

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## VIDAZA (AZACITIDINA)

*Vidaza é indicado para o tratamento de doentes adultos com 65 anos de idade ou mais que não são elegíveis para Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas com LMA, com > 30% de blastos na medula de acordo com a classificação da OMS.*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

29/06/2021

---

Vidaza (azacitidina)

**DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO:** 15/06/2021

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Azacitidina

**Nome do medicamento:** Vidaza

**Apresentação:** *Frasco para injetáveis - 1 unidade, doseado a 100 mg, Pó para suspensão injetável, n.º registo 5168018*

**Titular da AIM:** Celgene Europe B.V.

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA INDEFERIDA** – tratamento de doentes com 65 anos de idade ou mais, que não são elegíveis para Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (TCEH) com LMA com mais de 30% de blastos, e que não são elegíveis para quimioterapia intensiva ou para quimioterapia não intensiva com citarabina em baixa dose (que são elegíveis apenas para melhores cuidados de suporte). Tratamento de doentes com 65 anos de idade ou mais que não são elegíveis para TCEH com LMA com mais de 30% de blastos, e que são elegíveis para quimioterapia intensiva ou para quimioterapia não intensiva com citarabina em baixa dose.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Vidaza (azacitidina) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com 65 anos de idade ou mais que não são elegíveis para Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas com LMA, com > 30% de blastos na medula de acordo com a classificação da OMS. Face ao comparador “regimes de cuidados convencionais” (decitabina, quimioterapia intensiva, quimioterapia não intensiva com citarabina em baixa dose, melhores cuidados de suporte) não existem dados suficientes que demonstrem o benefício adicional da azacitidina nas populações com 65 anos de idade ou mais que não são elegíveis para TCEH, com LMA com mais de 30% de blastos, e que são elegíveis para quimioterapia intensiva ou para quimioterapia não intensiva com citarabina em baixa dose.

Em relação ao tratamento dos doentes com 65 anos de idade ou mais, que não são elegíveis para TCEH com LMA com mais de 30% de blastos, e que não são elegíveis para aqueles tratamentos (que são elegíveis apenas para melhores cuidados de suporte), considerou-se existir sugestão de que a azacitidina pode ter benefício adicional face ao regime de cuidados convencionais.

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, não foi verificado os pressupostos legais de acordo com o referido na alínea b) n.º 3 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 01 de junho.

Deste modo, por força do disposto no artigo 25.º, n.º 11 e 12, e 26.º, n.º 2 do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, este medicamento não pode ser adquirido pelos hospitais do SNS, constituindo a decisão fundamento para a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no incumprimento dos critérios definidos no n.º 3 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual, foi comunicada ao requerente, às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e Administrações Regionais da Saúde, ao abrigo do disposto nos números 1 e 3 do artigo 14.º da Portaria 195-A/2015 de 30 de junho, com as alterações introduzidas pela Portaria, n.º 270/2017, de 12 de setembro.

---

## 1. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A incorporação da azacitidina no ADN resulta na inativação das metiltransferases do ADN causando uma hipometilação. A hipometilação de genes metilados de forma aberrante, envolvidos nas vias normais de regulação, diferenciação e morte do ciclo celular pode resultar na re-expressão e no restabelecimento das funções supressoras tumorais. Por outro lado, a incorporação da azacitidina no ADN leva uma interferência na síntese proteica. No entanto, a importância relativa da hipometilação do ADN em

## Vidaza (azacitidina)

relação à citotoxicidade ou a outras atividades da azacitidina para a evolução clínica não foi estabelecida (do RCM).

A azacitidina está aprovada para o tratamento de doentes adultos que não são elegíveis para transplantação de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) 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); para tratamento da leucemia mielomonocítica crónica com 10-29% de blastos na medula óssea sem doença mieloproliferativa; para tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA) com 20-30% de blastos e displasia multissérie, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Estas indicações estão fora do âmbito da presente avaliação.

A presente avaliação é no contexto do tratamento de doentes adultos com 65 anos de idade ou mais que não são elegíveis para TCEH com LMA, com mais de 30% de blastos na medula de acordo com a classificação da OMS.

