
Nota Técnica NATS_CFT 98/2022

Data: 05/12/2022

Solicitante: Dr. Anderson Felipe da Silva e Dr. João Paulo P. Gonçalves

Unidade: Oncohematologia

Processo SEI: 23537.031326/2022-40

Tecnologia em Avaliação: Azacitidina para tratamento de leucemia mieloide aguda (LMA) em idoso frágil (sem PS adequado para novo ciclo de QT).

Sumário

| | |
|--|----|
| 1. Demanda..... | 2 |
| 2. Contexto | 3 |
| 3. Pergunta estruturada | 4 |
| 4. Descrição da tecnologia solicitada..... | 5 |
| 5. Regulação sanitária | 6 |
| 6. Evidências analisadas | 6 |
| 7. Aplicabilidade | 10 |
| 8. Considerações/Recomendações | 10 |

1. Demanda

nu. 3789515

HC Hospital das Clínicas da UFMG

Solicitação de Medicamentos Não Padronizados ou Padronizados de Uso Restrito

| 4. Leito/Unidade de Internação Hematologia | 5. Sexo M | 6. Idade 63 | 7. Altura 170 | 8. Peso 66 |
|---|--|--|----------------------|---------------|
| MEDICAMENTO SOLICITADO | | | | |
| 9. Nome do fármaco AZACITZINA | 10. Forma farmacêutica (e.g.: cápsula, xarope, drágeas) FRASCO | 11. Dosagem (e.g.: mg/ml; ml; mg; UI) 100 mg | | |
| 12. Quantidade total prevista para o tratamento 500 mg / ciclo - Total: 3 ciclos | | 13. Quantidade prevista para 24 horas 100 mg / dia de aplicação | | |
| 14. JUSTIFICATIVA DO PEDIDO | | | | |
| P. Problema clínico/Paciente (características do paciente, diagnóstico, estadiamento, comorbidades, tratamentos prévios) | | | | |
| Paciente com leucemia Mielóide Aguda com alterações duplamente mantendo citopenias após quimioterapia, sem condições clínicas atuais para novo ciclo de quimioterapia. | | | | |
| I. Intervenção (medicamento ou correlato solicitado na expectativa de superioridade, com esquema posológico completo) | | | | |
| Azacitidina 50 mg/m ² /dia SC D1 a D5a a cada 28 dias. Total: 3 ciclos Dose: 100 mg/dia por 5 dias por ciclo | | | | |
| C. Comparador (medicamento disponível para uso na situação clínica em pauta ou placebo na ausência de comparador) | | | | |
| Quimioterapia de 2 ^o dose - paciente sem desempenho status | | | | |
| O. Outcomes (desfechos clínicos de interesse que se espera alcançar com a intervenção, incluindo dados de segurança) | | | | |
| Aumento sobrevida livre de progressão e melhora de desempenho para eventual tratamento curativo. | | | | |
| Quando o medicamento não padronizado ou padronizado de uso restrito fora das indicações padronizadas no HC-UFMG ¹ cujo custo total do tratamento ultrapassar 50% do valor da diária da AIH ou ultrapassar 50% da APAC (para quimioterápicos), devem ser anexados impressos de até 3 estudos com o melhor nível de evidência disponível que fundamente a solicitação ² . Tais referências devem adequadamente responder à pergunta clínica estruturada (PICO). | | | | |
| 15. Médico(a) - Nome legível e assinatura Anderson Felipe da Silva | 16. Telefone para contato (31) 98602-2224 | 17. N° Conselho 71421 | 18. Data 22/11/22 | |
| 19. Médico(a) - docente/preceptor/responsável pelo(a) paciente Anderson Felipe da Silva | 20. N° Conselho 71421 | 21. Data | | |

CAMPOS DE 22 a 30 DE RESPONSABILIDADE DA CHEFIA DA UNIDADE

2. Contexto

RELATÓRIO MÉDICO A DIRETORIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFMG

Comorbidades: HAS e Epilepsia. Nega alergias medicamentosas.
Medicamentos de uso habitual: Fenobarbital 100 mg BID.

