

Antivirretroviral zidovudina para uso  
no tratamento de leucemia/linfoma  
associado ao HTLV-1

Nº 173  
Setembro/2015



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 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.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem



como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	6
2. INTRODUÇÃO .....	6
3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	7
4. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	9
5. CONCLUSÃO .....	12
6. DELIBERAÇÃO FINAL.....	13
7. DECISÃO .....	13
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	14



**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS

**Tecnologia:** Zidovudina (AZT) medicamento já incorporado ao SUS para tratamento de pessoas vivendo com HIV/Aids.

**Indicação:** Tratamento de leucemia/linfoma associado ao Vírus Linfotrófico Humano tipo 1 (HTLV-1) em todas as formas de apresentação dessa patologia.

## 1. APRESENTAÇÃO

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

## 2. INTRODUÇÃO

O HTLV é um retrovírus descoberto em 1981 que possui as mesmas vias de transmissão do HIV e apresenta prevalência variada mundialmente. No Brasil estudos com gestantes e doadores em bancos de sangue refletem uma baixa prevalência do HTLV, segundo própria classificação do vírus em termos de prevalência, na população (entre 0,1-1%). Dos pacientes infectados pelo vírus, 90% permanecerão assintomáticos por toda vida. Em relação à leucemia/linfoma associada aos portadores de HTLV as taxas variam entre 1 a 5%.

A medicação AZT encontra-se incorporada no SUS para uso terapêutico de Pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), a indicação do uso desse medicamento para pacientes acometidos pela leucemia/linfoma associado ao HTLV não está contemplada no SUS. No entanto é constatada demanda de todas as partes do Brasil no que se refere à liberação do AZT para esse fim. Anteriormente não constavam trabalhos científicos que dessem embasamento para o uso do AZT no tratamento da leucemia/linfoma associado ao HTLV. Realizava-se a solicitação da liberação do AZT diretamente para o Ministério da Saúde e a liberação era realizada em formato de parecer individualizado. A leucemia/linfoma associada ao HTLV-1 é um evento raro e de prognóstico



reservado, porém no momento atual trabalhos relacionados ao tema mostram que terapia antiviral com zidovudina e alfainterferona é eficaz na forma leucêmica da doença, com aumento significativo na sobrevida livre de progressão quando comparado ao uso da quimioterapia. A forma linfomatososa se beneficia do uso associado da quimioterapia com os antivirais.

A demanda para utilização do AZT como tratamento para leucemia/linfoma associada ao HTLV- 1 é baixa, já que o acometimento da doença citada é um evento raro.

### **3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS**

Pergunta: O uso do agente antiviral zidovudina é eficaz e seguro em pacientes com leucemia/linfoma associado ao HTLV-1?

Os trabalhos científicos selecionados para dar subsídio à solicitação da incorporação do medicamento AZT para tratamento de leucemia/linfoma associado ao HTLV-1 demonstraram aumento importante na sobrevida dos indivíduos tratados com antirretroviral exclusivamente ou associado à quimioterapia nos casos linfomatosos quando comparados ao tratamento apenas com quimioterapia, mostrando ser essa terapêutica eficaz para todas as formas de leucemias/linfomas associados ao HTLV-1.

Em relação à segurança, os trabalhos avaliaram como sendo seguro o uso de AZT para a população em questão. Os estudos selecionados incluem série de casos, estudos retrospectivos e prospectivos. Abaixo segue tabela 1 com referências principais sobre o uso do AZT para tratamento de leucemia/linfoma associado ao HTLV-1.