## 2. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

*Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados*

<i>Sub-população</i>	<i>Comparador</i>
Doentes adultos com 65 anos de idade ou mais que não são elegíveis para TCEH com LMA, com mais de 30% de blastos na medula de acordo com a classificação da OMS	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Decitabina</li><li>▪ Quimioterapia intensiva</li><li>▪ Quimioterapia não intensiva com citarabina em baixa dose</li><li>▪ Melhores cuidados de suporte</li></ul>

### 3. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

*Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância*

Sobrevivência global	crítico
Sobrevivência livre de progressão	importante
Remissão completa ou parcial	importante
Necessidade de transfusões sanguíneas	importante
Qualidade de vida por escala validada	crítico
Nº de eventos adversos	importante
Nº eventos adversos graves	crítico
Interrupção do tratamento por eventos adversos	crítico
Eventos adversos grau 3/4	crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	crítico

### 4. Descrição dos estudos avaliados

*Estudo AZA-AML-001<sup>1</sup>*

O estudo AZA-AML-001<sup>1</sup> foi um estudo randomizado, aberto, que incluiu 488 doentes com idade igual ou superior a 65 anos, com leucemia mieloide com mais de 30% de blastos na medula óssea, e um estado de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 2. Antes da randomização os doentes eram alocados a um de três “regimes de cuidados convencionais” (quimioterapia intensiva com antraciclina, citarabina, e melhores cuidados de suporte; quimioterapia de baixa dose com citarabina adicionada a melhores cuidados de suporte; e melhores cuidados de suporte isoladamente). Os doentes foram então aleatorizados, na relação de 1:1, para receberem azacitidina (n=241) ou o “regime de cuidados convencionais” pré-selecionado (n=247).

## Vidaza (azacitidina)

Os doentes receberam azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup> por dia, por via subcutânea, durante 7 dias, por cada ciclo de tratamento de 28 dias, durante pelo menos 6 ciclos. O grupo dos melhores cuidados de suporte isoladamente, recebeu transfusões de sangue, antibióticos, e fatores estimuladores de colónias de granulócitos; o grupo da quimioterapia de baixa dose com citarabina recebeu 20 mg, sub-cutâneo, duas vezes por dia durante 10 dias por ciclo de tratamento de 28 dias, durante pelo menos 4 ciclos; e o grupo da quimioterapia intensiva com antraciclina e citarabina, recebeu citarabina 100-200 mg/m<sup>2</sup> por dia por infusão contínua ao longo de 7 dias, mais 3 dias de daunorubicina 45-60 mg/m<sup>2</sup> por dia ou idarubicina 9-12 mg/m<sup>2</sup> por dia num ciclo, seguido de até 2 ciclos de consolidação, nos doentes que atingiram remissão completa ou parcial.

O estudo incluiu doentes com idade ou superior a 65 anos, com leucemia mieloide aguda recentemente diagnosticada de novo ou secundária e com mais de 30% de blastos na medula óssea, que não eram elegíveis para TCEH, com risco citogenético intermédio ou elevado, um estado de performance ECOG igual ou inferior a 2, e uma contagem de glóbulos brancos igual ou inferior a 15 X 10<sup>9</sup>/L.

O outcome primário foi a sobrevivência global, tendo o estudo um poder estatístico de 90% para detetar uma melhoria de 40% (assumindo uma sobrevivência global de 10,5 meses para a azacitidina, e de 7,5 meses para os “regimes de cuidados convencionais”). Foi estimado que seriam necessárias 374 mortes para demonstrar uma diferença estatisticamente significativa a um nível de alfa de 0,025 (one-sided) para detetar um hazard ratio de 0,71. As análises secundárias não foram ajustadas para multiplicidade.

Os outcomes secundários incluíram a sobrevivência global a 1 ano, e a sobrevivência global em sub-grupos de doentes pré-definidos. Outcomes exploratórios incluíram a comparação do efeito da azacitidina com o efeito de cada um dos tratamentos incluídos no “regime de cuidados convencionais”.

A qualidade de vida foi avaliada como um outcome exploratório, e foi medida pelo questionário de estado de saúde geral da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) de qualidade de vida (QLQ-C30). Foi especificado que seria necessária uma variação de 10 pontos, entre o basal e a avaliação final, para ser considerada como clinicamente relevante. Não foi permitido mudar de tratamento durante o estudo, mas foram permitidos tratamentos adicionais após parar o fármaco de estudo.

