adversos manejáveis decorrentes do tratamento com azacitidina.

Morte

A proporção de óbitos no estudo AZA-001 (27), foi menor no grupo de pacientes tratados com azacitidina em todas as populações estudadas. Na análise da população total, por intenção de tratar, essa taxa foi de 46% para aqueles que receberam azacitidina, em comparação com 63% para o grupo submetido ao tratamento convencional. Nos primeiros três meses de tratamento, ocorreram óbitos em 20 (11%) dos 179 pacientes que receberam azacitidina e em 16 (9%) dos 179 pacientes submetidos ao tratamento convencional. Essas fatalidades foram principalmente atribuídas à doença subjacente, como sepse ou sangramento.

Na subanálise realizada por Sunda e colaboradores (34), três (8%) dos participantes tratados com azacitidina morreram nos primeiros 90 dias após a randomização, mortes consideradas relacionadas ao tratamento.

Todos os resultados descritos também se encontram sumarizados no Quadro 8.

Quadro 8. Resultados do estudo AZA-001 por desfecho avaliado.

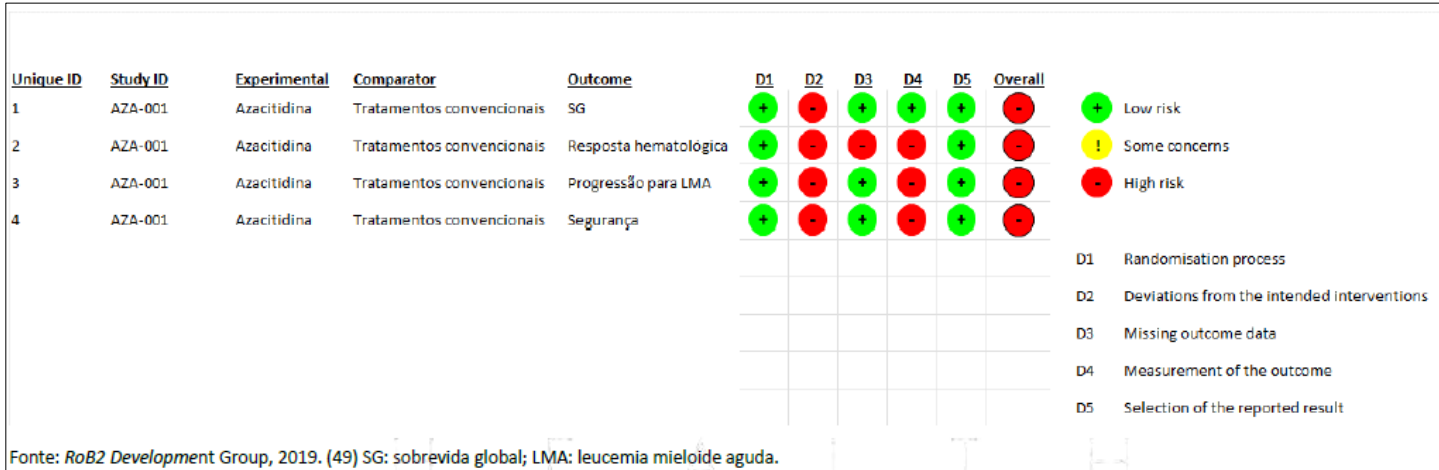
Fenaux et al., 2009 (estudo AZA-001) Azacitidina versus cuidados convencionais mais comuns* (melhor cuidado de suporte, citarabina em dose baixa ou quimioterapia intensiva)	
Desfechos	Resultados
Sobrevida global	*HR: 0,58; IC de 95%: 0,43-0,77; p = 0,0001 Contexto do SUS (comparador = melhor cuidado de suporte [BSC: <i>best supportive care</i>]): HR: 0,58 (IC 95% 0,40-0,85)
Progressão para LMA	Tempo médio para transformação em LMA: azacitidina 17,8 meses (8,6 a 36,8) versus 11,5 meses (4,9 a não alcançado) para cuidados convencionais; HR: 0,50; IC de 95%: 0,35-0,70; p < 0,0001. Subgrupos: Apenas pacientes pré-selecionados para o melhor cuidado de suporte (n=222) apresentaram melhora no tempo até a transformação em LMA com o uso de azacitidina (HR: 0,41; IC de 95%: 0,27-0,63; p < 0,0001).
Resposta hematológica	Taxa de pacientes que alcançou resposta hematológica (remissão completa e parcial): superior no grupo azacitidina (17% e 12%) em comparação ao grupo de cuidados convencionais (8% e 4%), respectivamente na população total (n=358). A proporção de pacientes que apresentou qualquer remissão, na população geral do estudo (n=358) no grupo azacitidina foi superior (29%) a dos pacientes submetidos ao tratamento convencional (12%).
Eventos adversos	EA graus 3-4 mais frequentes: citopenias (neutropenia, trombocitopenia e anemia) EA não hematológicos: reações no local da injeção, náuseas, vômitos, fadiga e diarreia

Legenda: HR: Hazard Ratio; IC de 95%: intervalo de confiança de 95%; LMA= leucemia mieloide aguda.

6.3 Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

Foi utilizada a versão atualizada da ferramenta *Cochrane Risk of Bias* (RoB 2) (35), que avalia o risco de viés em um conjunto de cinco domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados faltantes dos desfechos, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados relatados. Os julgamentos de cada domínio vão servir como base para o julgamento geral do risco de viés para cada desfecho específico.

Na avaliação realizada pelo demandante, o risco de viés global para o ECR AZA-001 (27) 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 (Figura 8). O demandante também destaca que na análise primária os autores relatam desvios do protocolo importantes e desbalanceados entre os grupos, principalmente para o desfecho de sobrevida global (SG).



Legenda: Retirado do dossiê apresentado pelo demandante, p. 133.

Figura 8. Avaliação de risco de viés apresentado pelo demandante

A equipe de revisão também realizou a avaliação do risco de viés para o ECR AZA-001 (27) e verificou os resultados abaixo (Figura 9):

Desfechos avaliados:

1) SOBREVIDA GLOBAL

		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Fenaux, 2009	-	X	+	+	+	X

2) PROGRESSÃO PARA LMA

		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Fenaux, 2009	-	X	+	+	+	X

3) RESPOSTA HEMATOLÓGICA

		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Fenaux, 2009	-	X	+	X	+	X

4) EVENTOS ADVERSOS GRAU 3 E 4

		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Fenaux, 2009	-	X	+	+	+	X

LEGENDA

Domínios avaliados:

- D1: Viés devido seleção dos participantes
- D2: Viés por desvio das intervenções pretendidas
- D3: Viés por dados de desfechos faltantes
- D4: Viés na mensuração dos desfechos
- D5: Viés na seleção dos resultados relatados

- + Baixo risco
- ! Algumas preocupações
- X Alto risco

Figura 9. Avaliação de risco de viés apresentado pela equipe de revisores.

No estudo pivotal AZA-001 (27), o processo de randomização foi adequado com sequencia gerada por central de computadores de forma independente, estratificada e em blocos com alocação telefônica, o que prevê manutenção do sigilo de alocação, todavia foi observado desequilíbrio nas características da linha de base entre os grupos intervenção e

controle, particularmente quanto a classificação FAB e IPSS, com desbalanço mais acentuado na comparação azacitidina *versus* subgrupo submetido à quimioterapia intensiva – que se tratava de pacientes mais jovens, com melhor desempenho ECOG e alto risco da doença. Os resultados nesse subgrupo podem ser tendenciosos para azacitidina. Diante disso, o Domínio 1 foi classificado como “algumas preocupações” para todos os desfechos (Figura 9).

Houve penalização no domínio desvio das intervenções pretendidas em todos os desfechos uma vez que não houve cegamento dos participantes e profissionais, gerando desvios da intervenção pretendida no contexto do estudo, inclusão de viés de expectativa, influenciando a avaliação dos desfechos pela falta de cegamento. Foram observados os seguintes desvios do protocolo: 18 pacientes com pontuação do IPSS de Intermediário 1 foram incluídos após revisão central, e os investigadores optaram por realizar transplante alogênico em oito pacientes durante o acompanhamento. Além disso, quatro pacientes no grupo que recebeu azacitidina e 14 no grupo de tratamento convencional nunca receberam o medicamento do estudo, porém foram monitorados quanto à sobrevida global e foram incluídos na análise de intenção de tratar.

A análise do desfecho resposta hematológica motivou a penalização no Domínio 4 – viés na mensuração dos desfechos, uma vez que tal desfecho é avaliado por meio dos critérios do *International Working Group* (IWG 2000), onde o conhecimento da intervenção e controle pode influenciar na mensuração da resposta, uma vez que também não houve cegamento dos avaliadores de desfechos.

6.4 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências dos ECR foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (36).

Na avaliação do demandante, a qualidade geral do conjunto de evidências foi considerada baixa para todos os desfechos de eficácia e segurança, decorrente dos resultados de alto risco de viés avaliado no estudo pivotal AZA-001 (27) e da evidência indireta apresentada, considerando que apenas 46% e 48% dos pacientes de cada grupo eram de alto risco (Figura 10).

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

Legenda: Retirado do dossiê apresentado pelo demandante, p. 135.

Figura 10. Avaliação da qualidade da evidência apresentada pelo demandante

Na avaliação (GRADE) realizada pela equipe de revisão todos os desfechos também foram considerados com baixa qualidade de certeza da evidência, pelo alto risco de viés e a presença de evidência indireta (Figura 11).

Foi observado desequilíbrio nas características da linha de base entre os grupos intervenção e controle, particularmente quanto a classificação FAB e IPSS, com desbalanço mais acentuado na comparação azacitidina *versus* subgrupo submetido à quimioterapia intensiva (pacientes mais jovens, com melhor desempenho ECOG e alto risco da doença). Os resultados nesse subgrupo podem ser tendenciosos para azacitidina.

Além disso, foram incluídos pacientes com risco intermediário 2 pelo Sistema Internacional de Pontuação Prognóstica (IPSS) [grupo azacitidina: n = 48 (41%) e grupo melhor cuidado de suporte: n = 46 (44%)].

Avaliação de certeza da evidência							Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global										
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	HR 0.58 (0.40 para 0.85)	1 menos por 1000 (de 1 menos para 0 menos)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Tempo para progressão para leucemia mieloide aguda (LMA)										
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	HR 0.41 (0.27 para 0.63)	0 menos por 1000 (de 1 menos para 0 menos)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

Avaliação de certeza da evidência							Efeito	Certeza	Importância	
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Narrativo			
Resposta hematológica										
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	A taxa de pacientes que alcançou resposta hematológica mensurada como remissão completa e parcial na população total (n=358) foi superior no grupo tratado com azacitidina (17% e 12%) em comparação com aqueles que receberam cuidados convencionais (8% e 4%), respectivamente.		⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos (EA) graus 3-4										
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	Os EA graus 3-4 (anemia, neutropenia, trombocitopenia) ocorreram em menor proporção com a azacitidina comparada ao tratamento convencional.		⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Explicações:

a. Foi observado desequilíbrio nas características da linha de base entre os grupos intervenção e controle, particularmente quanto a classificação FAB e IPSS, com desbalanço mais acentuado na comparação azacitidina versus subgrupo submetido à quimioterapia intensiva (pacientes mais jovens, com melhor desempenho ECOG e alto risco da doença). Os resultados nesse subgrupo podem ser tendenciosos para azacitidina.

b. Foram incluídos pacientes com risco intermediário 2 pelo Sistema Internacional de Pontuação Prognóstica (IPSS) [grupo azacitidina: n= 48 (41%) e grupo melhor cuidado de suporte: n= 46 (44%)].