**TABELA 1.** Principais referências sobre uso do AZT no tratamento de leucemia/linfoma associado ao HTLV-1

<b>Título e ano de publicação</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Dose do AZT</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Resultados</b>
<b>Brief Report: treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa</b>  1995	Relato de caso	5 pacientes com leucemia/linfoma sem tratamento prévio. Uso de AZT + INF	Distinta	Remissão da doença com o tratamento com o AZT	Remissão completa (1) ou parcial (4)
<b>Meta-Analysis on the Use of Zidovudine and Interferon-Alfa in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Showing Improved Survival in the Leukemic Subtype</b>  2010	Metanálise, multicêntrico,	Metanálise do uso de AZT nas apresentações da neoplasia de célula T do adulto associada ao HTLV. N = 254	Não relata doses	Sobrevida de cinco anos pós combinação de terapia com AZT	As formas crônicas, agudas e smoldering tiveram benefício no tratamento com o AZT na primeira linha de tratamento com aumento na sobrevida.
<b>Use of Zidovudine and Interferon Alfa With Chemotherapy Improves Survival in Both Acute and Lymphoma Subtypes of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma</b>  2011	Estudo retrospectivo	Avaliação do uso de AZT + INF no tratamento de leucemia aguda ou linfoma em 73 pacientes na Inglaterra entre 1999-2009	250 mg 2X dia	Aumento de sobrevida com o uso de AZT em combinação com quimioterapia como primeira linha de tratamento	Diferença significativa na média de sobrevida entre os grupos com quimioterapia + antiviral versus quimioterapia tanto para leucemia quanto para linfoma ( $p < 0,001$ );
<b>Phase 2 study of the efficacy and safety of the combination of arsenic trioxide, interferon alpha, and zidovudine in newly diagnosed chronic adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL)</b>  2009	Estudo prospectivo	10 pacientes sem tratamento prévio com diagnóstico de leucemia/linfoma crônico foram tratados com INF + AZT + arsênico.	900 mg/dia	Remissão da doença com o uso do AZT em combinação com interferon e arsênico	Diminuição da CV do HTLV após 30 dias de tratamento



<b>A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudina and interferon alpha in the acute and lymphoma forms of adults T-cells leukemia/lymphoma.</b>  2002	Estudo prospectivo	13 pacientes usaram AZT + INF por pelo menos 2 meses como primeira linha de tratamento e 6 pacientes foram incluídos após pelo menos 1 sessão de quimioterapia.	1000 mg/dia	Remissão e sobrevivida com o tratamento combinado com o AZT	e o Sem diferença significativa entre os grupos que usaram AZT+INF como primeira linha e aqueles que utilizaram após quimioterapia
<b>Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN)</b>  2014	Guia de recomendação		Não cita doses		

#### 4. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A leucemia/linfoma associada ao HTLV-1 não é uma doença de notificação compulsória, portanto não é possível relatar os números anuais de novos casos. Sabe-se que é um evento raro e que o seu aparecimento está relacionado à longa data de infecção.

Para calcular a quantidade de pacientes elegíveis foram utilizados estudos que estimam a prevalência de pacientes infectados pelo HTLV. O quadro abaixo apresenta os estudos contemplados, a prevalência utilizada no cálculo de impacto orçamentário foi de 0,16%, que representa a média ponderada dos valores encontrados nos estudos.



**TABELA 2.** Estudos utilizados para estimar a prevalência do HTLV-1 na população brasileira.

Trabalho	População	Prevalência	Local
Dried blood spot testing for the antenatal screening of HTLV, HIV, syphilis, toxoplasmosis and hepatitis B and C: prevalence, accuracy and operational aspects. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dried+blood+spot+testing+for+the+antenatal+screening+of+HTLV%2C+HIV%2C+syphilis%2C+toxoplasmosis+and+hepatitis+B+and+C%3A+prevalence%2C+accuracy+and+operational+aspects">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dried+blood+spot+testing+for+the+antenatal+screening+of+HTLV%2C+HIV%2C+syphilis%2C+toxoplasmosis+and+hepatitis+B+and+C%3A+prevalence%2C+accuracy+and+operational+aspects</a>	n = 692 gestantes	0,14 %	BA
HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3974122/pdf/1743-422X-11-28.pdf">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3974122/pdf/1743-422X-11-28.pdf</a>	n = 2766 gestantes	1,05 %	BA
Seroprevalence of HTLV-1/2 among blood donors in the state of Maranhão, Brazil <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830656">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830656</a>	n = 365.564 doadores de sangue	0,15 %	MA
Prevalence of HTLV-1/2 in Pregnant Women Living in the Metropolitan Area of Rio de Janeiro <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prevalence+of+HTLV-1%2F2+in+Pregnant+Women+Living+in+the">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prevalence+of+HTLV-1%2F2+in+Pregnant+Women+Living+in+the</a>	n = 1204 gestantes	0,66 %	RJ
High Prevalence of HTLV-1 Infection among Japanese Immigrants in Non-endemic Area of Brazil <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25886507">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25886507</a>	n = 219	6,8 %	MS