## Vidaza (azacitidina)

Cinco doentes aleatorizados ao grupo da azacitidina e 7 doentes alocados ao grupo do “regime de cuidados convencionais” não fizeram a medicação do estudo.

Mais doentes no grupo da azacitidina apresentavam leucemia mieloide aguda “não especificada de outro modo” (63,5% vs 57,9%), e síndrome mielodisplásico prévio (20,3% vs 15,4%), e mais doentes no grupo “regime de cuidados convencionais” apresentavam percentagem de blastos na medula óssea superior a 50% (78,1% vs 71,8%).

A duração mediana de follow up foi de 24,4 meses. No final do estudo tinham ocorrido 394 mortes, das 374 consideradas como necessário. Na análise ITT, o grupo azacitidina teve uma sobrevivência global mediana de 10,4 meses versus 6,5 meses no grupo “regime de cuidados convencionais”, uma diferença de 3,8 meses (hazard ratio 0,85; IC 95% 0,69 a 1,03; p=0,100). A comparação da sobrevivência global no grupo da azacitidina e cada um dos grupos incluídos no “regime de cuidados convencionais”, mostrou que sobrevivência global mediana foi de 5,8 meses (IC95% 3,6 a 9,7) no grupo da azacitidina, e de 3,7 meses (IC95% 2,8 a 5,7) no grupo dos melhores cuidados de suporte (hazard ratio 0,60; IC95% 0,38 a 0,95; p=0,0288), foi de 11,2 meses (IC95% 8,8 a 13,4) no grupo da azacitidina, e de 6,4 meses (IC95% 4,8 a 9,1) no grupo quimioterapia de baixa dose com citarabina (hazard ratio 0,90; IC95% 0,70 a 1,16; p=0,427), e foi de 13,3 meses (IC95% 7,2 a 19,9) no grupo da azacitidina, e de 12,2 meses (IC95% 7,5 a 15,1) no grupo da quimioterapia intensiva (hazard ratio 0,85; IC95% 0,52 a 1,38; p=0,503).

Não foi permitido mudar de tratamento durante o estudo, mas foram permitidos tratamentos adicionais após parar o fármaco de estudo. Após interromper a medicação de estudo, 69 doentes (28,6%) no grupo da azacitidina e 75 doentes (30,4%) no grupo do “regime de cuidados convencionais”, receberam tratamentos adicionais. Uma análise de sensibilidade censurando os doentes na altura em que interromperam o medicamento de estudo, sugeriu que o grupo azacitidina teve uma sobrevivência global mediana de 12,1 meses versus 6,9 meses no grupo do “regime de cuidados convencionais”, uma diferença de 5,2 meses (hazard ratio 0,76; IC 95% 0,60 a 0,96; p=0,019). Contudo, este tipo de análises, que inflacionam marcadamente o risco de um erro de tipo I, devem ser interpretadas com cuidado.

A mediana da sobrevivência livre de recidivas foi de 9,3 meses no grupo da azacitidina, e de 10,5 meses no grupo do “regime de cuidados convencionais” (hazard ratio 1,11; IC95% 0,75 a 1,66; p=0,583).

## Vidaza (azacitidina)

Observou-se uma resposta hematológica (remissão completa mais remissão incompleta) em 67/241 doentes (27,8%) no grupo da azacitidina, e em 62/247 doentes (25,1%) no grupo do “regime de cuidados convencionais” ( $p=0,5384$ ). As taxas de resposta global (resposta completa + resposta parcial) nos componentes individuais do “regime de cuidados convencionais”, foi de 0% no grupo dos melhores cuidados de suporte, 25,9% no grupo da quimioterapia de baixa dose com citarabina, e de 47,7% no grupo da quimioterapia intensiva.

Mostraram independência de transfusões 65/241 doentes (38,5%) no grupo da azacitidina, e em 45/247 doentes (27,6%) no grupo do “regime de cuidados convencionais” (odds ratio 0,603; IC95% 0,392 a 0,928;  $P=0,0214$ ).

A população avaliável em relação à qualidade de vida, incluiu inicialmente 291/488 doentes (59,6%). Este número reduziu-se progressivamente e incluía apenas 116 doentes (23,8%) por altura do 9º ciclo de tratamento. A variação do EORTC QLQ-C30 em relação ao basal, só atingiu valor clinicamente relevante no ciclo 9.