Trata-se de paciente idoso com diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda (CID C92.0) secundária a Síndrome Mielodisplásica. No mês de Setembro de 2022 apresentava-se com pancitopenia quando realizou propedêutica de medula óssea confirmando o diagnóstico:

- Mielograma (01/09/22): Observados 33,2% de blastos. Achados morfológicos compatíveis com leucemia aguda secundária à SMD.
- Cariótipo (09/08/2022): 46,XY,der(20)del(20)(p12)del(20)(q12)[18]/46,XY[02]

Ainda em Setembro, iniciou tratamento quimioterápico com esquema 7+3, com estratégia de tratamento curativo e proposta de transplante alogênico em primeira remissão:

- I Indução em 09/09/2022 = Daunorrubicina 60 mg/m² (D1-D3) e Citarabina 200 mg/m² (D1-D7).

Evoluiu durante o tratamento com múltiplas intercorrências infecciosas (neutropenia febril, infecção de corrente sanguínea, infecção fúngica pulmonar de possibilidade) e não infecciosas (Hemorragia digestiva alta).

Apresentou melhora clínica com o tratamento das intercorrências.

Realizou avaliação medular pós indução que demonstrou remissão morfológica (< 5% de blastos) porém mantendo alterações diseritropoéticas e citopenias associadas (alterações mielodisplásicas).

Está em acompanhamento com equipe de transplante de medula óssea, ainda sem previsão de realização do procedimento.

Para terapia sequencial do Sr Murilo da Rocha, é proposto o uso da medicação Azacitidina, como terapia de ponte para o transplante. Essa droga foi avaliada em ensaios clínicos randomizados de fase 3 demonstrando benefício em melhora de sobrevida nos pacientes idosos e nos pacientes com síndrome mielodisplásica.

Seguem as referências bibliográficas:

Hervé Dombret, John F. Seymour, Aleksandra Butrym, Agnieszka Wierzbowska, Dominik Selleslag, Jun Ho Jang, Rajat Kumar, James Cavenagh, Andre C. Schuh, Anna Candoni, Christian Récher, Irwindeep Sandhu, Teresa Bernal del Castillo, Haifa Kathrin Al-Ali, Giovanni Martinelli, Jose Falantes, Richard Noppeney, Richard M. Stone, Mark D. Minden, Heidi McIntyre, Steve Songer, Lela M. Lucy, C. L. Beach, Hartmut Döhner; International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015; 126 (3): 291-299. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621664>

Enaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. 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; 10(3): 223-232

Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002 May 15; 20(10): 2429-40. doi: 10.1200/JCO.2002.04.117. PMID: 12011120.

Dr. João Paulo Pereira Gonçalves
RQE Nº 3885 - HEMATOLOGIA E HEMORRÓIAS
CRM nº 70268
CONTRÓLE 4307763

Belo Horizonte, 30 de Novembro de 2022.

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – www.hc.ufmg.br
Av. Prof. Alfredo Balena, 110 – 1º andar – ala leste – Bairro Santa Efigênia - CEP 30130.100 – Belo Horizonte - MG
Telefone: (31) 3409-9612 – 3409-9613 FAX: (31) 3409-9380 e-mail: dirgeral@hc.ufmg.br

Sobre doença¹:

O manejo da leucemia mieloide aguda (LMA) é realizado pela condição clínica do paciente para terapia antileucêmica intensiva. É importante ressaltar que a condição é baseada no *status performance* e função fisiológica, mas não na idade em si; não se aplica limite de idade ao se julgar pela condição clínica.

Classificação da aptidão (condição clínica)

- Não há distinções claras entre as categorias de aptidão, mas a seguir estão sugestões para classificar a condição clínica de paciente com LMA:

- Apto - Pacientes que podem tolerar tratamento intensivo para LMA (por exemplo, ECOG SP de 0 a 2 E *Charlson Comorbidity Index* - CCI de 0 a 2 – Vide apêndice). Alguns pacientes clinicamente aptos podem, por motivos de idade ou preferência pessoal, optar por receber terapia menos intensiva;

- Inaptos, mas não frágeis - Os pacientes provavelmente não tolerarão a quimioterapia intensiva devido ao comprometimento do SP (Status Performance) ou comorbidades (por exemplo, ECOG SP = 3 ou CCI = 3), mas são considerados capazes de tolerar tratamentos de baixa intensidade.

