

Nota Técnica 90858

Data de conclusão: 18/08/2022 18:30:50

Paciente

Idade: 76 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 90858

CID: D46.9 - Síndrome mielodisplásica, não especificada

Diagnóstico: Síndrome mielodisplásica, não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, biópsia de medula óssea

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DECITABINA

Via de administração: IV

Posologia: decitabina 50mg 10ml ampola uso contínuo. aplicar 43,4 mg IV por 5 dias a cada 28 dias

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DECITABINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: está disponível o uso de quimioterapia citotóxica combinada de alta intensidade, quimioterápicos em baixas doses e transplante alogênico de medula óssea.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DECITABINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 3.396,16

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DECITABINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DECITABINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A decitabina é um agente hipometilante, uma vez incorporado ao DNA ele inibe a atividade das metiltransferases, com consequente hipometilação do DNA (e ativação destes genes) que desencadeiam morte celular (3). O efeito adverso de maior preocupação é a mielossupressão prolongada associada a neutropenia, infecções oportunistas (em especial por fungos) e necessidade de transfusões de hemácias e plaquetas (3).

Estudo de fase III avaliou o uso de decitabina na dose de 15 mg/m² por a cada 8 horas por 3 dias a cada 6 semanas entre pacientes adultos com diagnóstico de SMD e IPSS de pelo menos 0,5; neste estudo pacientes com contagem de blastos em medula óssea maior do que 30% foram excluídos (4). Cento e setenta foram randomizados a receber terapia de suporte ou decitabina em associação à terapia de suporte, o desfecho primário foi resposta geral e tempo para progressão para LMA ou óbito, qualidade de vida dos participantes foi avaliada através da escala EORTC (4). Neste estudo, o grupo intervenção apresentou benefício em resposta geral (17% vs. 0%, P<0,001), no desfecho composto de resposta geral + melhora hematológica (i.e. melhora de contagens ao hemograma associada a independência transfusional) (30% vs. 7%, P<0,001). Considerando o desfecho tempo para progressão ou óbito a diferença encontrada (12,1 vs. 7,8 meses, P=0,16) não foi considerada estatisticamente significativa (4), em uma análises post-hoc adicionais houve benefício para pacientes com IPSS de risco intermediário-2/alto risco. Este estudo reporta melhora de qualidade de vida 'estatisticamente significativa', todavia não informa em seu texto se a diferença observada é relevante do ponto de vista clínico.

Em outro estudo semelhante conduzido pelo mesmo grupo de pesquisadores, pacientes adultos com SMD de risco intermediário a alto e sem disfunções orgânicas receberam diferentes esquemas de decitabina de maneira randomizada (5). Os grupos do estudo eram 20 mg/m² por 5 dias por via endovenosa (n = 65), 20 mg/m² por 5 dias por via subcutânea (n = 14) e 10 mg/m² por 10 dias (n = 17) em ciclos de 4 semanas de duração. Dos 95 pacientes incluídos, 34% atingiram resposta completa neste estudo, durante o acompanhamento do estudo, ocorreram 110 hospitalizações entre 622 ciclos de decitabina (18%), infecções fúngicas ocorreram em menos de 1% dos casos e pneumonias ocorreram em 3,5% dos ciclos. A sobrevida estimada em 18 meses desta coorte foi 56% e a sobrevida livre de progressão para LMA em 18 meses foi 51%, sendo que neste período 27% dos pacientes apresentaram progressão clonal (5).

Outro estudo de fase III comparou decitabina na dose de 15 mg/m² a cada 8 horas por 3 dias a cada 6 semanas associado a terapia de suporte com terapia de suporte apenas (6). Este estudo incluiu apenas pacientes com SMD de risco intermediário a alto, ECOG 0 a 2 e pacientes não candidatos a terapias intensivas eram excluídos. O desfecho primário foi sobrevida geral e sobrevida livre de progressão para LMA foi o desfecho secundário, qualidade de vida foi avaliada também através da escala EORTC C30. Em sua maioria o estudo incluiu pacientes de risco intermediário-2 ou alto risco, a sobrevida mediana foi de 10,1 meses no grupo intervenção versus 8,5 meses no grupo controle (HR 0,88; IC95% 0,66 a 1,17; P=0,38), a incidência cumulativa de LMA em 2 anos de seguimento, no entanto, foi menor no grupo

decitabina 30% vs. 43%, $P=0,036$. O desfecho qualidade de vida foi pobremente reportado uma vez que a adesão dos pacientes ao preenchimento dos questionários de pesquisa foi baixa (~60%) (6).