Ocorreram eventos adversos em 234/236 doentes (99,2%) no grupo azacitidina, e em 235/235 doentes (100%) no grupo controlo (odds ratio 0,199; IC95% 0,010 a 4,171;  $P=0,298$ ). Foram hospitalizados por eventos adversos 165/236 doentes (69,9%) no grupo azacitidina, e 157/235 doentes (66,8%) no grupo controlo (odds ratio 1,155; IC95% 0,783 a 1,703;  $p=0,468$ ). De acordo com a empresa, eventos adversos de grau 3/4 ocorreram com incidência semelhante nos dois grupos. Não são apresentados dados. Interromperam o tratamento por eventos adversos 116/236 doentes (49,2%) no grupo azacitidina, e em 117/235 doentes (49,4%) no grupo controlo (odds ratio 0,975; IC95% 0,679 a 1,399;  $p=0,890$ ). Aos 60 dias, ocorreram 37/236 mortes (16,3%) no grupo azacitidina, e em 43/235 doentes (18,2%) no grupo controlo (odds ratio 0,830; IC95% 0,513 a 1,345;  $p=0,449$ ). Não existe informação sobre a mortalidade relacionada com o tratamento.

### Comparação indireta naive entre a azacitidina e decitabina<sup>2-3</sup>

A empresa submeteu uma comparação indireta naive, utilizando o braço azacitidina do estudo AZA-AML-0012 e o braço decitabina do estudo DACQ-0163, e concluiu que embora os doentes tratados com

## Vidaza (azacitidina)

azacitidina tenham características basais de pior prognóstico, os resultados de eficácia e segurança são favoráveis à azacitidina, relativamente à decitabina, em relação à sobrevivência global (10,4 vs 8,6 meses), proporção de doentes com remissão completa (20% vs 17%), proporção de doentes que sobreviveram após um ano de tratamento (47% vs 37%), e mortalidade após 30 dias (7% vs 10%).

## 5. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional da azacitidina foi depois analisado para cada outcome.

### Sobrevivência global

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo da azacitidina e o grupo controlo em relação à sobrevivência global. O grupo azacitidina teve uma sobrevivência global mediana de 10,4 meses versus 6,5 meses no grupo “regime de cuidados convencionais”, uma diferença de 3,8 meses (hazard ratio 0,85; IC 95% 0,69 a 1,03; p=0,100).

### Sobrevivência livre de progressão

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo da azacitidina e o grupo controlo em relação à sobrevivência livre de recidivas. A mediana da sobrevivência livre de recidivas foi de 9,3 meses no grupo da azacitidina, e de 10,5 meses no grupo do “regime de cuidados convencionais” (hazard ratio 1,11; IC95% 0,75 a 1,66; p= 0,583).

### Remissão completa ou parcial

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo da azacitidina e o grupo controlo em relação à resposta hematológica. Observou-se uma resposta hematológica (remissão completa mais remissão incompleta) em 67/241 doentes (27,8%) no grupo da azacitidina, e em 62/247 doentes (25,1%) no grupo do “regime de cuidados convencionais” (p=0,5384).

## Vidaza (azacitidina)

### Necessidade de transfusões sanguíneas

O grupo da azacitidina esteve associado a um maior número de doentes com independência de transfusões, do que o grupo controlo. Mostraram independência de transfusões 65/241 doentes (38,5%) no grupo da azacitidina, e em 45/247 doentes (27,6%) no grupo do “regime de cuidados convencionais” (odds ratio 0,603; IC95% 0,392 a 0,928; P=0,0214).

### Qualidade de vida relacionada com a saúde

Não foi possível comparar a qualidade de vida entre o grupo da azacitidina e o grupo controlo. A população avaliável em relação à qualidade de vida, incluiu inicialmente 291/488 doentes (59,6%). Este número reduziu-se progressivamente e incluía apenas 116 doentes (23,8%) por altura do 9º ciclo de tratamento. A variação do EORTC QLQ-C30 em relação ao basal, só atingiu valor clinicamente relevante no ciclo 9.