- Frágeis (*Frail*) - Pacientes cujas condições de debilidade ou comorbidades (por exemplo, ECOG SP ≥ 3 e CCI ≥ 3) não permitiriam o tratamento com o objetivo de modificar o curso da doença.

3. Pergunta estruturada

P – Paciente com LMA com indicação de terapia não intensiva

I – Azacitidina

C – Esquema quimioterápico habitual ou cuidados paliativos

O – Sobrevida global, sobrevida livre de progressão.

Pergunta descritiva: A azacitidina em comparação à quimioterapia habitual ou cuidados paliativos é segura e efetiva no tratamento de primeira linha de paciente com LMA, em paciente idoso com indicação de terapia não intensiva?

4. Descrição da tecnologia solicitada¹

Mecanismo de ação

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

Bula publicada no site da ANVISA em 30/06/2022:

Azacitidina

Pó Liofilizado para Suspensão Injetável - 100 mg

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

A azacitidina pó liofilizado para suspensão injetável, está disponível em frasco ampola com 100 mg de azacitidina.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém: 100 mg de azacitidina 100 mg de manitol como excipiente

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES 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 multilinhagem de acordo com a classificação OMS; e leucemia mielomonocítica crônica (classificação FAB modificada).

¹ <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Azacitidina> Acesso em 11/11/2022

5. Regulação sanitária

Registro ANVISA: 125760025 **Vencimento do registro:** 10/2026

RENAME 2022: Não consta

CONITEC: Não avaliado

Ministério da Saúde: Não cita uso da Azacitidina.

PORTARIA Nº 705, DE 12 DE AGOSTO DE 2014

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

“SITUAÇÕES ESPECIAIS

Terapia do idoso - Na avaliação inicial do paciente idoso com LMA, deve-se, mesmo antes de realizar exames invasivos, ponderar, de modo criterioso, sobre os parâmetros clínicos, econômicos, sociais e psicológicos para uma determinação precisa do planejamento terapêutico. Pacientes com idade entre 60 e 74 anos e com performance status abaixo do índice 2 de Zubrod e sem comorbidades podem ser tratados como o adulto jovem, resultando em uma taxa de 50% de resposta completa (RC) e de morte pelo tratamento abaixo de 15%. As doses, entretanto, precisam ser individualizadas. Para o subtipo com citogenética de mau prognóstico, a taxa de RC é de apenas 30%, com SG abaixo de 5%. Já para o paciente muito idoso (75 ou mais anos), a alternativa é a utilização da citarabina subcutânea em baixas doses, que é associada a uma sobrevida maior quando comparada a hidroxiureia oral.”

6. Evidências analisadas

International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts²

Racional: A leucemia mielocítica aguda (LMA) é uma malignidade agressiva com mau prognóstico. Pacientes mais velhos, que estão em maior risco de desenvolver LMA, têm sobrevida especialmente ruim por causa da variedade de fatores prognósticos de risco adversos relacionados ao hospedeiro e à doença, como história de síndromes mielodisplásicas (SMDs), cariótipos desfavoráveis, baixo status performance e comorbidades, o que pode limitar as opções de tratamento. Como resultado, muitos pacientes mais velhos recebem apenas cuidados paliativos. Pacientes com idade ≥ 65 anos com LMA têm sobrevida global mediana (SG) de apenas 2 a 8 meses.

Objetivo do estudo: avaliar a eficácia e segurança da azacitidina em comparação com *conventional care regimens* (CCRs), conforme a escolha do médico a seguir: (i) *best supportive care (BSC) alone*; (ii) *standard induction chemotherapy (IC)*; (iii) *low-dose ara-c (LDAC)*, em pacientes com idade de ≥ 65 anos com LMA recém-diagnosticada e blastos de medula óssea $> 0,30\%$. Todos os participantes foram avaliados e pré-definido qual dos 3 esquemas CCR receberiam; foram então randomizados 1:1 para receber azacitidina ou CCR e aqueles alocados no grupo CCR receberam o esquema pré-selecionado pela equipe assistente.