Figura 11. Avaliação da qualidade da evidência realizada pelos revisores.

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia é favorável, uma vez que o conjunto de evidências incluído neste parecer revelou que a azacitidina é eficaz no tratamento da síndrome mielodisplásica de alto risco, sobretudo quanto ao aumento em 42% da sobrevida global (desfecho primário), comparado ao melhor cuidado de suporte (HR: 0,58; IC de 95%: 0,40 a 0,85; $p = 0,0045$) subgrupo pré-selecionado pelo investigador, cujo comparador se enquadra como opção disponível no SUS, segundo análise por intenção de tratar. Comparativamente, os eventos adversos apresentados pelos estudos demonstraram um perfil de tolerabilidade aceitável, com a ocorrência de eventos manejáveis, apesar do número de óbitos potencialmente relacionados ao tratamento. Considerando a comparação de interesse para este parecer, azacitidina ($n = 117$) *versus* melhor cuidado de suporte (BSC) ($n = 105$) foram registrados 45% de mortes no grupo da azacitidina e 63% no grupo comparador. Ao analisar as mortes que ocorreram durante os três primeiros meses, potencialmente relacionadas ao tratamento, esse percentual foi ligeiramente superior no grupo da azacitidina com 11% *versus* 9% no grupo que recebeu melhor cuidado de suporte.

A evidência de diferentes efeitos nos grupos pré-selecionados pelos investigadores deve ser analisada com cautela, especialmente no subgrupo que recebeu tratamento intensivo, devido ao pequeno tamanho amostral, trazendo incertezas para estas estimativas.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante elaborou um modelo econômico para avaliar a custo-utilidade do uso da azacitidina no tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD) de alto risco empregando como comparador o melhor cuidado de suporte (BSC) disponível no SUS. A análise considerou a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de tempo de vida. As principais características da análise são resumidas no Quadro 9.

Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

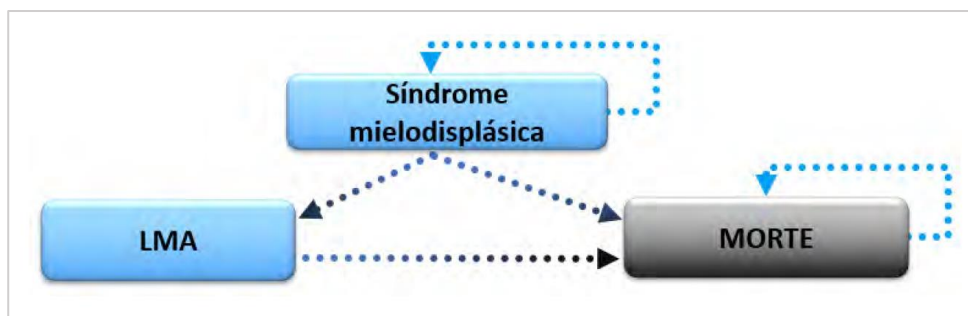
Característica	Demandante	Comentário
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Intervenção e comparadores	Intervenção: Azacitidina Comparador: Melhor cuidado de suporte (BSC).	Adequado
População	Pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.	Parcialmente adequado. Não obstante o fato de que a maioria dos pacientes com SMD de alto risco seja constituída por indivíduos idosos para os quais o transplante de células-tronco hematopoiético alogênico não é uma opção viável, alguns pacientes com SMD de alto risco ainda podem ser submetidos ao transplante. Assim, considerando-se o comparador escolhido

		para a análise, a população são pacientes com SM de alto risco inelegíveis ao TCTH alogênico.
Desfecho	Anos de vida ajustados pela qualidade Anos de vida ganhos	Adequado
Horizonte temporal	Tempo de vida	Adequado
Taxa de desconto	Taxa de 5% aplicada a custos e benefícios	Adequado
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado
Medida de eficácia	Sobrevida global	Adequado
Medidas de desfechos baseados em preferências (utilidade)	Os valores de utilidade empregados no modelo foram obtidos a partir do estudo de Levy et al., (2014) (37).	Parcialmente adequado. O tipo de medida desfechos baseados em preferências é adequado, porém sujeito a limitações que serão apresentadas a seguir.
Custos	Foram considerados os custos diretos médicos relacionados aos tratamentos farmacológicos, manejo de eventos adversos e seguimento dos pacientes. Os recursos necessários foram definidos de acordo com a literatura e opinião de especialistas. Os preços unitários dos medicamentos foram extraídos do Banco de Preços em Saúde do Governo Federal e dos procedimentos a partir da tabela SIGTAP.	Parcialmente adequado. As estimativas de custos apresentam algumas inconsistências que serão apresentadas a seguir.
Tipo de modelo	Modelo de Markov com três estados de saúde “síndrome mielodisplásica”, “leucemia mieloide aguda” e “morte” com ciclos mensais.	Adequado
Análise de sensibilidade	Realizada análise de sensibilidade determinística e probabilística	Adequado

Legenda: SM, síndrome mielodisplásica; SIGTAP: sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órtese, prótese e materiais do SUS.

A análise de custo-utilidade conduzida pelo demandante baseou-se em um modelo do tipo semi-Markov em que foi adotada probabilidade de morte variável de acordo com a curva de sobrevida global. O modelo é composto por três estados de saúde e ciclos mensais. A coorte hipotética incluiu adultos com idade média inicial igual a 69 anos, sendo constituída por 26% de mulheres a fim de representar a população incluída no ensaio clínico AZA-001 (27).

Os pacientes iniciam o modelo no estado de saúde “Síndrome mielodisplásica” (SMD) no qual permanecem com a doença controlada até que ocorra a progressão ao estado de saúde “Leucemia mieloide aguda” (LMA) ou “morte”. Pacientes no estado de saúde LMA nele permanecem até transitarem para o estado absorvivo “morte”. A figura 12 apresenta a estrutura do modelo.



Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante, p.93.

Figura 12. Estrutura do modelo apresentado pelo demandante.

A descrição dos parâmetros empregados no modelo e sua avaliação crítica de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica (38) serão apresentadas a seguir.

7.1.1 Parâmetros empregados no modelo

Probabilidades de transição

O demandante empregou diferentes fontes para obtenção das probabilidades de transição entre os estados de saúde do modelo. De acordo com o demandante, a curva de sobrevida global foi obtida a partir da do estudo AZA-001 (27). Neste estudo, pacientes com SMD de alto risco foram tratados com azacitidina ou tratamento convencional (quimioterapia intensiva ou citarabina em baixa dose ou BSC). Como o estimador de Kaplan Meier da sobrevida global se estendeu até 42 meses, o demandante realizou a extrapolação da curva original por todo o horizonte temporal do modelo. Para tal, foram testadas diferentes funções paramétricas (Exponencial, Gama generalizada, Gompertz, Log-logística, Log-normal e Weibull), dentre as quais a curva ajustada pela função Log-normal foi selecionada para representar a curva de sobrevida global dos pacientes tratados com azacitidina ou melhor cuidado de suporte (BSC).

O primeiro ponto que merece atenção é o fato de que no estudo AZA-001 a azacitidina foi comparada ao tratamento convencional que incluiu BSC ou citarabina em baixa dose ou quimioterapia intensiva. As curvas de Kaplan Meier apresentadas na publicação de Fenaux e colaboradores (2009) (27) referem-se à população total do estudo e não apenas aos pacientes da comparação de interesse para esta demanda, ou seja, azacitidina *versus* BSC. Portanto, se de fato o demandante utilizou os dados da curva como são apresentadas na referida publicação, elas incluem também os dados de comparação com citarabina e quimioterapia intensiva. Digno de nota, de acordo com especialista consultada pelo Ministério da Saúde, no SUS o BSC consiste em transfusões de hemácias e plaquetas e manejo de intercorrências como sangramento grave e infecção. Ainda de acordo com a especialista, o BSC não inclui quimioterapia. Cabe ainda mencionar que cerca de 30% dos pacientes do estudo já se encontravam no estado LMA no início do estudo. Diante disso, pode-se dizer que a curva de sobrevida publicada em Fenaux e colaboradores (2009) (27) representa uma população que difere daquela que é o alvo deste modelo em termos de características basais e tratamentos recebidos.

É importante notar também que de acordo com as curvas ajustadas pelo demandante, a mediana da sobrevida global no grupo azacitidina seria de aproximadamente 25 meses contra 13 meses no grupo controle, ou seja, a azacitidina proporcionaria um incremento de sobrevida de 12 meses. Por outro lado, de acordo com o estudo AZA-001, a mediana da sobrevida global dos pacientes tratados com azacitidina e BSC foi de 21,1 meses e 11,5 meses, respectivamente, ou seja, o aumento de sobrevida observado com o tratamento com azacitidina foi de 9,6 meses. Assim, existe uma diferença importante no benefício proporcionado pela azacitidina em termos de sobrevida global quando se compara o modelo e os resultados do estudo AZA-001 (27).

Outro ponto que chama atenção é que, de acordo com a curva de sobrevida ajustada pelo demandante, no ciclo 360 do modelo cerca de 5% dos pacientes tratados com azacitidina ainda estariam vivos e com idade de 99 anos, uma expectativa de vida inesperada para um paciente com SMD de alto risco. Ainda, cerca de 2,5% dos pacientes sobreviveriam até os 115 anos de idade e no último ciclo do modelo ainda restam pacientes vivos, o que contrasta com o horizonte temporal de tempo de vida escolhido para o modelo.

Em conjunto, estas constatações sugerem que a validade de face das curvas empregadas no modelo é questionável pois:

- As curvas de Kaplan Meier apresentadas na publicação AZA-001 (27) incluem dados de pacientes já classificados como LMA no início do tratamento e pacientes dos grupos controles tratados com citarabina e quimioterapia de alta intensidade, o que difere da população alvo e do comparador estabelecidos para a análise econômica do demandante;

- O aumento da mediana de sobrevida global proporcionado pela azacitidina e calculado a partir das curvas empregadas no modelo é maior do que aquele observado no estudo AZA-001, o que pode levar à superestimação dos benefícios do medicamento.

- A expectativa de vida estimada pelo modelo é superior àquela esperada para pacientes com SMD de alto de risco.

Quanto à transformação de SMD para LMA, o demandante estimou esta probabilidade a partir de uma revisão sistemática com meta-análise que avaliou o uso de azacitidina em pacientes com SMD de alto risco (39). De acordo com este estudo, a mediana da sobrevida livre de progressão para LMA foi de 12 e 10 meses para azacitidina e BSC, respectivamente, enquanto no estudo AZA-001 estes valores foram de 15 e 10,1 meses. Digno de nota, a mesma meta-análise estimou uma mediana de sobrevida global igual a 18 meses para pacientes tratados com azacitidina e 12 meses para o grupo BSC. Não está claro o que motivou o demandante a obter este parâmetro a partir da revisão sistemática em detrimento do estudo AZA-001 (27). Não foi apresentada consideração ou avaliação sobre a qualidade da evidência obtida a partir desta meta-análise ou sobre o impacto desta escolha nos resultados do modelo. Finalmente, cabe destacar que o uso de uma probabilidade mensal de progressão constante ao invés de uma curva de sobrevida livre de eventos, apesar

de aceitável, gera incerteza visto que não foram apresentadas evidências para apoiar o pressuposto de que este risco permanece constante ao longo do tempo.