Eventos adversos Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo da azacitidina e o grupo controlo na incidência de eventos adversos. Ocorreram eventos adversos em 234/236 doentes (99,2%) no grupo azacitidina, e em 235/235 doentes (100%) no grupo controlo (odds ratio 0,199; IC95% 0,010 a 4,171; P=0,298).

### Eventos adversos graves

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo da azacitidina e o grupo controlo na incidência de eventos adversos graves a necessitar de hospitalização. Foram hospitalizados por eventos adversos 165/236 doentes (69,9%) no grupo azacitidina, e 157/235 doentes (66,8%) no grupo controlo (odds ratio 1,155; IC95% 0,783 a 1,703; p=0,468).

### Interrupção do tratamento por eventos adversos

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo da azacitidina e o grupo controlo na proporção de doentes que interromperam o tratamento por eventos adversos.

## Vidaza (azacitidina)

Interromperam o tratamento por eventos adversos 116/236 doentes (49,2%) no grupo azacitidina, e em 117/235 doentes (49,4%) no grupo controlo (odds ratio 0,975; IC95% 0,679 a 1,399; p=0,890).

### Eventos adversos grau 3/4

Não foi possível comparar a incidência de eventos adversos de grau 3 ou 4 entre o grupo da azacitidina e o grupo controlo. De acordo com a empresa, eventos adversos de grau 3/4 ocorreram com incidência semelhante nos dois grupos.

### Mortalidade relacionada com o tratamento

Não existe informação sobre a mortalidade relacionada com o tratamento. Assim, não foi possível comparar a azacitidina com “regime de cuidados convencionais” no que diz respeito à mortalidade relacionada com o tratamento.

## 6. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência foi classificada como baixa para o outcome qualidade de vida, e como moderada para todos os outros outcomes. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Esta classificação significa moderada certeza de resultados. Estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito: o verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

## 7. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliada a eficácia e segurança comparativa da azacitidina na indicação “tratamento de doentes adultos com 65 anos de idade ou mais que não são elegíveis para TCEH com LMA, com mais de 30% de blastos na medula de acordo com a classificação da OMS”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional da azacitidina numa única população (doentes adultos com 65 anos de idade ou mais que não são elegíveis para TCEH com LMA, com mais de 30% de blastos na medula de acordo com a classificação da OMS), em que a intervenção foi a azacitidina adicionada a melhor terapêutica de suporte, e o comparador

## Vidaza (azacitidina)

incluiu, em função do estado de performance do doente, decitabina, quimioterapia intensiva, quimioterapia não intensiva com citarabina em baixa dose, e melhores cuidados de suporte.

A CATS avaliou a evidência sobre a eficácia e segurança comparativa da azacitidina submetida pela empresa que incluiu um estudo randomizado, aberto, que incluiu 488 doentes com idade igual ou superior a 65 anos, com leucemia mieloide aguda com mais de 30% de blastos na medula óssea, e um estado de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 2, em que antes da randomização os doentes eram alocados a um de três regimes, denominados coletivamente de “regimes de cuidados convencionais” (incluíam quimioterapia intensiva com antraciclina, citarabina, e melhores cuidados de suporte; quimioterapia de baixa dose com citarabina adicionada a melhores cuidados de suporte; e melhores cuidados de suporte isoladamente), e que foram então aleatorizados, na relação de 1:1, para receberem azacitidina (n=241) ou o “regime de cuidados convencionais” pré-selecionado (n=247), e avaliou a sobrevivência global. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo da azacitidina e o grupo controlo em relação à sobrevivência global. O grupo azacitidina teve uma sobrevivência global mediana de 10,4 meses versus 6,5 meses no grupo “regime de cuidados convencionais”, uma diferença de 3,8 meses que não teve significado estatístico (hazard ratio 0,85; IC 95% 0,69 a 1,03; p=0,100).

A CATS notou que, por outcome, a azacitidina adicionado a melhor terapêutica de suporte foi superior ao comparador, no que diz respeito a necessidade de transfusões sanguíneas, e não mostrou diferenças estatisticamente significativas em relação a sobrevivência global, sobrevivência livre de recidivas, resposta hematológica, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, e interrupção por eventos adversos. A Comissão considerou que o efeito da azacitidina na necessidade de transfusões está associado a um elevado risco de viés devido à natureza aberta do estudo.