Desfecho principal procurado: sobrevida global, definido como o tempo decorrido desde o início da randomização até morte por qualquer causa.

Critérios de inclusão:

- Pacientes ≥ 65 anos;
- Diagnóstico histológico estabelecido de LMA “de novo” ou secundária, com blastos em Medula óssea $> 30\%$;
- Não elegíveis para transplante de células hematopoiéticas;
- Risco citogenético baixo ou intermediário (critérios da NCCN 2009);
- ECOG SP ≤ 2 ;
- Contagem de leucócitos $\leq 15 \times 10^9/L$.

Critérios de exclusão:

- Leucemia pró-mielocítica com t(15;17)(q22;q12) e LMA com inv(16)(p13.1;q22) ou t(16;16)(p13.1;q22), t(8;21)(q22;q22), ou t(9;22)(q34;q11.2);
- LMA decorrente de doenças hematológicas anteriores diferentes de síndrome mielodisplásica (SMD) por exemplo, neoplasias mieloproliferativas); outras doenças malignas ou infecções não controladas;
- Pacientes que não puderam receber terapias anteriores como decitabina, azacitidina ou citarabina;
- Pacientes que não puderam receber terapias anteriores para LMA, exceto hidroxiuréia, que foi permitida acima de duas semanas antes do screening hematológico da amostra;
- Qualquer outra droga experimental dentro de 4 semanas do começo do estudo.

Resultados: Os pacientes foram distribuídos 1:1 para o grupo azacitidina (n=241) ou CCR (n=247). Os pacientes designados para o CCR receberam o tratamento pré-selecionado: 45 no *best supportive care (BSC) alone*; (44) *standard induction chemotherapy (IC)*; (158) *low-dose ara-c (LDAC)*.

A mediana do seguimento foi de 24,4 meses. Houve maior descontinuidade precoce por eventos adversos no grupo da azacitidina (89[37%]) vs CCR (66 [28%]) e taxa semelhante de descontinuidade precoce por morte: azacitidina, 53 [22%] vs CCR 58 [24%]. A mediana de sobrevida global (SG) no grupo azacitidina foi de 10,4 meses vs. 6,5 meses no grupo CCR; estratificado para [HR] de 0,85; IC de 95%, 0,69-1,03; P = 0,1009), portanto, sem significância estatística e com impacto de potencial ganho mediano de sobrevida de apenas 4 meses, que se perde ao longo do seguimento de 24 meses, com taxas de morte semelhantes nos grupos: total de 394 (80,7%), sendo n=193 (80,1%) no grupo azacitidina e n=201 (81,4%) no grupo CCR.

A análise de SG que avaliou apenas os participantes que não necessitaram de alguma terapia subsequente (análise de sensibilidade com censura na curva de sobrevida de 75 / 67 participantes dos grupos azacitidina/ CCR respectivamente), apresentou significância estatística marginal: 12,1 vs 6,9 meses (HR, 0,76; IC95%, 0,60-0,96; P = 0,19).

Já a análise do subgrupo pré-selecionado para não receber qualquer QT (subgrupo BSC), mostrou mediana de SG de 5,8 vs 3,7 (HR 0,6 IC95 0,38-0,95) nos grupos azacitidina e CCR respectivamente, com ganho mediano de sobrevida de 2,1 meses; já ao final do 1º ano, a SG foi de 30,3% vs 18,6% com respectivo NNT de 8,5. Entretanto, os próprios autores chamam atenção que a amostra do estudo não foi dimensionada e não tem poder para tal comparação estatística de subgrupos e que esses resultados devem ser interpretados com cautela. “Exploratory analyses comparing azacitidine with individual CCRs within treatment preselection groups (IC, LDAC, or BSC) were not powered to detect statistical differences between treatments, and results should be interpreted with caution”.