Estudo chinês comparou entre pacientes adultos com SMD escore IPSS > 0,5 dois esquemas de decitabina (15 mg/m² a cada 8 horas por 3 dias a cada 6 semanas ou 20 mg/m² uma vez ao dia por 5 dias a cada 4 semanas) (7). Neste estudo 34 pacientes receberam o esquema de 3 dias (DAC-3) enquanto que 98 receberam o esquema de 5 dias (DAC-5). As taxas de resposta geral foram semelhantes entre os dois esquemas DAC-3 29,4% (IC95% 15,1 a 47,5%) vs. DAC-5 25,5% (IC95% 17,2 a 35,3%), da mesma forma isso ocorreu para o desfecho melhora hematológica (38,2% vs 38,1%). A taxa de sobrevida em 18 meses foi semelhante sob o ponto de vista estatístico DAC-3 69,3% (IC95% 57,5 a 87,2%) vs DAC-5 53,7 (IC95% 43,1 a 63,2%) (7).

Por fim, estudo de fase II comparou azacitidina 75 mg/m² por 3 dias a cada 4 semanas (outro hipometilante, não disponível no SUS) com decitabina 20 mg/m² uma vez ao dia por 3 dias a cada 4 semanas (8). Pacientes com SMD de risco baixo ou intermediário-1 foram incluídos, era necessário ECOG 0-2, pacientes que receberam tratamento prévio eram excluídos, assim como pacientes gestantes. Setenta e três pacientes receberam decitabina enquanto 40 receberam azacitidina, 32% pacientes ficaram independentes de transfusão no grupo decitabina enquanto 16% entre pacientes que receberam azacitidina, a sobrevida livre de evento (i.e. óbito ou progressão clonal) em 18 meses foi 20 meses no grupo decitabina e 13 meses no grupo azacitidina. A sobrevida geral em 1 ano foi de 87% e 83%, diferença não significativa ($P=0,97$) (8).

A partir da prescrição médica fornecida e após consulta à tabela CMED atualizada em junho de 2022 elaborou-se a tabela acima, que estima o custo de 6 ciclos de tratamento com decitabina. Não foram encontrados estudos de custo efetividade para o uso de decitabina em realidade brasileira. Tanto o National Institute of Health and Care Excellence (NICE) (9) e o Scottish Medical Consortium (SMC) (10) não incorporaram a tecnologia no tratamento de Leucemia Mieloide Aguda, uma vez que não ocorreu submissão de evidência pelo fabricante do fármaco. Análise de custo efetividade pertinente a decitabina a comparou com uso de outro hipometilante, a azacitidina, em situação análoga, pacientes com Síndrome Mielodisplásica de Alto Risco. Neste estudo a azacitidina apresentou benefício com um incremento de 0,22 anos de vida ganho e 0,17 anos de vida ganho ajustados para qualidade, QALY (11), de maneira que a azacitidina foi a intervenção dominante neste cenário.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora hematológica, melhora das taxas de resposta completa, redução das taxas de progressão para leucemia mieloide aguda; incerto para o desfecho sobrevida geral, quando comparado com terapia de suporte.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: DECITABINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O caso em tela trata-se de Síndrome Mielodisplásica de 'alto grau', jargão comum para se referir a casos considerados de alto risco para progressão ou óbito. O uso de