Ainda em relação à probabilidade de progressão à LMA, é importante observar que o critério que define a transformação sofreu modificações nos últimos anos. No estudo AZA-001 foi empregado o critério IWG 2000 (40), que considera como LMA um percentual de blastos igual ou maior que 30%. No entanto, atualmente, este critério mudou, e considera-se transformação para LMA percentuais de blastos a partir de 20% (41). Este fato é importante, pois impacta diretamente o tempo até a progressão e consequentemente os custos e QALY apurados no modelo. Não foi possível identificar o critério para definição de transformação para LMA considerado na revisão de Garcia e colaboradores (2021) (39).

O terceiro parâmetro de probabilidade empregado no modelo foi o risco mensal de morte dos pacientes no estado LMA. Este foi estimado em 12,92% a partir do estudo de Jabbour e colaboradores (2014) (42).

Custos

Foram estimados e incluídos no modelo os custos relacionados ao tratamento com azacitidina, acompanhamento médico, custo de transfusões de hemácias e plaquetas e custo do tratamento da LMA.

O custo de aquisição da azacitidina foi obtido a partir do Banco de Preços em Saúde do Governo Federal considerando-se a apresentação de 100 mg em forma de pó liofilizado para injetável, obtendo-se um custo unitário médio ponderado por apresentação de R\$ 483,08. Para o cálculo do custo do tratamento assumiu-se a dose descrita em bula que é de 75 mg/m² diariamente por sete dias em ciclos de 28 dias. Considerando-se uma superfície corporal média de 1,86 m² o custo estimado por ciclo de tratamento foi de R\$ 4.715,55.

De acordo com o demandante, o custo do acompanhamento para pacientes em tratamento com BSC e azacitidina foi estimado a partir do estudo de Clark e colaboradores (2011) (43) e os resultados são apresentados nas Tabelas 1 e 2:

Tabela 1. Custo de acompanhamento mensal dos pacientes tratados com BSC.

Recurso	Frequência de uso	Quantidade mensal	Custo unitário	Custo total	Fonte
Consulta	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP
Hemograma	100%	4	R\$ 4,11	R\$ 16,44	SIGTAP
Eritropoietina 40 UM	66%	7	R\$ 28,00	R\$ 130,19	BPS
Filgrastim 300 mcg	25%	7	R\$ 37,99	R\$ 67,22	BPS
Desferasirox 20 mg/kg/dia	54%	122	R\$ 52,16	R\$ 3.414,85	BPS
TOTAL				R\$ 3.668,70	

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante, p101.

Tabela 2. Custo de acompanhamento mensal dos pacientes tratados com azacitidina.

Recurso	Frequência de uso	Quantidade mensal	Custo unitário	Custo total	Fonte
Consulta	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP
Hemograma	100%	4	R\$ 4,11	R\$ 16,44	SIGTAP
Eritropoietina 40 UM	16%	7	R\$ 28,00	R\$ 31,05	BPS
Filgrastim 300 mcg	16%	7	R\$ 37,99	R\$ 42,13	BPS
TOTAL				R\$ 129,63	

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante, p.102.

No entanto, o estudo de Clark e colaboradores (2011) (43) estimou os custos para pacientes com SMD de baixo risco ou risco intermediário I e não para a população alvo da presente análise (SMD de alto risco). Desta forma, não está claro como foram definidos os custos associados ao acompanhamento dos pacientes. Em especial, o demandante não justifica porque os pacientes em uso de azacitidina não requereriam o uso de desferasirox, mesmo que em frequência menor comparativamente aos pacientes tratados com BSC, já que eles também estão sujeitos a transfusões sanguíneas como foi previsto pelo próprio demandante (ver a seguir). Tendo em vista que o desferasirox é determinante para o custo do acompanhamento na forma como ele foi estimado pelo demandante, é possível que o custo de acompanhamento dos pacientes tratados com azacitidina esteja subestimado.

Os custos relacionados à transfusão de concentrado de hemácias e plaquetas foi estimado a partir de microcusteio realizado pelo demandante considerando-se as frequências de uso relatadas no estudo retrospectivo de Diamantopoulos e colaboradores (2014) (44). Os custos são apresentados na Tabela 3. No entanto, cabe ressaltar que o estudo citado é um resumo de congresso e, de acordo com o referido estudo, apenas pacientes em tratamento com azacitidina foram incluídos. Desta forma, o demandante não apresentou a referência utilizada como fonte sobre a frequência de transfusões nos pacientes do grupo BSC. De acordo com a especialista consultada pelo Ministério da Saúde, a frequência de transfusões seria em média quinzenal, o que contrasta com a frequência empregada pelo demandante.

Tabela 3. Estimativa dos custos relacionados ao transplante de hemácias e plaquetas.

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

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante, p. 103.

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

Utilidades

Os valores de utilidade empregados no modelo do demandante foram obtidos a partir do estudo de Levy e colaboradores (2017) (37), uma avaliação econômica sobre o uso da azacitidina para o tratamento de pacientes com SMD de maior risco. Levy e colaboradores (2017) (37) empregaram dados sobre qualidade de vida reportados por Kornblith e colaboradores (2002) (45), que foram obtidos a partir de uma amostra de pacientes utilizando-se o instrumento *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30* (EORTC QLQ-30). Como este instrumento não fornece valores de utilidade, Levy *et al.* empregaram um algoritmo para mapear os resultados do EORTC QLQ-30 para escores de EQ-5D. A publicação de Levy e colaboradores (2017) (37) não apresenta dados detalhados sobre como este mapeamento foi realizado e, por isso, não é possível verificar a validade destes dados para a população brasileira. O demandante não menciona ajustes para a tarifa brasileira. Cabe ressaltar que valores de utilidade obtidos por meio de mapeamento estão sujeitos a graves limitações e por isso seus valores devem ser considerados com extrema cautela.

O demandante empregou uma abordagem não usual em que o valor de utilidade no estado SMD aumenta na medida em que o paciente permanece mais tempo neste estado. Além disso, foram adotados valores de utilidade diferentes entre os comparadores para o estado de saúde SMD sendo esta uma prática não recomendada (46).

7.1.2 Implementação do modelo

O modelo do demandante foi elaborado em Microsoft Excel® utilizando os parâmetros mencionados anteriormente. A avaliação da implementação do modelo levou à identificação de possíveis inconsistências as quais são descritas a seguir.

O modelo proposto pelo demandante calcula para cada ciclo o percentual de pacientes vivos (SG), pacientes em progressão (LMA) e mortos enquanto o percentual de pacientes no estado SMD (livre de progressão) não é explicitamente calculado. É importante ressaltar que a curva de sobrevida global, como tal, representa a sobrevida do paciente desde o início do seguimento até a sua morte ou censura, ou seja, o percentual de pacientes vivos dado pela curva de sobrevida global inclui tanto pacientes no estado SMD quanto no estado LMA. A ausência de dados sobre a sobrevida livre de progressão (SLP) acarretou possíveis inconsistências no modelo do demandante no que diz respeito ao cálculo do número de QALY, anos de vida e custos a cada ciclo que são apresentadas no Anexo 4.

Foi realizado teste de verificação do modelo, conforme proposto por Büyükkaramikli e colaboradores (2019) (47), em que foi atribuído valor 1 (um) a todas as utilidades. O modelo do demandante falhou neste teste, já que o número de

QALYs ganhos não se igualou ao número de anos de vida ganhos no comparador BSC como seria esperado o que confirma a existência de falhas de implementação no modelo.

7.1.3 Resultados

Como resultado, o demandante encontrou que no caso base, a incorporação da azacitidina para tratamento de pacientes com SM de alto risco apresenta maior custo e maior efetividade comparativamente à conduta atualmente adotada no SUS (BSC). O valor da razão de custo-utilidade incremental obtido foi de R\$ 92.400,74 por ano de vida ganho e R\$ 96.048,51 por QALY adicional (Tabela 4).

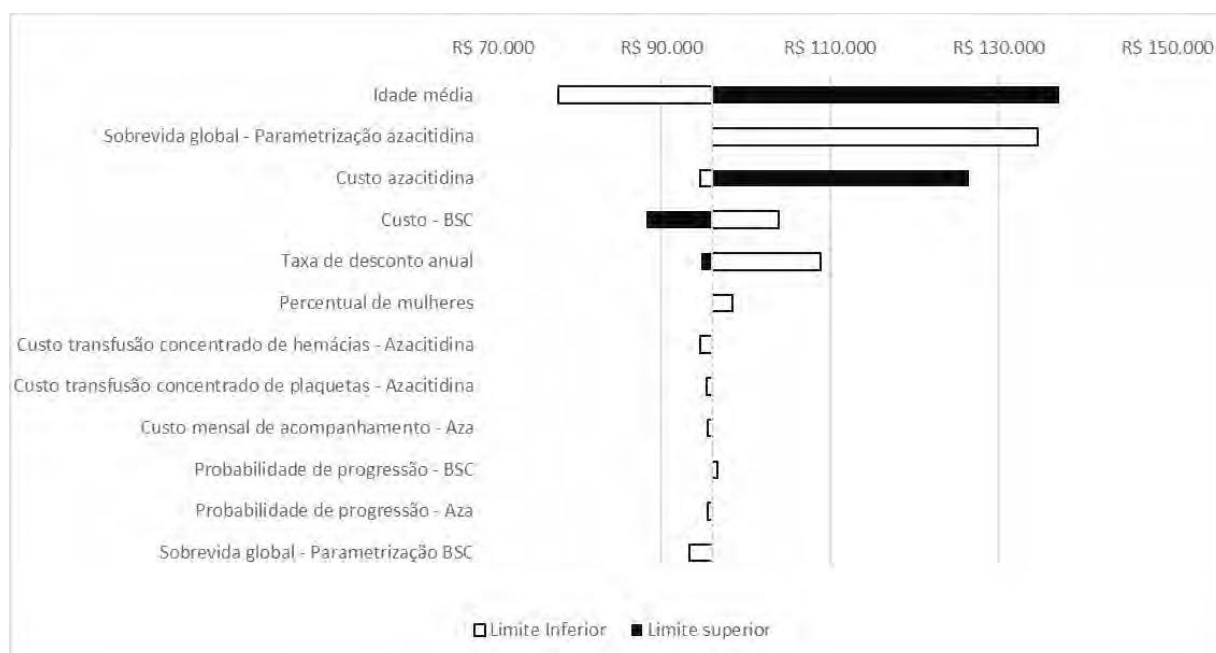
Tabela 4. Resultados do caso base do modelo de custo-utilidade apresentado pelo demandante.