A CATS notou que a evidência submetida não compara a azacitidina com cada um dos outros comparadores selecionados (quimioterapia intensiva, quimioterapia não intensiva com citarabina em baixa dose, e melhores cuidados de suporte), mas com o conjunto desses comparadores, agrupados num único grupo designado “regimes de cuidados convencionais”. A Comissão notou que a empresa procedeu a uma análise de sub-grupos comparando a azacitidina com cada um dos componentes individuais dos “regimes de cuidados convencionais”, no que diz respeito a sobrevivência global e taxas de resposta global, mas o estudo não tinha poder estatístico para fazer essas comparações. A Comissão

considerou que este facto fragilizava as conclusões do estudo, e dificultava a interpretação dos resultados.

A CATS procedeu a uma avaliação global da necessidade e razoabilidade do uso da azacitidina no tratamento de “tratamento de doentes adultos com 65 anos de idade ou mais que não são elegíveis para TCEH com LMA, com mais de 30% de blastos na medula de acordo com a classificação da OMS”. A CATS considerou que a evidência disponível não é suficiente para demonstrar que a azacitidina apresenta benefício adicional em relação às alternativas disponíveis avaliadas no seu conjunto (“regimes de cuidados convencionais”).

A empresa contestou a análise realizada pela CATS, tendo a mesma sido alvo de reanálise. A CATS já se pronunciou anteriormente sobre os métodos de comparação indireta que considera aceitáveis<sup>4</sup>. Por vezes existem dados insuficientes para estimar de forma confiável a eficácia relativa de 2 tratamentos ou pode haver necessidade de comparar mais de 2 tratamentos simultaneamente, situação em que é necessário utilizar métodos de comparação de múltiplos tratamentos. Assim, os métodos de comparação de múltiplos tratamentos podem ser usados para inferir a eficácia relativa de 2 tratamentos na ausência de estudos *head-to-head* (por comparação indireta) ou através da combinação de comparações diretas e indiretas. É importante salientar que, nas comparações indiretas, apenas deverão ser utilizados métodos ajustados (meta-analíticos) que mantenham a randomização. As comparações indiretas não ajustadas, quando comparadas com as comparações diretas, resultam num elevado número de discrepâncias em relação ao significado e direção da eficácia relativa. Comparações indiretas não ajustadas têm o mesmo valor das comparações utilizando estudos observacionais e não são recomendadas. Só devem ser realizadas comparações indiretas se os estudos disponíveis forem comparáveis, homogêneos e consistentes, de modo que os resultados obtidos possam ser confiáveis.

A CATS considera que a comparação indireta naive entre a azacitidina e a decitabina está associada a elevado grau de incerteza e não é confiável. Por este motivo, na sua avaliação a CATS não considerou esta comparação. Assim, a CATS considerou que, por falta de evidência não foi possível comparar a azacitidina com a decitabina.

A CATS notou que a evidência submetida não compara a azacitidina com cada um dos outros comparadores selecionados (quimioterapia intensiva, quimioterapia não intensiva com citarabina em baixa dose, e melhores cuidados de suporte), mas com o conjunto desses comparadores, agrupados

## Vidaza (azacitidina)

num único grupo designado “regimes de cuidados convencionais”. A CATS notou que a empresa procedeu a uma análise de sub-grupos comparando a azacitidina com cada um dos componentes individuais dos “regimes de cuidados convencionais”, no que diz respeito a sobrevivência global e taxas de resposta global, mas o estudo não tinha poder estatístico para fazer essas comparações. A CATS considera que este facto fragiliza as conclusões do estudo, e dificulta a interpretação dos resultados.

A CATS tomou nota de que a sobrevivência global, não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre o grupo da azacitidina e o grupo dos “regimes de cuidados convencionais”. Na análise ITT, o grupo azacitidina teve uma sobrevivência global mediana de 10,4 meses versus 6,5 meses no grupo “regime de cuidados convencionais”, uma diferença de 3,8 meses (hazard ratio 0,85; IC 95% 0,69 a 1,03;  $p=0,100$ ). A CATS também notou que a comparação da sobrevivência global no grupo da azacitidina e cada um dos componentes individuais ativos incluídos no “regime de cuidados convencionais”, também não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos. A sobrevivência global mediana foi de 11,2 meses (IC95% 8,8 a 13,4) no grupo da azacitidina, e de 6,4 meses (IC95% 4,8 a 9,1) no grupo quimioterapia de baixa dose com citarabina (hazard ratio 0,90; IC95% 0,70 a 1,16;  $p=0,427$ ), e foi de 13,3 meses (IC95% 7,2 a 19,9) no grupo da azacitidina, e de 12,2 meses (IC95% 7,5 a 15,1) no grupo da quimioterapia intensiva (hazard ratio 0,85; IC95% 0,52 a 1,38;  $p=0,503$ ).