Em relação à independência transfusional (definida como não necessidade de transfusão de hemácia e/ou plaquetas por pelo menos 56 dias após início do estudo), observaram-se taxas de 38,5% vs 27,6% (NNT 9,2) para hemácias e 40,6% vs 29,3% (NNT 8,8) para plaquetas, favoráveis à azacitidina, mas sem apresentar comparação / significância estatística.

Os autores do estudo consideraram que a azacitidina **pode ser** uma opção de tratamento importante para essa população de LMA de difícil tratamento.

Leitura crítica do estudo e Risco de viés pela ferramenta GRADE³:

Conforme os resultados apresentados, para o desfecho principal pesquisado (SG), o grupo que comparou azacitidina vs. conventional care regimens (CCRs) em conjunto, houve ganho de SG de 3,9 meses a favor do grupo tratado com azacitidina comparado com CCR, porém sem significância estatística e as taxas de mortalidade ao final do seguimento do estudo foram praticamente idênticas, em torno de 80%.

- Geração da sequência de randomização = adequado;


- Sigilo de alocação = não relatado;
- Falta de cegamento = inadequado: *“Central review of peripheral blood, BM samples, and cytogenetics was conducted by a pathologist and cytogeneticist blinded to treatment. AML classification for each patient was determined by local investigators at study entry”*; não mascarado para os pesquisadores e pacientes, somente para os profissionais que avaliaram exames complementares
- Dados incompletos de desfechos = adequado;
- Relato seletivo de desfechos = adequado;
- Outras fontes de vieses = estudo patrocinado pelo laboratório

Interpretação: De forma geral houve inadequação em três domínios: falta de sigilo da alocação, falta de cegamento dos participantes e pesquisadores e presença de conflito de interesse entre os principais autores. Portanto, o estudo é considerado com risco moderado de viés (3/6), o que afeta a confiança nos resultados.

Avaliação da revista *Prescrire*:

Avaliação de 2010, baseado em 2 estudo comparativos^{4,5}:

OFFERS AN ADVANTAGE



In patients with poor-prognosis myelodysplastic syndromes and related disorders, a comparative trial providing weak evidence has shown that adding *azacitidine* to symptomatic treatment prolongs survival time by several months compared to standard treatments. *Azacitidine* is not a curative treatment, however, and the risk of potentially severe haematological and gastrointestinal adverse effects should be taken into account.

Rev Prescrire 2010; 30 (320): 411-414.

7. Aplicabilidade

A Farmácia Setorial, representada pelo farmacêutico Lucas Hofstadler, no uso de suas atribuições, encaminha informações para parecer de liberação de aquisição e utilização do medicamento conforme documento [25470997](#):

| QUANTIDADE EM ESTOQUE | QUANTIDADE A SER ADQUIRIDA | PREÇO UNITÁRIO | VALOR MENSAL |
|--|---------------------------------|--|--------------|
| Indisponível | 14 unidades/ciclo (6 ciclos) | Conforme 25582693 : R\$681,36 | R\$9.539,04 |
| OBSERVAÇÃO CAF | | | |
| Medicamento não padroniza e, portanto, sem processo de aquisição vigente. Pesquisa de preço realizada no site https://paineldeprecos.planejamento.gov.br/analise-materiais , considerando as aquisições via dispensa de licitação dos últimos 12 meses (provável forma de aquisição em caso de deferimento). | | | |

Observação: utilizada cotação de preços informada pelo Setor de Farmácia em outro processo SEI (nº 23537.028987/2022-98), de 11/11/2022 (portanto, desconsiderar o valor total mensal da tabela acima).

- Solicitados 3 ciclos (dose total de 500 mg por ciclo). **Valor por ciclo mensal: R\$ 3.406,80**

- - Paciente em processo de abertura de APAC via CMO, cujo descrição e valor seguem abaixo:

- APAC (caso autorizada pela CMO): 03.04.06.023-2 - **R\$ R\$ 11.644,00** QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA LINFOIDE/LINFOBLÁSTICA AGUDA, LINFOMA LINFOBLÁSTICO, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA - 1ª LINHA - FASES TERAPÊUTICAS INICIAIS.