Desfechos	Azacitidina	BSC	Incremental
Custo total	R\$ 292.553,70	R\$ 102.842,65	R\$ 189.711,05
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: Dossiê do demandante. BSC: melhor cuidado de suporte; LMA: leucemia mieloide aguda; AV: anos de vida; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

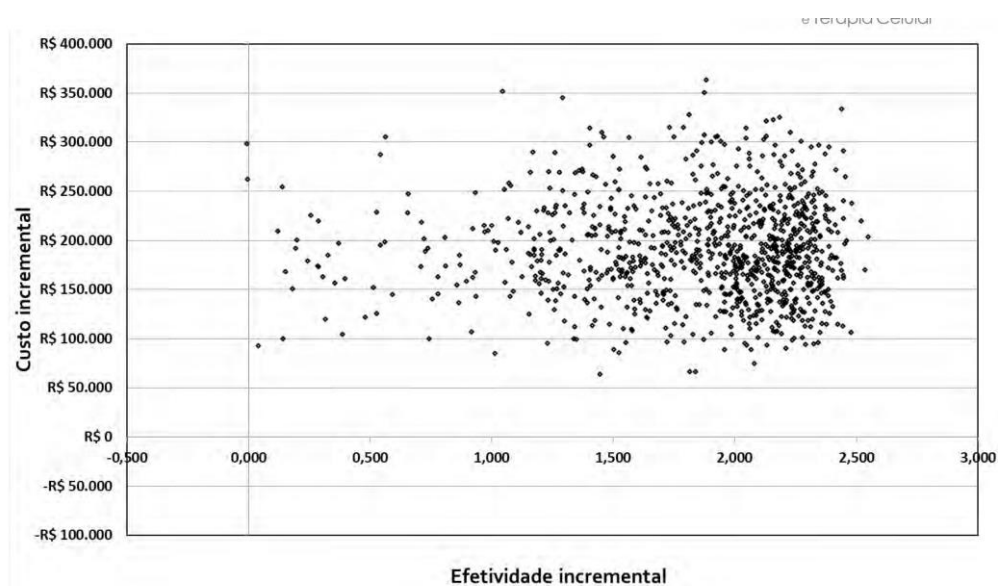
7.1.4 Análise de sensibilidade

O demandante apresentou análise de sensibilidade determinística e probabilística (Figuras 13 e 14). A partir das análises, o demandante concluiu que a idade inicial da coorte hipotética, a função de distribuição de probabilidade escolhida para ajustar a curva de sobrevida global e o custo da azacitidina são os parâmetros mais sensíveis do modelo. Já a análise probabilística mostrou que 80% das simulações recaem abaixo de um limiar de custo efetividade igual a 3 PIB *per capita*. Ressalta-se, no entanto, que estes resultados devem ser interpretados com cautela tendo em vista as possíveis inconsistências na implementação do modelo (Anexo 4).



Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante, p. 107.

Figura 13. Gráfico de tornado



Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante, p. 109.

Figura 14. Plano de custo efetividade com resultados das simulações da análise de sensibilidade probabilística.

7.2 Impacto orçamentário

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário sobre a incorporação da azacitidina para tratamento da SM de alto risco sob a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde. O comparador adotado foi o BSC e o horizonte temporal foi de cinco anos como recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (48). A seguir serão apresentadas as principais características e resultados da análise.

7.2.1 População elegível

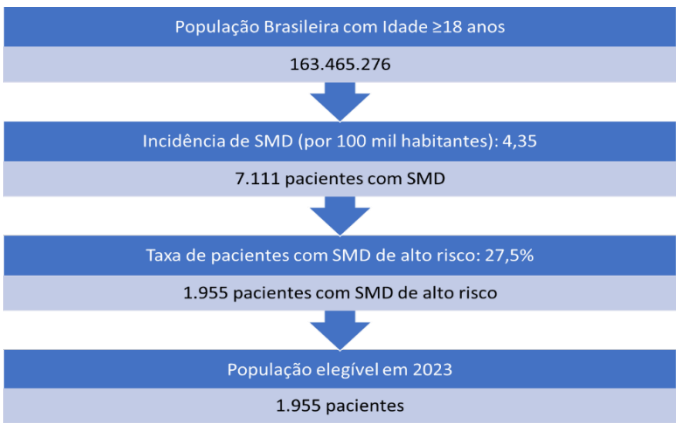
A estimativa da população elegível foi realizada pelo método epidemiológico de acordo com os seguintes dados:

População brasileira com idade igual ou superior a 18 anos: projeção populacional brasileira, elaborada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Incidência de síndrome mielodisplásica: obtida de Ma e colaboradores (2021) (49), 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).

Proporção de pacientes de alto risco: de 25% a 30% de acordo com a *Leukemia and Lymphoma Society* (50). Para o caso base utilizou-se o ponto central deste intervalo (27,5%).

A aplicação sequencial destes parâmetros resultou em aproximadamente 1.955 novos casos de SMD de alto risco em 2023 (Figura 15). 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 5).



Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante, p. 113.

Figura 15. Definição da população elegível para o ano de 2023 de acordo com o demandante.

Tabela 5. População elegível 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: Reproduzido do dossiê do demandante

De acordo com o demandante, a interrupção do tratamento por progressão ou morte não é considerada explicitamente na análise, pois já está contemplada nos custos, que foram extraídos diretamente do modelo econômico.

7.2.2 Participação no mercado

A participação no mercado no cenário base é apresentada na Tabela 6.

Tabela 6. Participação de mercado estimada – Cenário base.

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

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante, p. 114. BSC: melhor cuidado de suporte.

Adicionalmente foram analisados dois cenários alternativos adicionais com participação no mercado mais ou menos arrojada (Tabela 7).

Tabela 7. Participações de mercado da azacitidina empregadas na análise de cenários.

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

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante, p. 116.

7.2.3 Resultados

A análise de impacto orçamentário no cenário base resultou em um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 11 milhões no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 91 milhões no quinto ano. O impacto orçamentário incremental total estimado foi de R\$ 241.841.229 em cinco anos. Os resultados da análise do caso base e cenários alternativos são apresentados nas Tabelas 8, 9 e 10.

Tabela 8. 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: Reproduzido do dossiê do demandante, p. 117.

Tabela 9. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário menor participação de mercado (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	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: Reproduzido do dossiê do demandante, p. 118.

Tabela 10. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário maior participação de mercado (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	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: Reproduzido do dossiê do demandante, p. 118.

7.2.4 Avaliação crítica

Não foram identificados dados epidemiológicos robustos sobre a incidência e prevalência da SMD no Brasil. Uma revisão sistemática sobre a epidemiologia global da doença encontrou que a incidência anual da SMD varia de 0,22 a 13,2 por 100 mil habitantes no mundo (51). Além disso, as evidências mostram que a grande maioria dos casos da doença ocorrem em indivíduos com idade acima de 65 anos e que a incidência aumenta com a idade (52).

Neste contexto, o cálculo da população elegível realizado pelo demandante foi considerado apropriado apesar das incertezas inerentes à falta de dados brasileiros. O percentual de pacientes com SMD de alto risco utilizado (27,5%) é similar àquele observado na população brasileira que é de 26% (53).

A participação no mercado da azacitidina empregada no cenário base pode ser considerada tímida. De acordo com a especialista consultada pelo Ministério da saúde, os benefícios da azacitidina para este grupo de pacientes são bem estabelecidos e já existe experiência acumulada com o uso da tecnologia em pacientes brasileiros.

Finalmente, dado que a análise de impacto orçamentário do demandante baseou-se nos custos estimados pelo modelo econômico e que este apresenta limitações, é possível que os resultados da análise de impacto orçamentário estejam imprecisos.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Algumas das principais agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) recomendam a utilização de azacitidina no tratamento de pacientes síndromes mielodisplásicas de alto risco (54-57). As buscas por relatórios de recomendações de agências internacionais foram realizadas em 30/04/2024.

NICE – The National Institute for Health and Care Excellence (Inglaterra) (54)

Em relatório publicado em 2011, a azacitidina foi recomendada como opção de tratamento para adultos não elegíveis para o transplante de células estaminais hematopoiéticas e que tenham síndromes mielodisplásicas de risco intermediário 2 e alto, de acordo com o Sistema Internacional de Pontuação Prognóstica (IPSS) ou em pacientes com leucemia mielomonocítica crônica com 10%-29% de blastos na medula sem distúrbio mieloproliferativo ou leucemia

mieloide aguda com 20%-30% de blastos e displasia multilinhagem, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde e se o fabricante fornecer azacitidina com o desconto acordado como parte do esquema de acesso do paciente.

SMC – *The Scottish Medicines Consortium* (Escócia) (55)

A azacitidina é aceita desde 2011 para uso no *National Health System* da Escócia para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas com síndrome mielodisplásica (SMD) de risco intermediário 2 e elevado, leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) ou leucemia mieloide aguda (LMA).

CADTH – *Canada's Drug Agency* (Canadá) (56)

O CADTH recomenda que azacitidina seja reembolsada por planos públicos de medicamentos como terapia de manutenção para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA), que alcançaram remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação incompleta do hemograma (CRi), após terapia de indução com ou sem tratamento de consolidação e são inelegíveis para transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

O relatório apresenta as perspectivas de algumas partes interessadas (*Stakeholder Perspectives*). O grupo clínico afirmou que os pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD), que progrediram com azacitidina subcutânea e subsequentemente receberam quimioterapia de indução com ou sem consolidação e alcançaram remissão completa (RC), se o transplante for inelegível, também podem se beneficiar da azacitidina oral com base em dados farmacocinéticos. Houve consenso entre os especialistas clínicos consultados pelo CADTH e os médicos de ambos os grupos clínicos de que o local da terapia com azacitidina oral seria a terapia de manutenção padrão para pacientes com LMA que estão na primeira RC e RC ou TCTH inelegíveis. Contudo, não houve recomendação de uso de azacitidina para pacientes com SMD.

HAS – *Haute Autorité de Santé* (França) (57)

Desde 2009 a azacitidina possui autorização de comercialização para o tratamento de adultos inelegíveis para transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e com síndrome mielodisplásica (SMD) de risco intermediário 2 ou superior de acordo com o *International Prognostic Scoring System* (IPSS), para pacientes com leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) com 10%-29% de blastos na medula sem distúrbio mieloproliferativo e pacientes com leucemia mieloblástica aguda (LMA) com 20%-30% de blastos e displasia multilinhagem, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de Ensaios Clínicos da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento

de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco (58-62). A busca foi realizada em 14 de maio de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) ClinicalTrials.gov: Myelodysplastic syndrome | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2019 (58).
- (2) Cortellis: Current Development Status (Indication (Myelodysplastic syndrome) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) (59).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos cinco anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Até o presente momento não existe publicação de DDT ou PCDT da Síndrome Mielodisplásica de Alto Risco, disponível somente o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco, publicada por meio da Portaria Conjunta nº 22, de 03 de novembro de 2022.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram selecionadas quatro tecnologias potenciais para a indicação deste relatório (Quadro 10).

Quadro 10. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Avaliação Agências de ATS
Ivosidenibe (Tibsovo®)	Inibidor do gene IDH1	VO	Fase 3 ^a (60)	- FDA (2023) - Anvisa e EMA: sem registro para a indicação	NICE e CADTH: sem avaliação
Venetoclax (Venclexta®)	Inibidor da proteína Bcl-2	VO	Fase 3 ^a (61)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro para a indicação	NICE: avaliação em andamento CADTH: sem avaliação
Enasidenib	Inibidor mitocondrial de isocitrato desidrogenase	VO	Fase 3 ^a (60)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro para a indicação	NICE e CADTH: sem avaliação
Gilteritinib (Xospata®)	Inibidor do receptor Axl tirosina quinase; Inibidor de tirosina quinase Flt3	VO	Fase 3 ^b (62)		

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 02 de junho de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*.

^a recrutando.

^b ativo, não recrutando.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, no cenário do SUS, há um PCDT para pacientes com síndrome mielodisplásica de baixo risco. Contudo, não há uma terapia específica para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco. Esses pacientes são tratados com quimioterapia, que apresenta um prognóstico ruim, sendo a mediana de sobrevida global (SG) de até 8,5 meses (18,24,25). No cenário internacional, o uso de azacitidina é recomendado para pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco elegíveis (em caso de recidiva) ou não ao TCTH alogênico (16,17).

A síndrome mielodisplásica de alto risco é um distúrbio agressivo e raro com rápida progressão para LMA. Trata-se de um cenário desafiador e complexo para tomada de decisão, uma vez que não existem tratamentos específicos para a doença, onde os pacientes ficam sujeitos à quimioterapia intensiva ou transplante alogênico de células-tronco, sem impacto significativo em sobrevida, além disso apresenta prognóstico reservado. Diante disso, a azacitidina foi avaliada quanto à sua eficácia e segurança para a SMD de alto risco. Na avaliação do demandante, a qualidade geral do conjunto de evidências foi considerada baixa para todos os desfechos, decorrente dos resultados de alto risco de viés avaliado no estudo pivotal AZA-001 (27) e da evidência indireta apresentada, considerando que apenas 46% e 48% dos pacientes de cada grupo eram de alto risco.