Para estimar a quantidade de infectados pelo HTLV-1 que desenvolvem leucemia/linfoma assumiu-se que apenas 10% dos infectados apresentam sintomas e que destes, 1% ao ano desenvolvem leucemia/linfoma.

Em relação aos preços, foram utilizados aqueles praticados na última compra feita pelo Ministério da Saúde, conforme apresentado na tabela a seguir:



**TABELA 3.** Preço praticado nas últimas compras do Ministério da Saúde

<b>Apresentação</b>	<b>Preço</b>	<b>DOU nº/sessão/página</b>	<b>Data de publicação</b>
Cápsula gelatinosa dura 100mg	R\$ 0,26	Ed.141, Seção 3, pág.116	25/07/2014
Solução injetável 10mg/ml (20ml)	R\$ 5,22	Ed. 7, Seção 3, pág.108	12/01/2015
Xarope 10mg/ml (200ml)	R\$ 7,11	Ed.150, Seção 3, pág.103	07/08/2014

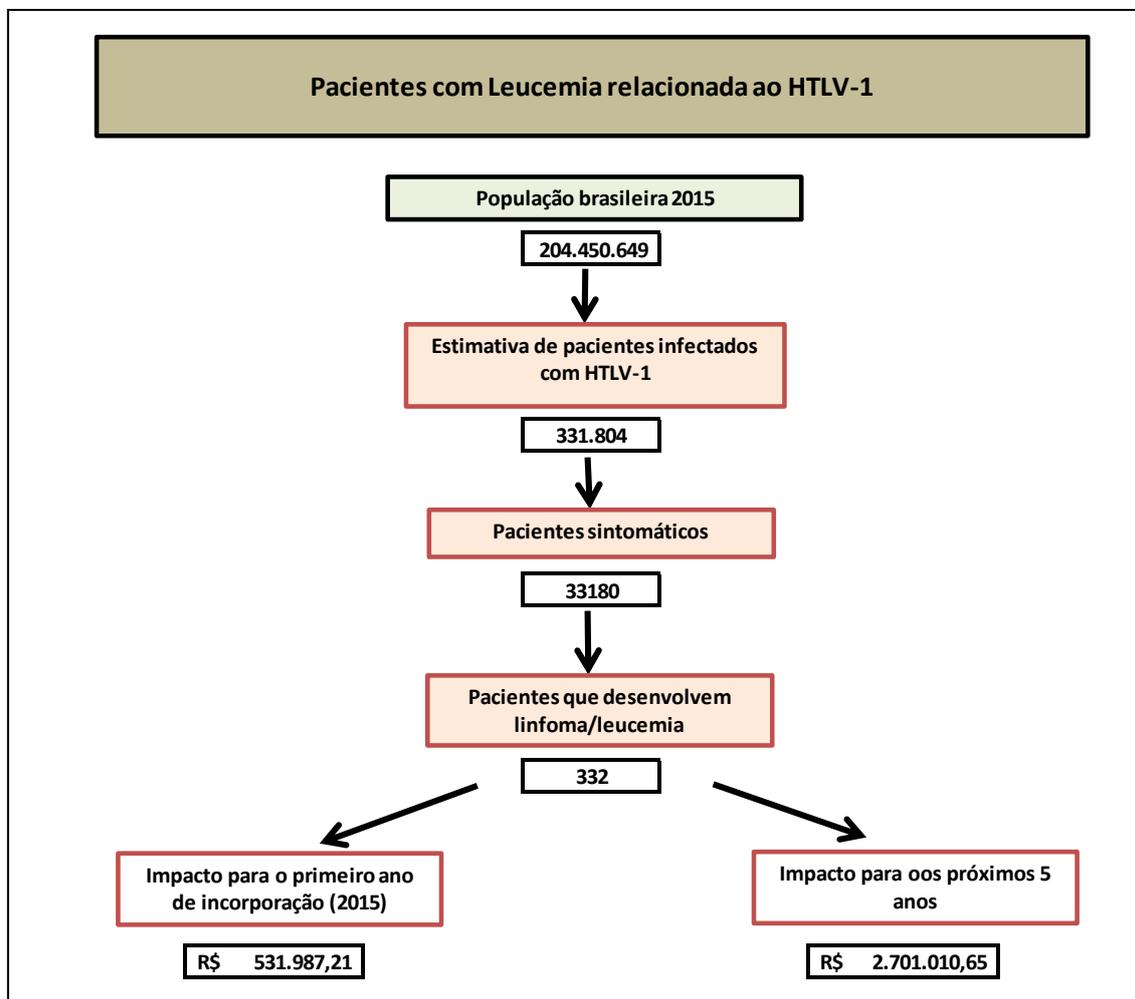
O tratamento com a zidovudina varia dependendo de cada caso, e segundo o protocolo do INCA o tratamento se inicia com 900mg/dia (dividido em 3 doses) sendo reduzido para 600mg/dia (dividido em 2 doses) e deve ser continuado até sinais de refratariedade ou toxicidade grau 3 ou 4. Por isso, foi preciso estimar o tempo médio de tratamento de cada paciente. O estudo de Kchour, 2012 acompanhou o tratamento de 10 pacientes com a zidovudina utilizando a dose inicial de 900mg/dia sendo posteriormente reduzida para 600mg/dia. Para o cálculo de impacto orçamentário assumiu-se que a média de tempo de tratamento dos pacientes seria de 8 meses, sendo 4 meses com dose de 900mg/dia e outros 4 meses com dose de 600mg/dia alinhado com o que foi observado no estudo. A tabela abaixo apresenta os tempos de tratamento observados no estudo de Kchour, 2012:

