

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

DCI – AZACITIDINA

Medicamento		PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
VIDAZA	Embalagem de 1 frasco para injectáveis, de pó para suspensão injectável, doseado a 25 mg/ml	*	*	Celgene Europe Ltd.

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

Data de autorização de utilização – 20-10-2010

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea c) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Vidaza é indicado para o tratamento de doentes adultos que não são elegíveis para transplantação de células estaminais hematopoiéticas com:

- síndromes mielodisplásicas (SMD) de risco intermédio 2 e de alto risco de acordo com o Sistema de Classificação de Prognóstico Internacional (International Prognostic Scoring System - IPSS)
- leucemia mielomonocítica crónica (Chronic Myelomonocytic Leukaemia - CMML) com 10-29% de blastos na medula óssea sem doença mieloproliferativa,
- leucemia mielóide aguda (LMA) com 20-30% de blastos e displasia multi-série, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS).

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

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Vidaza apresenta valor terapêutico acrescentado pela sua eficácia – demonstrou prolongar a sobrevida global até cerca de 10 meses.

Os rácios custo-efectividade incrementais apresentam valores relativamente elevados quando comparados com os valores habitualmente aceites como razoáveis. No entanto, há que ter atender às características da patologia, ao facto de ser um medicamento órfão clinicamente relevante nas indicações

terapêuticas aprovadas e à escassez de alternativas terapêuticas para estes doentes.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

Pensa-se que a azacitidina exerce os seus efeitos antineoplásicos através de mecanismos múltiplos, incluindo citotoxicidade a nível das células hematopoiéticas anormais na medula óssea, por hipometilação do ADN. Os efeitos citotóxicos da azacitidina podem ser causados por mecanismos múltiplos, incluindo inibição do ADN, ARN e síntese proteica, incorporação no ARN e ADN e por activação

das vias de destruição do ADN. As células não proliferativas são relativamente insensíveis à azacitidina. A incorporação da azacitidina no ADN resulta na inactivação das metiltransferases do ADN causando a hipometilação do ADN. A hipometilação do ADN de genes metilados de forma aberrante envolvidos nas vias normais de regulação, diferenciação e morte do ciclo celular, pode resultar na reexpressão de genes e no restabelecimento das funções supressoras tumorais em células cancerosas. A importância relativa da hipometilação do ADN em relação à citotoxicidade ou a outras actividades da azacitidina para a evolução clínica não foi estabelecida.

A eficácia e a segurança de Vidaza foram estudadas num ensaio clínico de fase 3, com grupos paralelos (controlado), aleatorizado, aberto e multicêntrico (AZA PH GL 2003 CL 001), em doentes com: SMD de risco intermédio 2 e de alto risco de acordo com o Sistema de Classificação de Prognóstico Internacional (*International Prognostic Scoring System - IPSS*), anemia refractária com excesso de blastos (AREB), anemia refractária com excesso de blastos em transformação (AREB-T) e leucemia mielomonocítica crónica modificada (m-CMML), de acordo com o sistema de classificação Francês Americano Britânico (FAB). Os doentes com AREB-T (21-30% de blastos) são presentemente considerados doentes com LMA segundo o sistema de classificação actual da OMS.

A azacitidina mais os melhores cuidados de suporte (*Best Supportive Care - BSC*) foram comparados com regimes de cuidados

convencionais (*Conventional Care Regimens - CCR*) (n = 179). Os CCR consistiram em BSC isolados (n = 105), citarabina em dose baixa mais BSC (n = 49) ou quimioterapia de indução padrão mais BSC (n = 25). Os doentes foram pré-seleccionados pelos seus médicos para um dos três CCR antes da aleatorização. Os doentes receberam este regime pré-seleccionado se não tivessem sido aleatorizados para Vidaza. Como parte dos critérios de inclusão, era necessário que os doentes tivessem um estado de desempenho do Grupo Oncológico Cooperativo do Leste (*Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG*) de 0-2. Os doentes com SMD secundária foram excluídos do estudo. O critério de avaliação primário do estudo foi a sobrevida global. Vidaza foi administrado numa dose subcutânea de 75 mg/m² por dia durante 7 dias, seguida de um período de descanso de 21 dias (ciclo de tratamento de 28 dias) numa mediana de 9 ciclos (intervalo = 1-39) e uma média de 10,2 ciclos. Na população de Intenção de Tratar (ITT), a idade mediana foi de 69 anos (intervalo de 38 a 88 anos).

Na análise ITT de 358 doentes (azacitidina: 179, e CCR: 179), o tratamento com Vidaza foi associado a uma sobrevida mediana de 24,46 meses em relação a 15,02 meses nos doentes submetidos a tratamento com CCR - uma diferença de 9,4 meses -, com um valor p de 0,0001 pelo teste de *log-rank* estratificado. A taxa de risco (*hazard ratio*) do efeito do tratamento foi de 0,58 (IC 95%: 0,43; 0,77).

As taxas de sobrevida ao fim de dois anos foram de 50,8% em doentes medicados com

azacitidina *versus* 26,2% em doentes submetidos a CCR ($p < 0,0001$).

Os benefícios de sobrevida obtidos com Vidaza foram consistentes, independentemente da opção do tratamento com CCR (BSC isolados, citarabina em dose baixa mais BSC ou quimioterapia de indução padrão mais BSC) utilizado no grupo de controlo.