De igual modo, conforme apresentado e discutido neste Relatório, a análise dos pareceristas identificou resultados favoráveis a azacitidina com significância estatística, especialmente quanto ao aumento da sobrevida global, principal objetivo do tratamento, por meio da análise primária do estudo AZA-001, com baixa certeza da evidência para todos os desfechos avaliados, também com penalização por limitações metodológicas e evidência indireta. Adicionalmente, o estudo de Sunda e colaboradores (2023) (34) fez uma subanálise do estudo pivotal corroborando os benefícios da tecnologia quanto à sua eficácia para a população idosa (≥ 75 anos).

O estudo AZA-001 (27) demonstrou que a mediana da sobrevida global no grupo tratado com azacitidina superou a do grupo que recebeu o melhor cuidado de suporte (BSC) em 9,6 meses, com uma taxa de sobrevida em dois anos quase dobrada. Este benefício foi observado em todos os subgrupos prognósticos analisados. No entanto, é importante ressaltar que aproximadamente 30% dos pacientes incluídos no AZA-001 (27) já apresentavam leucemia mieloide aguda (LMA) no início do estudo. Quanto ao perfil de segurança, os eventos adversos apresentados nos estudos foram bem tolerados e manejáveis especialmente quanto à ocorrência de citopenias.

De acordo com a avaliação econômica realizada pelo demandante, a azacitidina é uma tecnologia custo-efetiva com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) igual a R\$ 96.048,51 por QALY adicional. Todavia, os resultados da avaliação econômica devem ser interpretados com cautela tendo em vista que as análises realizadas apresentam limitações. O impacto orçamentário incremental total em cinco anos resultante da incorporação da tecnologia foi

estimado em cerca de R\$ 241 milhões, dado que esta análise se baseou nos custos estimados pelo modelo econômico e que este apresenta limitações, é possível que os resultados da AIO estejam imprecisos.

11.PERSPECTIVA DO PACIENTE

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

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

Em seguida, a representante narra que o paciente recebeu o diagnóstico da condição clínica aos 70 anos. Segundo a participante, entre os meses de dezembro de 2022 e janeiro de 2023, seu pai já apresentava a síndrome mielodisplásica aliada a uma leucopenia, cujos valores oscilavam de $2.700/\text{mm}^3$ a $2.900/\text{mm}^3$. Em janeiro de 2023, ele começou a ter muito cansaço em situações de esforço, tonturas e uma piora progressiva do seu quadro clínico. Devido a isso, foram realizados novos exames que demonstraram uma forte anemia (na casa de $6,4 \text{ g/dL}$) e baixo número de leucócitos e plaquetas (em torno de $56.000/\text{mm}^3$). Assim, ele recebeu o diagnóstico de LMA em março de 2023.

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

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

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

No curso do terceiro ciclo de tratamento, em 25 de abril de 2023, foi realizado um mielograma, por meio do qual foi possível detectar a ausência de células malignas e a remissão da doença. Até o momento do relato, o paciente não

apresentou eventos adversos e mantém o tratamento com azacitidina (ciclos de cinco dias) e venetoclax (ciclos de 28 dias).

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

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

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

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

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

12.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Em sua deliberação, o Comitê considerou que as evidências clínicas são favoráveis ao azacitidina e entendeu que a qualidade metodológica do estudo pivotal e a qualidade geral da evidência necessitam de uma interpretação que considere a condição clínica, a época de realização do estudo, o benefício apresentado pela tecnologia no decorrer do ensaio clínico e o uso consagrado do azacitidina ao longo do tempo. Todavia, o Comitê ponderou acerca das limitações identificadas nas evidências econômicas e propôs que a avaliação econômica e o impacto orçamentário fossem devidamente atualizados ou novamente elaborados com o propósito de reduzir as incertezas apontadas, alcançando resultados mais robustos e oferecendo melhores subsídios durante a apreciação do tema após consulta pública.

Pelo exposto, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 130ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 6 de junho de 2024, deliberaram, por maioria simples, encaminhar a matéria para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do azacitidina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco. Considerou-se a evidência clínica favorável ao azacitidina e a expectativa quanto aos ajustes necessários no modelo econômico, a fim de contornar as limitações identificadas e diminuir as incertezas dos resultados da avaliação econômica e do impacto orçamentário.

13.CONSULTA PÚBLICA

13.1 Método de análise de dados qualitativos

Na análise qualitativa das contribuições recebidas no contexto da Consulta Pública (CP) nº 45/2024, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

13.2 Descrição dos participantes

No contexto da Consulta Pública nº 45/2024, aberta pela Conitec entre 05 de julho de 2024 e 24 de julho de 2024, por meio de formulário eletrônico e autoaplicável, foram recebidas 25 contribuições. Entre elas, houve participação de 48% (n = 12) de profissionais de saúde, 36% (n = 9) de interessados no tema, 8% (n = 2) de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, 4% (n = 1) de organização da sociedade civil e 4% (n = 1) de empresa. Entre os respondentes, a maior parte se identificou como mulher cisgênero (76%), com idade entre 25 e 39 anos (44%), se autodeclarou branca (60%) e oriunda da região Sudeste (76%), conforme indicado na Tabela 11.

Tabela 11. Caracterização geral dos respondentes que enviaram contribuições na Consulta Pública nº 45/2024.

		N	%
Sexo	Homem cisgênero	6	24
	Homem transgênero	0	0
	Mulher cisgênero	19	76
	Mulher transgênero	0	0
	Não-binária	0	0
	Intersexo	0	0
	Outros	0	0
Faixa etária (em anos)	Menor de 18	0	0
	18 a 24	0	0
	25 a 39	11	44
	40 a 59	6	24
	60 ou mais	8	32
Cor	Amarelo	1	4
	Branco	15	60
	Indígena	1	4
	Pardo	5	20
	Preto	3	12
Região brasileira / País estrangeiro	Norte	1	4
	Nordeste	2	8
	Sul	2	8
	Sudeste	19	76
	Centro-Oeste	1	4
	País estrangeiro	0	0

Fonte: CP nº 45/2024, Conitec.

13.3Contribuições sobre a recomendação preliminar da Conitec

Todos os respondentes (n = 25) manifestaram-se favoravelmente à incorporação do azacitidina. Entre os principais argumentos para a incorporação da tecnologia, estão: 1) o fato de o medicamento não ser acessível a todos os pacientes por não estar incorporado ao SUS; 2) sua efetividade para o tratamento da condição de saúde; e 3) o aumento da sobrevida global dos pacientes (Quadro 11).

Quadro 11. Argumentos favoráveis à incorporação do azacitidina ao SUS presentes nas contribuições recebidas da CP Nº 45/2024.

Argumentos favoráveis à incorporação do azacitidina	Trechos ilustrativos de contribuições
Acesso ao medicamento pelo SUS	“Julgo imprescindível a incorporação deste medicamento ao SUS devido ao seu alto custo, superior ao poder de compra da maioria dos cidadãos brasileiros e sua real efetividade do ponto de vista clínico. Estudos demonstram que a azacitidina reduz em 42% o risco de morte dos pacientes em comparação aos melhores cuidados de suporte, e reduz o risco de progressão da SMD para LMA em 59%.” (Profissional de saúde) “O grande problema para os pacientes os pacientes com SMD de alto risco é que eles ficam desamparados no SUS. Não tem acesso ao medicamento.” (Interessado no tema)
Eficácia	“Esse medicamento é capaz de reduzir o tempo de internação dos pacientes e melhora clínica e laboratorial garantindo qualidade de vida e sobrevivência principalmente em pacientes idosos que não suportam o tratamento de transplante.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) “Medicação com boa resposta para pacientes com doença grave e sem muitas alternativas de tratamento.” (Profissional de saúde)
Aumento da sobrevida	“Tratamento que possui maior taxa de resposta, aumenta qualidade de vida, reduz risco de transformação leucêmica e aumenta sobrevida em comparação ao suporte clínico isolado. A azacitidina é uma opção terapêutica superior ao tratamento clínico para pacientes com SMD de alto risco.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP Nº 45/2024, Conitec.

Outros argumentos também mencionados, no entanto, com menor frequência, foram a melhora na qualidade de vida dos pacientes e a redução da progressão da doença para leucemia, do tempo de internação e dos eventos adversos.

13.4Experiência com a tecnologia em avaliação

Entre os respondentes, 48% (n = 12) informaram já ter tido experiência com o azacitidina (11 profissionais de saúde e um cuidador ou responsável). Sobre a experiência com a tecnologia, foram ressaltados como efeitos positivos e facilidades do medicamento a eficácia, o aumento da sobrevida do paciente e a redução da progressão da doença. Sobre os efeitos negativos e dificuldades relacionados à tecnologia avaliada, a maior parte relatou não perceber esses efeitos no uso do medicamento. Contudo, entre os efeitos negativos ou dificuldades citadas, destacaram-se as barreiras de acesso à tecnologia, devido ao seu alto custo, e o aumento da citopenia como evento adverso (Quadro 12).

Quadro 12. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP Nº 45/2024 sobre efeitos positivos/facilitadores e efeitos negativos/dificuldades relacionadas à tecnologia avaliada.

	Categorias argumentativas	Trechos ilustrativos de contribuições
Efeitos positivos e facilidades	Eficácia	“Remissão clínica da doença do meu pai, a medula passou a trabalhar normalmente e ele melhorou significativamente com retorno as atividades, convívio familiar e social.” (Cuidador ou responsável) “Melhoria efetiva na evolução clínica e prognóstico dos pacientes.” (Profissional de saúde)
	Aumento da sobrevida	“Azacitidina é o hipometilante padrão para o tratamento de Síndrome Mielodisplásica em pacientes de risco avançado: incluindo Intermediário II e Alto Risco. A eficácia é plena, com impacto em sobrevida livre de doença.” (Profissional de saúde)
	Redução da progressão da doença	“Os <i>guidelines</i> internacionais preconizam o tratamento da SMD de alto risco com azacitidina devido à sua efetividade e aumento da sobrevida global. O tratamento com azacitidina aumenta a probabilidade de resposta completa e controle da doença, diminuindo o número de casos de progressão da doença para um LMA.” (Profissional de saúde)
Efeitos negativos e dificuldades	Acesso ao medicamento	“Custo da medicação.” (Profissional de saúde)
	Eventos adversos	“Poucos eventos adversos: dor no local de aplicação e pancitopenia.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP Nº 45/2024, Conitec.

13.5Experiência com outras tecnologias

A respeito de outras tecnologias para o tratamento da síndrome mielodisplásica de alto risco, 24% (n = 6) dos respondentes indicaram já ter tido experiência com outros medicamentos para esta condição de saúde e 4% (n = 1) já tiveram experiência com o transplante de medula óssea. Assim, como pode ser observado na Figura 16, os medicamentos



citados, por ordem de frequência, foram: eritropoetina, citarabina, venetoclax, lenalidomida, decitabina e filgrastim.

Fonte: CP Nº 45/2024, Conitec.

Figura 16. Outros medicamentos para o tratamento da condição de saúde, segundo os participantes da CP nº 45/2024.

Nesse sentido, nas contribuições sobre a experiência com outras tecnologias para o tratamento da síndrome

mielodisplásica de alto risco, a melhora do quadro clínico, com a diminuição da necessidade de transfusão e o aumento da sobrevida dos pacientes, foi referida como efeito positivo (Quadro 13), seja em relação aos medicamentos, seja a respeito do transplante de medula óssea. Entre os efeitos negativos ou dificuldades estão a dependência transfusional, a eficácia reduzida, os eventos adversos dos medicamentos e a alta mortalidade relacionada ao procedimento supracitado (Quadro 14).