**TABELA 4.** Tempo de tratamento observado no estudo de Kchour 2012.

Paciente	Dose 900mg	Dose 600mg	Total
1	455	0	455
2	30	420	450
5	90	180	270
6	180	0	180
7	75	165	240
8	75	0	75
9	90	160	250
10	90	150	240
11	90	60	150
13	75	0	75
Média (dias)	125	113,5	238,5
Média (meses)	4,166666667	3,783333333	7,95



Utilizando estes parâmetros foi possível calcular o impacto orçamentário da ampliação de uso da zidovudina, que resultou em um impacto de R\$531.987,21 no primeiro ano e de R\$2.701.010,65 nos próximos 5 anos, conforme apresentado na figura 1.



## 5. CONCLUSÃO

A solicitação da incorporação da zidovudina para uso no tratamento de leucemia/linfoma associado ao HTLV-1 tem como base trabalhos que demonstram diferença no prognóstico dos pacientes que fizeram uso da zidovudina. Na prática clínica a utilização do AZT, nesses casos, encontra barreira burocrática na liberação da medicação pela incompatibilidade entre a indicação e o registro. Nos últimos anos os trabalhos relacionados ao tema surgiram e dão sustentação para a solicitação da incorporação em questão. Com o intuito de atualizar e sincronizar Ministério da Saúde e a prática clínica baseada em evidência, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) solicitou a avaliação da incorporação do AZT para esta condição pela CONITEC. Mesmo sendo a



leucemia/linfoma associada ao HTLV-1 um evento menos frequente na população, existem brasileiros em tratamento para essa patologia e que, para os quais, a liberação do AZT traz mudança nos seus prognósticos.