decitabina para SMD resulta em melhor controle da doença, com melhora demanda de transfusão e redução de progressão clonal, porém restam dúvidas a respeito do seu benefício em sobrevida geral quando comparado com terapia de suporte apenas. Ademais trata-se de intervenção de alto custo, com elevado impacto mesmo que em decisão individual.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. [Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 1o de outubro de 2020;383\(14\):1358–74.](#)
2. [Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. novembro de 2020;95\(11\):1399–420.](#)
3. [Decitabine: Drug information - UpToDate \[Internet\]. \[citado 28 de abril de 2022\]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/decitabine-drug-information>](#)
4. [Kantarjian H, Issa JPJ, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. Cancer. 15 de abril de 2006;106\(8\):1794–803.](#)
5. [Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, Huang X, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 1o de janeiro de 2007;109\(1\):52–7.](#)
6. [Lübbert M, Suciú S, Baila L, Rüter BH, Platzbecker U, Giagounidis A, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome \(MDS\) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de maio de 2011;29\(15\):1987–96.](#)
7. [Wu D, Du X, Jin J, Xiao Z, Shen Z, Shao Z, et al. Decitabine for Treatment of Myelodysplastic Syndromes in Chinese Patients: An Open-Label, Phase-3b Study. Adv Ther. novembro de 2015;32\(11\):1140–59.](#)
8. [Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, Huang X, Bueso-Ramos C, Qiao W, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. Blood. 28 de setembro de 2017;130\(13\):1514–22.](#)
9. [Advice I Decitabine for the treatment of acute myeloid leukaemia \(terminated appraisal\) | Guidance | NICE \[Internet\]. NICE; \[citado 28 de abril de 2022\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta270/chapter/Advice>](#)
10. [decitabine \(Dacogen\) \[Internet\]. Scottish Medicines Consortium. \[citado 28 de abril de 2022\]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/decitabine-dacogen-nonsubmission-84612/>](#)
11. [Gidwani R, Khan ZM, Fenaux P, Beach CL, Pashos CL. A cost-effectiveness analysis of using azacitidine vs. decitabine in treating patients with myelodysplastic syndromes. J Med Econ. 2012;15\(1\):145–54.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A partir de laudo médico sucinto (vide Evento 1, ATESTMED4, Página 2) é informado que a parte autora é portadora de Síndrome Mielodisplásica e apresenta anemia. Pleiteia para o tratamento da presente condição o medicamento decitabina.

Síndrome mielodisplásica refere-se a um conjunto de neoplasias hematológicas caracterizadas pela proliferação anômala de células precursoras do sangue causadas por alterações citogenéticas recorrentes que provocam citopenias (ou seja, anemia, trombocitopenia e/ou neutropenia em graus variados), alterações morfológicas nas células do sangue (displasia). Essa doença é caracterizada pelo risco de transformação em leucemia mieloide aguda, também chamada de evolução clonal. Acomete preferencialmente homens, com uma incidência anual estimada entre 4 a 5 casos por 100.000 habitantes. A idade é um fator de risco importante e a incidência anual pode chegar a mais de 50 casos por 100.000 habitantes entre aqueles com mais de 80 anos e mediana de idade ao diagnóstico de 70 anos [\(1\)](#).

O diagnóstico é estabelecido por meio de avaliação clínica de paciente com citopenia inexplicada e exames complementares como hemograma, biópsia de medula óssea, mielograma e cariótipo [\(1,2\)](#). O prognóstico desses pacientes é muito variado, sendo a classificação de risco definida pela chance de evolução clonal e óbito. Existem diversos instrumentos para estimar o prognóstico desses pacientes e o mais utilizado é o International Prognostic Scoring System Revised (IPSS-R), que leva em conta a intensidade das citopenias, a porcentagem de blastos na medula óssea e as alterações citogenéticas [\(1,2\)](#), e sendo a sobrevida mediana estimada de 8,8 anos, 5,3 anos, 3 anos, 1,6 anos e 0,8 anos para os estratos de muito baixo risco, baixo risco, risco intermediário, alto risco e muito alto risco respectivamente [\(1\)](#).

O tratamento atual das SMD de baixo risco, IPSS-R < 3,5, consiste em seguimento vigilante, transfusões, terapia de quelação de ferro, agentes estimulantes da eritropoiese e imunossupressão, esta última em situações bastante específicas [\(2\)](#). Entre pacientes com doença de alto risco, IPSS-R > 3,5, o tratamento pode consistir no uso de hipometilantes (como a azacitidina e a decitabina) ou terapia de indução (combinação de daunorrubicina e arabinosídeo-C) seguido de transplante alogênico de medula óssea para pacientes candidatos [\(2\)](#).