

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – decitabina

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5463443	Dacogen	1 frasco para injetáveis contendo pó para concentrado para solução para perfusão doseado a 50 mg	*	*	Janssen- Cilag International N.V.

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data de autorização de utilização: 19/03/2015

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim ☒ Não ☐

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.3 Antimetabolitos

Código ATC: L01BC08 decitabine

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Dacogen está indicado para o tratamento de doentes adultos com idade igual ou superior a 65 anos com leucemia mielóide aguda (LMA) recentemente diagnosticada *de novo* ou secundária, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), que não são elegíveis para a quimioterapia de indução padrão.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - Tratamento de doentes adultos com idade igual ou superior a 70 anos com leucemia mielóide aguda (LMA) recentemente diagnosticada *de novo* ou secundária, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), que não são elegíveis para a quimioterapia de indução padrão, **com performance status (PS) ECOG igual a 2, mais de 30% de blastos na medula e citogenética não favorável.**

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](http://infarmed.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Em doentes com o diagnóstico de LMA, com idade superior a 70 anos, PS igual a 2, com mais de 30% de blastos na medula e citogenética não favorável, admite-se que a Decitabina é não inferior ao comparador seleccionado.

O tratamento com Decitabina apresenta custos inferiores ao do comparador seleccionado e, portanto,

vantagem económica *versus* essa alternativa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	A Decitabina (5-aza-2'-desoxicitidina) é um análogo desoxinucleótido da citidina que inibe seletivamente as metiltransferases do ADN em doses reduzidas, resultando em hipometilação de promotores do gene, o que pode originar reativação de genes de supressão tumoral, indução de diferenciação celular ou senescência celular, seguida por morte celular programada. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Azacitidina Entre outras indicações, é indicada para tratamento da LMA em doentes com 20-30% de blastos na medula e displasia multisérie. Tem introdução hospitalar já aprovada e é o medicamento mais utilizado quando os doentes com LMA não são elegíveis para quimioterapia de indução clássica.
Valor terapêutico acrescentado	A decitabina é pelo menos não inferior, face ao comparador usado na prática clínica, no tratamento da LMA. Os resultados do tratamento da LMA são melhores com o tratamento com quimioterapia convencional mas o pico de incidência da LMA ocorre entre os 80-84 anos, o que compromete a utilização de antraciclinas e citarabina (tratamento citostático convencional) num número significativo de doentes. Além do melhor tratamento de suporte (MTD) que inclui suporte transfusional e tratamento de infeções, a European Society of Medical Oncology (ESMO) recomenda o tratamento sistémico paliativo com citarabina de baixa dose ou Decitabina ou Azacitidina. Tanto a Azacitidina como a Decitabina têm indicação no tratamento de síndromas mielodisplásicos (SMD) nos EUA, embora na União Europeia, apenas a Azacitidina tenha esta indicação. Dos estudos em SMD com Decitabina, há a referir 2 de fase III que incluíram doentes com 20-30% blastos (pelos critérios OMS estes doentes têm o diagnóstico de LMA). No primeiro destes estudos (Kantarjan et al, 2006) 31/170 tinham critérios de LMA. Destes, 3 dos 17 doentes randomizados para o braço da Decitabina tiveram Resposta Completa (RC) ou Resposta Parcial (RP) (o braço de controlo era composto por cuidados de suporte). O outro estudo de fase III, europeu, incluiu 75/ 233 doentes com 20-30% blastos. Em ambos os estudos, na população global de doentes com SMD houve melhoria não estatisticamente significativa da sobrevivência global (SG), embora houvesse melhoria dos

parâmetros hematológicos e da sobrevivência livre de progressão (SLP).

O estudo de Fase III, DACO-016 foi um estudo randomizado e aberto, em que o comparador era a escolha do doente, com orientação do investigador, dentre os seguintes: melhor terapêutica de suporte (MTS) ou Citarabina de baixa dose. No braço comparador a maioria dos doentes foi tratado com citarabina de baixa dose (218/243 doentes). Não se observou melhoria significativa da sobrevivência global, *endpoint* principal do estudo DACO 16. A análise de subgrupos sugere que os doentes que obtiveram maior benefício com a Decitabina tinham idade superior a 70 anos, PS igual a 2 e mais de 30% de blastos na medula. Não foram incluídos, neste ensaio, doentes com citogenética de baixo risco.

Não existe comparação directa entre a Decitabina e Azacitidina para o grupo de doentes tratados. Os dados para os doentes com LMA da fase III do Dacogen são piores que para o subgrupo de doentes com LMA tratados no estudos AZA001 com Azacitidina, mas os doentes não são comparáveis porque os doentes com LMA do estudo AZA001 são hipoproliferativos. Em relação a esses doentes não é possível avaliar eficácia relativa e não há VTA da Decitabina face ao comparador. Da estratificação e da análise de subgrupos em relação à SG no estudo de fase III da Decitabina apenas se pode admitir que esta é pelo menos não inferior no tratamento da LMA, em doentes com idade superior a 70 anos, PS de 2, com mais de 30% de blastos na medula e citogenética não favorável.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Decitabina: PMD de 20 mg/ m ² /dia; Mediana de 4 ciclos; Azacitidina: PMD de 75 mg/ m ² /dia; durante 8 ciclos.
Tipo de análise	Análise de minimização de custos.
Vantagem económica	O tratamento com Decitabina apresenta vantagem económica pois tem um custo inferior ao do tratamento com o comparador, Azacitidina.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e no art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento de Dacogen
2. Europeia Public Assessment Report – Scientific Discussion - Dacogen
3. Guidelines ESMO (Annals Oncol 2013. 24(Suppl 6)
4. Fenaux et al. J Clin Oncol 2010. 29: 562
5. Kantarjan et al. J Clin Oncol 2012. 30:267.
6. Mayer et al. BMC Cancer 2014.14:69.
7. Monparler, RL.Pharmaceuticals 2012, 5, 875-881
8. Cashen AF et al. J Clin Oncol, 2010: 28:556
9. Malik P, Cashen A. Cancer Management Research, 2014.6:53.
10. Burnett AK et al. Cancer 2007.109: 1114