Quadro 13. Efeitos positivos e facilidades de outras tecnologias para o tratamento da síndrome mielodisplásica de alto risco segundo as contribuições recebidas da CP nº 45/2024.

	Trechos ilustrativos de contribuições
Melhora do quadro clínico	“Em pacientes com síndrome mielodisplásica hipoplásica, a imunossupressão com ciclosporina com ou sem globulina antitimocítica (ATG) tem sido eficaz, como evidenciado pela melhora da contagem de células e diminuição da necessidade de transfusão.” (Profissional de saúde, sobre decitabina e lenalidomida)
	“Incremento (pequeno) nas citopenias, redução da necessidade transfusional.” (Profissional de saúde, sobre eritropoetina, filgrastim e citarabina)
	“Há uma melhora da sobrevida se o paciente chega ao transplante de medula com doença controlada.” (Profissional de saúde, sobre transplante de medula óssea)

Fonte: CP Nº 45/2024, Conitec.

Quadro 14. Efeitos negativos e dificuldades de outras tecnologias para o tratamento da síndrome mielodisplásica de alto risco segundo as contribuições recebidas da CP nº 45/2024.

Categorias argumentativas	Trechos ilustrativos de contribuições
Dependência transfusional	“Dependência Transfusional, óbito e internamento aumentados.” (Profissional de saúde, sobre eritropoetina)
Eficácia reduzida	“Pouca resposta.” (Profissional de saúde, sobre eritropoetina, filgrastim e citarabina)
Eventos adversos	“Trompocitopenia / neutropenia.” (Profissional de saúde, sobre decitabina e lenalidomida)
	“Alta mortalidade relacionada ao procedimento.” (Profissional de saúde, sobre transplante de medula óssea)

Fonte: CP Nº 45/2024, Conitec.

Assim, os principais temas abordados nas contribuições recebidas referiram-se a argumentos favoráveis à incorporação do azacitidina ao SUS, sugerindo-se que, apesar de já haver outras tecnologias disponibilizadas para a síndrome mielodisplásica de alto risco, elas podem ainda apresentar dependência transfusional e pouca resposta ao tratamento. As contribuições indicam que o azacitidina concorre para a melhora do quadro clínico, o aumento da sobrevida global dos pacientes e a redução da progressão da doença para LMA, conforme sintetizado na Figura 17.

Fonte: CP Nº 45/2024, Conitec.



Figura 17. Mapa temático das contribuições recebidas referentes à CP nº 45/2024 – Azacitidina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

13.6Contribuições sobre as evidências científicas

As contribuições recebidas destacaram a eficácia e segurança do medicamento, além da melhora da qualidade de vida dos pacientes, conforme evidências descritas anteriormente. Também abordaram necessidade não atendida de opções de tratamento e disparidade entre os tratamentos disponíveis na rede pública e na rede privada e o alto custo para financiamento próprio. De maneira geral, as contribuições reforçaram o potencial benefício da azacitidina, mas sem citação de ensaios clínicos adicionais para referência.

Este compilado resume as contribuições relacionadas às evidências clínicas apresentadas para avaliação de tratamentos para SMD de alto risco, enfatizando a importância da azacitidina como tratamento de escolha em vários cenários clínicos.

Associação com Venetoclax: Há uma menção sobre a associação da azacitidina com venetoclax para pacientes de alto risco. Essa combinação é citada como uma opção terapêutica que apresenta uma maior taxa de resposta, melhora a

qualidade de vida, reduz o risco de transformação leucêmica e aumenta a sobrevida em comparação ao suporte clínico isolado. A azacitidina é vista como superior ao tratamento clínico para pacientes com SMD de alto risco.

Avaliação Econômica e Benefícios Clínicos: A incorporação da azacitidina é discutida em termos de custo-benefício para o sistema de saúde público. A contribuição destaca que, ao controlar a doença, a azacitidina pode reduzir internações e a necessidade de transfusões, além de evitar a judicialização, que resulta em altos custos para o erário.

Diretrizes Internacionais: A azacitidina é considerada o padrão ouro para o tratamento de pacientes de alto risco, de acordo com as principais diretrizes internacionais, como o *guideline* da ESMO de 2021 e as recomendações atualizadas do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). A azacitidina é recomendada para pacientes com SMD de alto risco, que não são aptos para transplante ou que utilizam o tratamento como uma preparação pré-transplante, para reduzir o percentual de blastos. Para pacientes que não realizarão transplante, a azacitidina é o regime preferencial. As terapias também são recomendadas para pacientes que realizaram TCTH e apresentaram recidiva da doença.

Independência transfusional e redução de custos associados: Foi reforçado que a independência transfusional, redução de infecções e aumento do número de plaquetas, além de favorecer melhora da qualidade de vida dos pacientes acometidos pela SMD de alto risco, apresentam benefícios econômicos que podem se igualar ao custo da nova droga. Ademais, foi mencionado que o custo de antifibrinolíticos para prevenir sangramentos indesejáveis é elevado para os pacientes.

Demandas judiciais relacionadas à Síndrome Mielodisplásica de Alto Risco: A Coordenadoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES/SP) revelou que possui dez demandas judiciais relacionadas ao atendimento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica (CID-10 D46, CID 46.7, e CID 46.9), e que os tratamentos têm duração média de 17 meses (mínimo de cinco meses e máximo de 56 meses) com um custo aproximado de R\$ 700 mil por ano, o que pode comprometer a sustentabilidade do sistema.

13.6.1. Destaques quanto aos efeitos positivos relacionados ao tratamento com azacitidina

Remissão clínica: Um dos relatos indica que houve remissão clínica da doença, com a medula voltando a funcionar normalmente e o paciente recuperando significativamente sua qualidade de vida, incluindo o retorno às atividades normais e ao convívio social e familiar.

Eficácia em síndrome mielodisplásica hipoplásica: Em pacientes com essa condição específica, a imunossupressão com ciclosporina, com ou sem globulina antitimocítica (ATG), foi eficaz. Isso foi evidenciado pela melhora na contagem de células e pela diminuição da necessidade de transfusões.

Estabilização da doença: Cerca de 30% dos pacientes conseguiram estabilizar a doença ou reduzir o número de blastos, embora muitos ainda mantenham a dependência transfusional. No entanto, a estabilidade do quadro geralmente não dura mais que seis meses.

Controle das citopenias: Houve relatos de controle das citopenias associadas à síndrome mielodisplásica, o que resultou na redução das transfusões de hemocomponentes e em pacientes que se mantiveram assintomáticos.

Melhora na sobrevida: A sobrevida dos pacientes também melhora se eles conseguirem realizar um transplante de medula com a doença sob controle.

13.6.2 Destaques quanto aos efeitos negativos e dificuldades relacionados ao tratamento com azacitidina

Eventos adversos mínimos: Alguns profissionais relataram que a azacitidina apresenta poucos efeitos colaterais, como dor no local da aplicação e pancitopenia, mas nada que impeça a continuidade da terapia.

Falta de experiência e acesso: Há relatos de profissionais que não têm experiência ou acesso ao medicamento, principalmente no sistema público de saúde (SUS).

Monitoramento necessário: Foi mencionado que, no início do tratamento, especialmente nos três primeiros ciclos, há um aumento na probabilidade de citopenia, o que exige acompanhamento próximo e suporte adicional para o paciente.

Custo como desafio: O custo do medicamento é apontado como uma dificuldade significativa, tanto em termos de acesso quanto de continuidade do tratamento.

13.7 Contribuições sobre os estudos econômicos

Foram recebidas quatro contribuições sobre os estudos econômicos, sendo três de profissionais de saúde e uma do demandante, sendo todas favoráveis à incorporação da azacitidina ao SUS. A seguir são apresentados trechos ilustrativos dos argumentos presentes nas contribuições de profissionais de saúde.

A primeira menciona o número de demandas judiciais pelo fornecimento da azacitidina para pacientes com SMD, e ressalta o impacto econômico da judicialização:

“...A SES/SP tem 10 demandas judiciais em atendimento de Síndrome mielodisplásica (CID-10 D46, CID 46.7 e CID 46.9) em uso média por 17 meses (mín. 5 meses e máx. 56 meses) com custo de aproximadamente R\$700mil/ano.”

Em outra contribuição de um profissional de saúde, foi mencionada a potencial economia gerada com a redução da necessidade de transfusões sanguíneas e a redução do risco de sangramentos:

“...A independência transfusional, redução de infecções e aumento de plaquetas, além de melhorar a qualidade de vida do paciente terá benefício econômico que pode se igualar ao custo da nova droga. Além do mais, o custo de antifibrinolíticos para prevenir sangramentos indesejáveis é altíssimo para o paciente.”

O demandante, por sua vez, apresentou em sua contribuição respostas ponto a ponto para as observações dos pareceristas sobre a avaliação econômica e descreveu os ajustes realizados. Os principais ajustes no modelo econômico realizados pelo demandante são apresentados a seguir:

Quanto à caracterização da população:

Em resposta ao comentário dos pareceristas de que a curva de sobrevida global empregada no modelo representa uma população que difere daquela que é o alvo desta demanda em termos de características basais e tratamentos recebidos, o demandante justifica que:

“...Cabe ressaltar que o uso da curva, incluindo tratamentos ativos (citarabina e quimioterapia intensiva), tende a favorecer o comparador, uma vez que, pela lógica, o tratamento exclusivamente com BSC deve ter desempenho inferior ou, no limite, equivalente ao dos comparadores ativos.”

Os pareceristas concordam que foi empregada no modelo a melhor evidência disponível e que o uso da curva como tal tende a favorecer o comparador, o que é confirmado pelas mediadas de sobrevida global por tipo de tratamento padrão segundo o estudo AZA-001 (27).

Quanto à extrapolação da curva de sobrevida global

Em resposta às observações dos pareceristas de que as curvas de sobrevida global ajustadas pelo demandante superestimam o benefício da azacitidina e eram incompatíveis com a expectativa de vida esperada para os pacientes, o demandante modificou a função paramétrica empregada para ajuste das curvas, obtendo resultados satisfatórios, compatíveis com o estudo AZA-001 (27) e com a história natural da doença.

Quanto à probabilidade de progressão à LMA:

O demandante modificou o parâmetro de probabilidade de progressão à LMA empregado no modelo e utilizou os dados do estudo AZA-001, o que foi considerado adequado pelos pareceristas.

Quanto ao custo de manejo da doença:

O demandante justificou que não incluiu os custos relacionados ao uso de quelante de ferro no braço do azacitidina como segue:

“...pacientes tratados com azacitidina reduzem de maneira significativa o número de transfusões de concentrado de hemácias quando comparado ao BSC, com parte deles tornando-se independentes de transfusão. Assim, assume-se a premissa de que estes pacientes não terão a necessidade do tratamento com quelante de ferro. No entanto, dadas as incertezas relativas à inclusão deste custo no grupo tratado com azacitidina, bem como, seu potencial impacto nos resultados, um percentual de uso de quelante de ferro neste grupo de pacientes foi testado em análise de sensibilidade.”

Os pareceristas consideraram adequado avaliar a incerteza quando ao uso de quelantes de ferro na análise de sensibilidade.

Quanto aos valores de utilidade:

Os pareceristas mantêm seu parecer de que não foi realizado ajuste dos valores de utilidade para a população brasileira e que a utilização de valores de utilidade diferentes entre os comparadores para um mesmo estado de saúde não é recomendada.