## **6. DELIBERAÇÃO FINAL**

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/08/2015 deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do antirretroviral zidovudina para uso no tratamento de leucemia/linfoma de células T associado ao HTLV- 1 conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 135/2015.

## **7. DECISÃO**

### **PORTARIA Nº 50, DE 29 DE SETEMBRO DE 2015**

Torna pública a decisão de incorporar no âmbito do Sistema Único de Saúde-SUS o antirretroviral zidovudina para uso no tratamento de leucemia/linfoma de células T associado ao HTLV-1, conforme Protocolo do Ministério da Saúde.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado no âmbito do Sistema Único de Saúde-SUS o antirretroviral zidovudina para uso no tratamento de leucemia/linfoma de células T associado ao HTLV-1, conforme protocolo do Ministério da Saúde.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre a tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://conitec.gov.br/index.php/decisoes-sobre-incorporacoes>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LUIZ ARMANDO ERTHAL  
Substituto

**Publicada no DOU nº 187, pág. 71, de 30/09/2015.**



## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guia de manejo clínico da infecção pelo HTLV. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília-DF.
2. Brief report: treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa. Oliver Hermine, M.D., Antoine Gessain M.D., PH.D, Pascal Turlure, M.D. The New England Journal of Medicine. 1995 Massachusetts Medical Society.
3. Meta-Analysis on the Use of Zidovudine and Interferon-Alfa in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Showing Improved Survival in the Leukemic Subtypes. Ali Bazarbachi, Yves Plumelle, Juan Carlos Ramos, Patricia Tortevoeye, Zaher Otrrock, Graham Taylor. 2010 by American Society of Clinical Oncology.
4. Use of Zidovudine and Interferon Alfa With Chemotherapy Improves Survival in Both Acute and Lymphoma Subtypes of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Andrew Hodson, Siobhan Crichton, Silvia Montoto, Naheed Mir, Estella Matutes, Kate Cwynarski. 2011 American Society of Clinical Oncology.
5. Phase 2 study of the efficacy and safety of the combination of arsenic trioxide, interferon alpha, and zidovudine in newly diagnosed chronic adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). Ghada Kchour, Mahdi Tarhini, Mohamad-Mehdi Kooshyar, Hiba El Hajj, Eric Wattel, Mahmoud Mahmoudi. 2009 by The American Society of Hematology
6. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. Olivier Hermine, Isabelle Allard, Vicent Lévy. The Hematology Journal (2002) 3, 276-282
7. Non-Hodgkin's Lymphomas version 3.2014 Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2014
8. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. Ali Bazarbachi, Felipe Suarez, Paul Fields, and Olivier Hermine. Submitted March 30, 2011; accepted June 1, 2011. Prepublished online as Blood First Edition paper, June 14, 2011; DOI 10.1182/blood-2011-03345702
9. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection Antoine Gessain and Olivier Cassar. Frontiers in microbiology. Novembro 2012 Volume 3 Artigo 388
10. Conference Highlights of the 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Retroviruses, 26–30 June 2013, Montreal, Canada Benoit Barbeau, John Hiscott, Ali Bazarbachi, Edgar Carvalho, Kathryn Jones, Fabiola Martin
11. Protocolo para tratamento de Leucemia/Linfoma de células T do adulto (ATL) – INCA 2015
12. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Human T-cell Leukemia Virus Type 1 Associated diseases. Gonçalves et al. Clin. Microbiol. Rev. 2010, 23(3):577. DOI: 10.1128/CMR.00063-09.
13. Kchour G, Tarhini M, Kooshyar MM, El Hajj H, Wattel E, Mahmoudi M, Hatoum H, Rahimi H, Maleki M, Rafatpanah H. et al. Phase 2 study of the efficacy and safety of the combination of arsenic trioxide, interferon alpha, and zidovudine in newly diagnosed chronic adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) Blood. 2009;113:6528–6532. doi: 10.1182/blood-2009-03-211821.