Em geral, os eventos adversos hematológicos foram menos frequentes com a azacitidina (neutropenia febril e trombocitopenia), enquanto os eventos adversos não hematológicos ocorreram mais frequentemente com a azacitidina.

A CATS já se pronunciou anteriormente sobre análise de sub-grupos. Na maioria dos ensaios clínicos e revisões sistemáticas, os efeitos de tratamento não são homogêneos em toda a população incluída. As análises de subgrupo permitem avaliar essas diferenças na resposta ao tratamento, de modo a possibilitar uma maior personalização nas decisões em saúde. No entanto, as análises de subgrupos possuem limitações metodológicas importantes e frequentemente não cumprem os critérios metodológicos necessários, levando a resultados falsos. Uma revisão sistemática de Sun et al. avaliou todos os ensaios clínicos aleatorizados e controlados que reportavam análises de subgrupos publicados no ano de 2007. Dos 207 ensaios analisados, 31% (64) utilizavam o efeito de tratamento estatisticamente significativo de um subgrupo para argumentar um efeito positivo no endpoint primário. Destes 64 ensaios, 54 (84%) cumpria 4 ou menos dos 10 critérios de boas práticas sugeridos

pela literatura. Os autores verificaram que em apenas 41% dos ensaios a hipótese tinha sido pré-especificada, e em apenas 6% era indicada corretamente a direção dessa hipótese; em 44% dos ensaios foi testado um número reduzido de hipóteses, em apenas 9% foi realizado um teste de interação estatisticamente significativo e em 5% foi testada a independência das interações encontradas. Os autores concluem que a maioria dos estudos que reporta análises de subgrupos não cumprem as regras de boa prática recomendadas.

Testar um subgrupo quando existe apenas uma 'tendência' de efeito na população total do estudo é má prática e leva a uma inflação significativa do erro tipo I. Quando existe um 'resultado promissor' num subgrupo específico num ensaio globalmente estatisticamente não significativo, o foco deve ser a avaliação da plausibilidade e a tentativa de replicação do resultado noutra estudo (se não houver outros estudos ainda disponíveis).

A CATS fez a verificação dos 11 critérios habitualmente utilizados para avaliar a credibilidade de uma análise de subgrupos, num continuum entre extremamente improvável e altamente plausível, e classificou a credibilidade dos resultados como moderadamente improvável.

A CATS considerou que a heterogeneidade das populações incluídas (elegíveis para quimioterapia intensiva, quimioterapia não intensiva com citarabina em baixa dose, e melhores cuidados de suporte) não parece explicar os resultados globais não favoráveis, uma vez que não se observaram diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência global entre azacitidina e os comparadores ativos. A sobrevivência global mediana foi de 11,2 meses (IC95% 8,8 a 13,4) no grupo da azacitidina, e de 6,4 meses (IC95% 4,8 a 9,1) no grupo quimioterapia de baixa dose com citarabina (hazard ratio 0,90; IC95% 0,70 a 1,16;  $p=0,427$ ), e foi de 13,3 meses (IC95% 7,2 a 19,9) no grupo da azacitidina, e de 12,2 meses (IC95% 7,5 a 15,1) no grupo da quimioterapia intensiva (hazard ratio 0,85; IC95% 0,52 a 1,38;  $p=0,503$ ). Apenas nos doentes elegíveis para melhores cuidados de suporte se observaram diferenças: a sobrevivência global mediana foi de 5,8 meses (IC95% 3,6 a 9,7) no grupo da azacitidina, e de 3,7 meses (IC95% 2,8 a 5,7) no grupo dos melhores cuidados de suporte (hazard ratio 0,60; IC95% 0,38 a 0,95;  $p=0,0288$ ), uma diferença de 2,1 meses. Contudo, a própria empresa reconhece que o estudo não tinha poder estatístico para avaliar diferenças nestes sub-grupos e que os resultados devem ser interpretados com cuidado.