Quanto à implementação do modelo:

O demandante relata que realizou as correções necessárias na implementação do modelo em Excel.

Após a realização dos ajustes mencionados anteriormente, o demandante executou novamente o modelo econômico obtendo-se os valores apresentados na Figura 18 a seguir:

Desfecho	Submissão inicial	Consulta pública (sem desferasirox no braço azacitidina)	Consulta pública (com desferasirox no braço azacitidina)
Custo incremental	R\$ 189.711	R\$ 89.005	R\$ 122.349
AVAQ incremental	1,98	0,93	0,93
AV incremental	2,05	1,06	1,06
RCEI (R\$ /AV ganho)	R\$ 92.401	R\$ 84.238	R\$ 115.795
RCUI (R\$ / AVAQ ganho)	R\$ 96.049	R\$ 95.696	R\$ 131.545

Fonte: anexo da contribuição do demandante na CP nº 45/2024.

Figura 18. Resultado atualizado da avaliação econômica elaborada pelo demandante e apresentada na CP nº 45/2024.

De acordo com os novos resultados, o uso da azacitidina seria custo-efetivo em um cenário em que pacientes no braço azacitidina não utilizam quelante de ferro, enquanto no cenário em que este medicamento é utilizado por pacientes tratados com azacitidina a razão de custo-utilidade incremental seria de R\$ 131.545 (Figura 18).

Quanto à análise de impacto orçamentário:

Diante dos ajustes realizados no modelo econômico, foi realizada nova análise de impacto orçamentário considerando cenários alternativos quanto ao uso de quelante de ferro por pacientes tratados com azacitidina. Além disso, o demandante inclui novos cenários variando o *market share* tendo em vista que o *market share* inicialmente empregado foi considerado conservador pelos especialistas consultados pelo Ministério da Saúde. Os resultados obtidos são apresentados a seguir:

Quadro 15. Resultado atualizado da análise de impacto orçamentário elaborada pelo demandante e apresentada na CP nº 45/2024.

Cenário	Quelante de ferro	Market share	Impacto orçamentário incremental total em 5 anos
Cenário-base*	não	30% a 60%	171.997.810
Cenário alternativo 1	não	10% a 50%	92.640.957
Cenário alternativo 2	não	50% a 80%	255.519.090
Cenário alternativo 3**	sim	30% a 60%	274.426.127

*R\$ 4.902.990 no Ano 1 a R\$ 68.369.529 no Ano 5, com total em cinco anos de R\$ 171.997.810 (sem desferasirox no braço azacitidina);

**R\$ 11.685.788 no Ano 1 a R\$ 101.549.914 no Ano 5, com total em cinco anos de R\$ 274.426.127 (com desferasirox no braço azacitidina).

Os pareceristas concluíram que, considerando-se o relato do demandante em sua contribuição à esta Consulta Pública, os ajustes realizados nos estudos econômicos são adequados e atendem à avaliação prévia dos pareceristas.

14.RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 132ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07 de agosto de 2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do azacitidina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco no SUS. Para essa deliberação, os membros do Comitê levaram em consideração as atualizações das análises econômicas, em virtude dos ajustes sugeridos pelos pareceristas durante a apreciação inicial do tema. Entretanto, a tecnologia apresentou uma razão de custo-efetividade incremental acima do limiar e um impacto orçamentário que ainda permanece com incertezas. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 913/2024.

15.DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 57, DE 14 DE NOVEMBRO DE 2024

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a azacitidina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

Ref.: 25000.179554/2023-64

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a azacitidina para o tratamento de pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

16. REFERÊNCIAS

1. Marron TU, Silverman LR. Myelodysplastic syndromes. *Mayo Clin*. 2019;288–97.
2. Ministério de Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Síndrome Mielodisplásica de Baixo Risco. 2022. p. 1–53.
3. 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.
4. Vassallo J, Magalhães SMM. Síndromes mielodisplásicas e mielodisplásicas/mieloproliferativas. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(4):267–72.
5. Klepin HD. Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia in the Elderly. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(1):155–73.
6. Lopes LF, Lorand-Metze I, Mendes WL, Seber A, Melo LN. Síndrome mielodisplásica na infância. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2006;28(3):226–37.
7. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med*. 2012 Jul;125(7 Suppl):S2-S5.
8. 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.
9. Leukemia and Lymphoma Society. Myelodysplastic Syndrome (MDS) Research Funded by LLS. 2023. p. 16–9.
10. 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.
11. Killick SB, Wiseman DH, Quek L, Cargo C, Culligan D, Enright H, et al. British Society for Haematology. British Society for Haematology guidelines for the diagnosis and evaluation of prognosis of Adult Myelodysplastic Syndromes. *Br J Haematol*. 2021 Jul;194(2):282-293.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Myelodysplastic syndromes. Vol. 2. 2024. May 22, 2024. p. 1–118.

17. 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.
18. Ministério de Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais. 2016.p.35.
19. Cogle CR. Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep*. 2015;10(3):272–81.
20. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet*. 2014;383(9936):2239–52.
21. 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.
22. 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).
23. 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.
24. 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).
25. Kantarjian H, O'Brisn 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.
26. Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda. Azacitidina - [Bula]. 2022. p. 1–13.
27. 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.
28. 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
29. 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.
30. 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.
31. 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.

32. 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.
33. 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.
34. Sunda JP, Singh VT, Chakraborty S, Sharma PK, Vajare P. A Comparative Study of Conventional Care Regimens and Azacitidine in the Patients Suffering from Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes. *IJPCR*. 2023; 15(2); 16-21.
35. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898.
36. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6.
37. 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*. 2014 Feb;21(1):e29-40.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
39. 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.
40. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, et al. World Health Organization(WHO) international working group. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000 Dec 1;96(12):3671-4.
41. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022 Sep 22;140(12):1345-1377.
42. 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.
43. Clark O, de Matos Faleiros EJ. Cost of the treatment of myelodysplastic syndrome in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(1):31–4.
44. 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-Azacytidine. a Retrospective Study. *Blood*. 2014 Dec 6;124(21):5608.

45. Kornblith AB, Herndon JE, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol*. 2002 May 15;20(10):2441-52.
46. Santos M, Monteiro AL, Biz AN, Guerra A, Cramer H, Canuto V, et al. Guidelines for Utility Measurement for Economic Analysis: The Brazilian Policy. *Value Health Reg Issues*. 2022 Sep;31:67-73.
47. Büyükkaramikli NC, Rutten-van Mölken MPMH, Severens JL, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. *Pharmacoeconomics*. 2019 Nov;37(11):1391-1408.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
49. 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.
50. The Leukemia & Lymphoma Society. MDS Guide: Information for Patients and Caregivers. 2020.p.1-42. Available in: https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/PS20_MDS_Guide_FINAL.pdf
51. Lubeck DP, Danese M, Jennifer D, Miller K, Richhariya A, Garfin PM. Systematic Literature Review of the Global Incidence and Prevalence of Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 2016;128(22):5930.
52. Bejar R, Steensma DP. Recent developments in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2014 Oct 30;124(18):2793-803.
53. Belli CB, Pinheiro RF, Bestach Y, Larripa IB, da Silva Tanizawa RS, Alfonso G, et al. Myelodysplastic syndromes in South America: a multinational study of 1080 patients. *Am J Hematol*. 2015 Oct;90(10):851-8.
54. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid Leukaemia Technology appraisal guidance (TA218). 2011.
55. Scottish Medicines Consortium (SMC). Azacitidine 100mg powder for suspension for injection (Vidaza®) SMC No. (589/09). 2011.
56. Canada's Drug Agency (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation Azacitidine (Onureg). Volume 1; Issue 10. 2021.
57. Haute Autorité de Santé (HAS). VIDAZA - CT 6362. 2009.
58. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 14 de maio de 2024. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?cond=Myelodysplastic%20syndrome&studyComp=2019-01-01_&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int.
59. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. Acessado em 14 de maio de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
60. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 02 junho de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03839771>.

61. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 02 junho de 2024. Disponível em:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04628026>.

62. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 02 junho de 2024. Disponível em:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04027309>.

17. ANEXOS

Anexo 1. Estratégias de busca elaborada pelo demandante.

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 "Hematopoietic Myelodysplasia" OR "Hematopoietic Myelodysplasias" OR "Myelodysplasia, Hematopoietic" OR "Myelodysplasias, Hematopoietic")) AND ((("Azacitidine"[Mesh] OR "Azacitidine" OR "5-Azacitidine" OR "5 Azacitidine" OR "Azacitidine" 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 "Hematopoietic Myelodysplasia" OR "Hematopoietic Myelodysplasias" OR "Myelodysplasia, Hematopoietic" OR "Myelodysplasias, Hematopoietic" 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 Azacitidine" OR "Azacitidine" OR "Vidaza" 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, Hematopoietic" OR "Hematopoietic Myelodysplasia" OR "Hematopoietic Myelodysplasias" OR "Myelodysplasias, Hematopoietic" 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
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, enterandomized 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

Anexo 2. Estratégias de busca elaborada pelos revisores (12/04/2024).

PUBMED ("Myelodysplastic Syndromes"[MeSH Terms] OR ("Myelodysplastic Syndromes"[MeSH Terms] OR ("myelodysplastic"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "Myelodysplastic Syndromes"[All Fields] OR ("myelodysplastic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "myelodysplastic syndrome"[All Fields]) OR ("Myelodysplastic Syndromes"[MeSH Terms] OR ("myelodysplastic"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "Myelodysplastic Syndromes"[All Fields] OR ("syndrome"[All Fields] AND "myelodysplastic"[All Fields]) OR "syndrome myelodysplastic"[All Fields]) OR ("Myelodysplastic Syndromes"[MeSH Terms] OR ("myelodysplastic"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "Myelodysplastic Syndromes"[All Fields] OR ("syndromes"[All Fields] AND "myelodysplastic"[All Fields]) OR "syndromes myelodysplastic"[All Fields]) OR ("Myelodysplastic Syndromes"[MeSH Terms] OR ("myelodysplastic"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "Myelodysplastic Syndromes"[All Fields] OR ("dysmyelopoietic"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "dysmyelopoietic syndromes"[All Fields]) OR ("Myelodysplastic Syndromes"[MeSH Terms] OR ("myelodysplastic"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "Myelodysplastic Syndromes"[All Fields] OR ("dysmyelopoietic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "dysmyelopoietic syndrome"[All Fields]) OR ("Myelodysplastic Syndromes"[MeSH Terms] OR ("myelodysplastic"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "Myelodysplastic Syndromes"[All Fields] OR ("syndrome"[All Fields] AND "dysmyelopoietic"[All Fields])) OR ("Myelodysplastic Syndromes"[MeSH Terms] OR ("myelodysplastic"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "Myelodysplastic Syndromes"[All Fields] OR ("syndromes"[All Fields] AND "dysmyelopoietic"[All Fields])) OR ("Myelodysplastic Syndromes"[MeSH Terms] OR ("myelodysplastic"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "Myelodysplastic Syndromes"[All Fields] OR ("hematopoetic"[All Fields] AND "myelodysplasia"[All Fields])) OR ("Myelodysplastic Syndromes"[MeSH Terms] OR ("myelodysplastic"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "Myelodysplastic Syndromes"[All Fields] OR ("hematopoetic"[All Fields] AND "myelodysplasias"[All Fields])) OR ("Myelodysplastic Syndromes"[MeSH Terms] OR ("myelodysplastic"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "Myelodysplastic Syndromes"[All Fields] OR ("myelodysplasia"[All Fields] AND "hematopoetic"[All Fields])) OR ("Myelodysplastic Syndromes"[MeSH Terms] OR ("myelodysplastic"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "Myelodysplastic Syndromes"[All Fields] OR ("myelodysplasias"[All Fields] AND "hematopoetic"[All Fields])) AND ("Azacitidine"[MeSH Terms] OR ("Azacitidine"[MeSH Terms] OR "Azacitidine"[All Fields] OR "5 azacytidine"[All Fields]) OR ("Azacitidine"[MeSH Terms] OR "Azacitidine"[All Fields] OR "5 azacytidine"[All Fields]) OR ("Azacitidine"[MeSH Terms] OR "Azacitidine"[All Fields] OR "azacytidine"[All Fields]) OR ("Azacitidine"[MeSH Terms] OR "Azacitidine"[All Fields] OR "vidaza"[All Fields]) OR ("Azacitidine"[MeSH Terms] OR "Azacitidine"[All Fields] OR "nsc 102816"[All Fields]) OR ("Azacitidine"[MeSH Terms] OR "Azacitidine"[All Fields] OR "nsc102816"[All Fields])) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]) Resultados: 110 títulos
LILACS ("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" OR "5-Azacytidine" OR "Azacytidine" OR "Vidaza" OR "NSC-102816" OR "NSC 102816" OR "NSC102816") Resultados: 50 títulos
CRD ▪ BUSCA SIMPLES: ((Myelodysplastic Syndromes) AND (Azacitidine)) Resultados: 16 títulos
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-Azacytidine" OR "5 Azacytidine" OR "Azacytidine" OR "Vidaza" #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6 Resultados: 3 títulos
EMBASE 'myelodysplastic syndrome'/exp AND ('azacitidine'/exp OR '5,6 dihydroazacitidine'/exp) AND ('systematic review'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp) Resultados: 331 títulos