8. Considerações/Recomendações

Paciente portador de leucemia mieloide aguda. Foi solicitado azacitidina com foco em obtenção de resposta hematológica e redução da necessidade/dependência transfusional, conforme pedido médico, paciente idoso, não elegível a quimioterapia intensiva.

O estudo que fundamenta a recomendação de uso da Azacitidina apresenta risco moderado de viés e as medidas de impacto, especialmente o ganho de sobrevivência global, foram de pequena magnitude e só apresentaram significância estatística em uma das comparações de subgrupos: azacitidina vs cuidados padrão sem QT (2,1 meses de aumento mediano de sobrevivência). Outro ponto importante, foi a maior taxa de descontinuidade precoce do tratamento por eventos adversos no grupo que utilizou azacitidina (37 vs 28) %. O estudo documentou uma tendência favorável à azacitidina em promover independência transfusional, definida como 2 meses sem Tx de Hm e Plaquetas com NNTs aproximados de 10, mas sem explicitar a análise de significância estatística.

Parecer NATS/CFT:

Com base nas evidências disponíveis da literatura científica, há moderado grau de incerteza nas medidas de impacto apresentadas, com eventual benefício de algum ganho mediano de sobrevida e independência transfusional por 2 meses (NNT ~10), demonstrado nas análises de subgrupo.

A solicitação encontra respaldo na literatura, conforme sumário de evidências, diretrizes da especialidade e tem indicação prevista em bula. Medicamento possui registro na ANVISA, não consta na RENAME 2022 e não possui avaliação da CONITEC. As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto do Ministério da Saúde de 2014 (anteriores às evidências aqui analisadas), não orientam o uso da Azacitidina.

A relação do custo mensal orçado do medicamento seria em torno de R\$ R\$ 3.406,80; em caso de autorização da APAC pleiteada, cujo valor é de R\$ 11.644,00, o tratamento torna-se superavitário.

Em caso de deferimento, sugere-se condicionar à aprovação da APAC solicitada e solicitar relatórios mensais da resposta terapêutica e evolução clínica, em especial se houve sucesso nas respostas hematológica e demanda transfusional.

Referências

1. Arson RA. Acute myeloid leukemia: Management of medically-unfit adults. uptodate All Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Complet Lit Rev Curr through Sep 2021 | This Top last Updat Apr 08, 2021. Published online 2021.
2. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-299. doi:10.1182/blood-2015-01-621664.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):407-415. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.017.
4. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized Controlled Trial of Azacitidine in Patients With the Myelodysplastic Syndrome: A Study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2002;20(10):2429-2440. doi:10.1200/JCO.2002.04.117
5. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, 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;10(3):223-232. doi:10.1016/S1470-2045(09)70003-8

Apêndice 1

**Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
performance status**

| Performance status | Definition |
|---------------------------|--|
| 0 | Fully active; no performance restrictions. |
| 1 | Strenuous physical activity restricted; fully ambulatory and able to carry out light work. |
| 2 | Capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about >50% of waking hours. |
| 3 | Capable of only limited self-care; confined to bed or chair >50% of waking hours. |
| 4 | Completely disabled; cannot carry out any self-care; totally confined to bed or chair. |

Adapted from: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5:649.

UpToDate®

Apêndice 2

Modified Charlson comorbidity index

| Comorbid condition | Point |
|---|-------|
| Myocardial infarction | 1 |
| Heart failure | 1 |
| Cerebrovascular disease | 1 |
| Ulcer | 1 |
| Hepatic disease (mild) | 1 |
| Diabetes (mild or moderate) | 1 |
| Pulmonary disease (moderate or severe) | 1 |
| Connective tissue disease | 1 |
| Diabetes (severe with end-organ damage) | 2 |
| Renal disease (moderate or severe) | 2 |
| Solid tumor (without metastases) | 2 |
| Hepatic disease (moderate or severe) | 3 |
| Solid tumor (with metastases) | 6 |
| Total score | |

Etienne, A, Esterni, B, Charbonnier, A, et al. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. Cancer 2007; 109:1376. Copyright © 2007 American Cancer Society. This material is reproduced with permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.

UpToDate®