A CATS reconhece a existência de uma necessidade premente de alternativas de tratamento nesta indicação (doentes com 65 anos de idade ou mais que não são elegíveis para TCEH, com LMA com mais de 30% de blastos, e que não são elegíveis para quimioterapia intensiva ou para quimioterapia não intensiva com citarabina em baixa dose), dadas as opções terapêuticas limitadas. A CATS considera que nesta indicação a azacitidina pode ser considerado um medicamento órfão.

A CATS concorda que o facto de muitos dos doentes que não obtiveram resposta à terapêutica convencional receberem azacitidina após terem saído do estudo pode ter influenciado os resultados, favorecendo o grupo controlo. Contudo, a CATS considera que não existem dados suficientes que demonstrem o benefício adicional da azacitidina nas populações com 65 anos de idade ou mais que não são elegíveis para TCEH com LMA com mais de 30% de blastos, e que são elegíveis para quimioterapia intensiva ou para quimioterapia não intensiva com citarabina em baixa dose.

Contudo, e tendo em conta o facto da azacitidina poder ser considerada um medicamento órfão nos doentes que não são elegíveis para quimioterapia intensiva ou para quimioterapia não intensiva com citarabina em baixa dose, a CATS considera que a evidência submetida é suficiente para demonstrar que a azacitidina pode ter benefício adicional nos doentes com 65 anos de idade ou mais que não são elegíveis para TCEH, com LMA com mais de 30% de blastos, e que não são elegíveis para aqueles tratamentos (que são elegíveis apenas para melhores cuidados de suporte).

## 8. Valor terapêutico acrescentado

Concluiu-se assim que não existem dados suficientes que demonstrem o benefício adicional da azacitidina nas populações com 65 anos de idade ou mais que não são elegíveis para TCEH, com LMA com mais de 30% de blastos, e que são elegíveis para quimioterapia intensiva ou para quimioterapia não intensiva com citarabina em baixa dose.

Considerou-se ainda que existe sugestão de que a azacitidina pode ter benefício adicional nos doentes com 65 anos de idade ou mais, que não são elegíveis para TCEH com LMA com mais de 30% de blastos, e que não são elegíveis para aqueles tratamentos (que são elegíveis apenas para melhores cuidados de suporte).

## 9. Avaliação económica

No âmbito da avaliação económica, não foi verificado os pressupostos legais de acordo com o referido na alínea b) n.º 3 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 01 de junho.

## 10. Conclusões

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, o medicamento Vidaza (DCI: Azacitidina), foi sugestivo de benefício adicional face ao regime de cuidados convencionais na subpopulação de doentes com 65 anos de idade ou mais que não são elegíveis para TCEH, com LMA com mais de 30% de blastos, e que não são elegíveis para quimioterapia intensiva ou para quimioterapia não intensiva com citarabina em baixa dose (que são elegíveis apenas para melhores cuidados de suporte) mas não demonstrou vantagem económica.

Deste modo, por força do disposto no artigo 25.º, n.º 11 e 12, e 26.º, n.º 2 do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, este medicamento não pode ser adquirido pelos hospitais do SNS, constituindo a decisão fundamento para a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no incumprimento dos critérios definidos no n.º 3 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual, foi comunicada ao requerente, às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e Administrações Regionais da Saúde, ao abrigo do disposto nos números 1 e 3 do artigo 14.º da Portaria 195-A/2015 de 30 de junho, com as alterações introduzidas pela Portaria, n.º 270/2017, de 12 de setembro.

## 11. Referências bibliográficas

Dombret H 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: 291-299

Kantarjian HM et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2670-2677  
Kadia TM et al. Decitabine improves outcomes in older patients with acute myeloid leukemia and higher blast counts. *Am J Hematol* 2015; 90: E139-E141

Metodologia de Avaliação Farmacoterapêutica. CATS de Avaliação de Tecnologias de Saúde. Infarmed IP. Acessível em:

<http://www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/Methodologia+CATS/77f97467-01a9-4a82-8012-d6a608f420e1>