Anexo 3. Estudos excluídos pela equipe de revisores.

Estudos	Títulos	Justificativa para exclusão
Almasri, 2015	<i>Comparative analysis of azacitidine and decitabine in myelodysplastic syndromes: A systematic review and network meta-analysis</i>	Tipo publicação (resumo de congresso).
Almasri, 2018	<i>A systematic review and network meta-analysis comparing azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndrome</i>	Foram incluídos outros pacientes além dos com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de alto risco.
Assouline, 2023	<i>A randomized phase II/III study of 'novel therapeutics' versus azacitidine in newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia (AML), high-risk myelodysplastic syndrome (MDS), or chronic myelomonocytic leukemia (CMML), age 60 or older: a report of the comparison of azacitidine and nivolumab to azacitidine: SWOG S1612</i>	Foram incluídos outros pacientes além dos com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de alto risco.
Bauer, 2012	<i>Hypomethylating agents for patients with myelodysplastic syndrome: A systematic review with meta-analysis</i>	Tipo publicação (resumo de congresso)
Bewersdorf, 2022	<i>International Working Group (IWG) Response Criteria and Association with Overall Survival in Patients with Myelodysplastic Syndromes Treated with Hypomethylating Agents - a Systematic Review and Meta-Analysis</i>	Tipo publicação (resumo de congresso)
Bewersdorf, 2020	<i>Safety and Efficacy of Maintenance Treatment Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome - a Systematic Review and Meta-Analysis</i>	Tipo publicação (resumo de congresso)
Craddock, 2016	<i>Vorinostat does not improve outcome in patients with acute myeloid leukemia and highrisk myelodysplasia treated with azacitidine: Results of the UK trials acceleration programme ravva trial</i>	Tipo publicação (resumo de congresso)
Dickinson, 2018	<i>Azacitidine with or without eltrombopag for first-line treatment of intermediate- or high-risk MDS with thrombocytopenia</i>	Foram incluídos outros pacientes além dos com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de alto risco.
Fenaux, 2014	<i>Challenges of phase III trial design for novel treatments in diseases with no standard treatment: The AZA-001 myelodysplasia study model</i>	Estudo descritivo sobre o desenho do ensaio de pré-seleção AZA-001.
Gao, 2018	<i>Incidence and risk of hematologic toxicities with hypomethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia: A systematic review and meta-analysis</i>	Foram incluídos outros pacientes além dos com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de alto risco.
Garcia, 2021	<i>A systematic review of higher-risk myelodysplastic syndromes clinical trials to determine the benchmark of azacitidine and explore alternative endpoints for overall survival</i>	Análise de <i>benchmark</i> com objetivo de encontrar desfechos substitutos para sobrevida global.
Gore, 2013	<i>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</i>	Foram incluídos outros pacientes além dos com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de alto risco.
Gurion, 2009	<i>Hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome - systematic review and meta-analysis (p.104)</i>	Tipo publicação (resumo de congresso)
Gurion, 2010	<i>5-Azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome - A systematic review and meta-analysis</i>	Foram incluídos outros pacientes além dos com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de alto risco.
Gurion, 2010	<i>5-Azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome - Systematic review and meta-analysis (reply to Kumar et al. and to Herbst et al.)</i>	Tipo publicação (carta ao editor)
Hasegawa, 2023	<i>Azacitidine Monotherapy in Patients With Treatment-Naïve Higher-risk Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Literature Review and Meta-analysis</i>	Foram incluídos outros pacientes além dos com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de alto risco.
Hasegawa, 2022	<i>Clinical outcomes associated with azacitidine monotherapy for treatment-naïve patients with higher risk myelodysplastic syndrome (HR MDS): a systematic literature review and meta-analysis</i>	Tipo publicação (resumo de congresso)

Ji, 2020	<i>Comparison of hypomethylator monotherapy with hypomethylator plus chemotherapy for intermediate/ high-risk MDS or AML: A meta-analysis</i>	Foram incluídos outros pacientes além dos com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de alto risco.
Kumar, 2010	<i>Decitabine versus 5-azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: Adjusted indirect meta-analysis</i>	Tipo publicação (carta ao editor)
Kumar, 2009	<i>The impact of azacitidine and decitabine (hypomethylating-agents) in myelodysplastic syndromes: A systematic review and Meta-analysis (p. 269)</i>	Tipo publicação (resumo de congresso)
Kungwankiatichai, 2022	<i>Maintenance With Hypomethylating Agents After Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis</i>	Foram incluídos outros pacientes além dos com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de alto risco.
Li, 2022	<i>Azacitidine and donor lymphocyte infusion for patients with relapsed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A meta-analysis</i>	Foram incluídos outros pacientes além dos com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de alto risco.
Liu, 2021	<i>Comparison of Azacitidine and Decitabine in Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia: A Network Meta-analysis</i>	Foram incluídos outros pacientes além dos com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de alto risco.
Ma, 2021	<i>Comparison Between Decitabine and Azacitidine for Patients With Acute Myeloid Leukemia and Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis</i>	Foram incluídos outros pacientes além dos com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de alto risco.
Oliva, 2018	<i>Randomized open-label, phase III multicenter trial to evaluate azacitidine post-remission therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia</i>	Foram incluídos outros pacientes além dos com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de alto risco.
Oran, 2020	<i>A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs. observation after transplant in high-risk AML and MDS patients</i>	Foram incluídos outros pacientes além dos com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de alto risco.
Papadakis-Sali, 2023	<i>A Systematic Literature Review (SLR) of the Clinical Efficacy and Safety Evidence Associated with Treatment of Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome (HR-MDS)</i>	Tipo publicação (resumo de congresso)
IETS, 2016	<i>Seguridad y eficacia del uso de azacitidina en el síndrome mielodisplásico en riesgo intermedio-2 o alto riesgo no candidato a trasplante o quimioterapia a altas dosis</i>	Tipo publicação (relatório de ATS)
Seymour, 2014	<i>Bone marrow hypocellularity does not affect tolerance or efficacy of azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes</i>	Subanálise <i>post hoc</i> do ECR AZA-001.
Silverman, 2002	<i>Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B</i>	Foram incluídos outros pacientes além dos com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de alto risco.
Xie, 2015	<i>Comparison between decitabine and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: a meta-analysis with 1,392 participants</i>	Foram incluídos outros pacientes além dos com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de alto risco.
Yang, 2022	<i>Evaluation of Infection in Patients with Myelodysplastic Syndromes Treated with Hypomethylating Agents: A Systematic Review</i>	Tipo publicação (resumo de congresso)
Yang, 2022	<i>Evaluation of Bleeding and Thrombocytopenia in Patients with Myelodysplastic Syndromes Treated with Hypomethylating Agents: A Systematic Review</i>	Tipo publicação (resumo de congresso)

Anexo 4. Possíveis inconsistências identificadas na implementação do modelo econômico do demandante.

Local	Fórmula	Possível inconsistência
Abas “Azacitidina” e “BSC”, coluna X (total de QALY no ciclo sem desconto)	$(\text{coluna X}) = (\text{coluna I}) * \text{utilidade SM}/12 + (\text{coluna J}) * \text{utilidade LMA}/12$	Dupla contagem dos QALY de pacientes em LMA. A coluna I incluiu o percentual de pacientes vivos dado pela curva de sobrevida global, o que inclui tanto pacientes no estado SMD quanto LMA. Dessa forma ao se somar novamente pacientes da coluna J (percentual de pacientes no estado LMA) ocorre dupla contagem.
Abas “Azacitidina” e BSC”, coluna W (total de anos de vida no ciclo sem desconto)	$(\text{coluna W}) = 1/12 * \text{SOMA}(\text{coluna I: coluna J})$	Dupla contagem dos anos de vida de pacientes em LMA pelo mesmo motivo explicitado acima.
Aba “Azacitidina”, coluna R (custo de tratamento no ciclo)	$(\text{coluna R}) = (\text{coluna C}) * \text{custo mensal do tratamento com azacitidina} * \text{taxa de descontinuação do tratamento}$ Obs: não foi considerada taxa de descontinuação	O custo mensal de tratamento com a azacitidina está sendo multiplicado por todos os pacientes vivos (coluna C), o que inclui pacientes LMA, apesar do demandante ter assumido como pressuposto que o tratamento com o medicamento é suspenso quando o paciente progride. É utilizado o percentual de pacientes vivos sem a correção de meio de ciclo (coluna C).
Abas “Azacitidina” e BSC”, coluna E (percentual de pacientes em LMA)	$(\text{célula E},n) = (\text{célula D},n-1 - \text{célula D},n) * \text{risco progressão LMA} + (\text{célula E},n-1) * (1 - \text{risco morte LMA})$ onde: célula D,n = percentual de pacientes vivos no ciclo n célula D,n-1 = percentual de pacientes vivos no ciclo n - 1 célula E,n = Percentual de pacientes em LMA no ciclo n célula E,n - 1 = Percentual de pacientes em LMA no ciclo n - 1	O risco de progressão para LMA está sendo aplicado sobre a diferença entre percentual de pacientes vivos no ciclo atual e no ciclo anterior (célula D,n-1 - célula D,n) que equivale ao percentual de pacientes que morreram de um ciclo para o outro. Este cálculo necessita de esclarecimento dado que pacientes que já migraram para o estado morte não poderiam permanecer no estado LMA.

Anexo 5. INFORMAÇÕES SOBRE PATENTE

1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 17 de maio de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis: ["azacitidine"]
- (2) Espacenet; PatentScope e Orange book: documento de patente internacional
- (3) INPI: documento de patente nacional

2. Busca patentária

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
PI0818672	Composições, composições farmacêuticas e usos de 2'FLÚOR-2'-DESOXITETRA-HIDROURIDINAS	OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)	16/10/2028

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 17 mai. de 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP Acesso em 17 mai. de 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 17 mai.de 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 17 mai. de 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 17 mai.de 2024.