Quando os subgrupos citogenéticos IPSS foram analisados, observaram-se resultados semelhantes em termos da sobrevida global mediana em todos os grupos.

Ao analisarem-se os subgrupos etários observou-se um aumento da sobrevida global mediana em todos os grupos (< 65 anos, ≥ 65 anos e ≥ 75 anos).

O tratamento com Vidaza foi associado a um tempo mediano até à morte ou transformação em LMA de 13,0 meses *versus* 7,6 meses nos doentes submetidos a tratamento com CCR, uma melhoria de 5,4 meses com um valor de p de 0,0025 pelo teste do log-rank estratificado.

O tratamento com Vidaza também foi associado a uma diminuição de citopenias e dos sintomas com elas relacionados. O tratamento com Vidaza diminuiu a necessidade de transfusões de eritrócitos e de plaquetas. Quarenta e cinco por cento dos doentes do grupo da azacitidina que no início dependiam de transfusões de eritrócitos passaram a não depender de transfusões de eritrócitos durante o período de tratamento em comparação com 11,4% dos doentes nos grupos de CCR combinados (uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) de 33,6% (IC 95%: 22,4; 44,6)). Nos doentes que no início dependiam de transfusões de eritrócitos e que passaram a não depender, a

duração mediana da independência de transfusões de eritrócitos foi de 13 meses no grupo da azacitidina.

A resposta foi avaliada pelo investigador ou pela Comissão de Avaliação Independente (Independent Review Committee - IRC). A resposta global (remissão completa [RC] + remissão parcial [RP]) determinada pelo investigador foi de 29% no grupo da azacitidina e de 12% no grupo de CCR combinados ($p = 0,0001$). A resposta global (RC + RP) determinada pela IRC no estudo AZA PH GL 2003 CL 001 foi de 7% (12/179) no grupo da azacitidina em comparação com 1% (2/179) no grupo de CCR combinados ($p = 0,0113$). As diferenças nas avaliações da resposta da IRC e do investigador resultaram de critérios do Grupo Internacional de Trabalho (*International Working Group - IWG*) que exigiam melhorias das contagens de sangue periférico e a manutenção destas melhorias durante um mínimo de 56 dias. Também se demonstrou um benefício na sobrevida em doentes que não tinham obtido uma resposta completa/parcial após o tratamento com azacitidina. A melhoria hematológica (em maior ou menor grau) determinada pela IRC foi obtida em 49% dos doentes medicados com azacitidina em comparação com 29% dos doentes tratados com CCR combinados ($p < 0,0001$).

Em doentes com uma ou mais anomalias citogenéticas no início, a percentagem de doentes com uma resposta citogenética mais importante foi semelhante nos grupos da azacitidina e de CCR combinados.

Respostas citogenéticas menos importantes foram mais elevadas, de forma estatisticamente significativa ($p = 0,0015$), no grupo da azacitidina (34%) do que no grupo de CCR combinados (10%).

Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em:

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000978/WC500050239.pdf

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO¹⁻⁶

É o único medicamento que pode prolongar de modo relevante a sobrevida global nas indicações clínicas do RCM (em relação à terapêutica convencional há um prolongamento de 9,4 meses na sobrevida global). Ou seja, tem valor terapêutico acrescentado pela maior eficácia (a segurança é baixa e a conveniência é igual a outros medicamentos disponíveis no mercado), independentemente dos subgrupos citogenéticos. Evidenciou eficácia em todas as faixas etárias em que foi usado.

De notar que a SMD e a LMA são situações rapidamente mortais, pelo que a relação benefício / risco é bastante favorável (é um medicamento órfão). Contudo, nas curvas de Kaplan-Meier já não se verificou diferença aos 35 meses após a randomização.

Quanto à segurança, quase todos os doentes têm reacções adversas, a maioria das vezes graves (interfere em todas as células de maior divisão celular). A toxicidade hematológica é muito frequente e obriga a ajustes posológicos. A toxicidade é hematológica (anemia,

leucopenia e trombocitopenia, com eventual hemorragia), hepática, renal; também podem surgir infecções, eventos gastrointestinais, incluindo náuseas e vômitos, reacções de hipersensibilidade, e reacções no local de administração.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

Os resultados apresentados no Estudo de Avaliação Económica são as melhores estimativas face à incerteza inerente a alguns parâmetros de despesa e o peso de cada alternativa terapêutica. Considerando as três alternativas contra as quais a azacitidina é comparada (melhores cuidados de saúde; quimioterapia de baixa intensidade e quimioterapia intensiva), e à excepção dos doentes actualmente tratados com quimioterapia de baixa intensidade em regime de ambulatório, os rácios custo-efectividade incrementais (RCEI) apresentaram valores relativamente elevados quando comparados com os valores habitualmente aceites como razoáveis. O nível de aceitação destes resultados atinge valores elevados (acima dos 50%) para uma disposição a pagar semelhante aos mesmos resultados dos RCEI. No entanto, há que atender às características da patologia, ao facto de ser um medicamento órfão clinicamente relevante nas indicações terapêuticas aprovadas e à escassez de alternativas terapêuticas para estes doentes.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto 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 do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Resumo das características do medicamento
- ² EPPAR da azacitidina
- ³ Harrison's Principles of Internal Medicine (16ª edição)
- ⁴ Cochrane Library
- ⁵ Medline