



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: AZACITIDINUM

INDICAȚIA: tratament de întreținere la pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare incompletă a trombocitelor (RCi) în urma terapiei de inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze

Data depunerii dosarului

13.12.2022

Numărul dosarului

18227

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Azacitidinum

1.2. DC: Onureg 200 mg comprimate filmate, Onureg 300 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01BC07

1.4. Data eliberării APP: 17 iunie 2021

1.5. Deținătorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda

1.6. Tip DCI: cunoscută cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimate filmate	
Concentrația	200 mg	300 mg
Calea de administrare	administrare orală	
Mărimea ambalajului	Cutie cu blister (OPA/PVC/Al) x 7 comprimate filmate	Cutie cu blister (OPA/PVC/Al) x 7 comprimate filmate

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022:

Denumire Comercială	Onureg 200 mg comprimate filmate	Onureg 300 mg comprimate filmate
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	34.356,40	34.356,40
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	4908,06	4908,06

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicații terapeutice

Onureg este indicat ca tratament de întreținere la pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare incompletă a trombocitelor (RCi) în urma terapiei de inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Onureg trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapice. Pacienților trebuie să li se administreze un tratament antiemetic cu 30 minute înaintea fiecărei doze de Onureg în timpul primelor 2 cicluri de tratament. Tratamentul profilactic antiemetic poate fi omis după 2 cicluri, dacă nu au apărut greața sau vărsăturile.



Doze

Doza recomandată este de 300 mg azacitidină, administrată pe cale orală, o dată pe zi. Fiecare ciclu repetat constă într-o perioadă de tratament de 14 zile urmată de o perioadă fără tratament de 14 zile (ciclu de tratament de 28 zile). Tratamentul cu Onureg trebuie continuat până când procentul de blaști atinge cel mult 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă sau până la apariția toxicității inacceptabile (vezi recomandările privind modificarea schemei de dozare în cazul recidivei bolii).

Onureg nu trebuie utilizat în mod interschimbabil cu azacitidina injectabilă din cauza diferențelor de expunere, dozare și a schemei de tratament. Se recomandă ca profesioniștii din domeniul sănătății să verifice denumirea, doza și calea de administrare a medicamentului.

Analize de laborator

Hemoleucograma completă trebuie efectuată înaintea inițierii tratamentului. Se recomandă de asemenea monitorizarea hemoleucogramei complete o dată la două săptămâni în primele 2 cicluri (56 zile), o dată la două săptămâni în următoarele 2 cicluri după ajustarea dozei și ulterior în fiecare lună, înaintea începerii următoarelor cicluri de tratament.

Modificarea schemei de dozare în cazul recidivei LMA

În cazul recidivei bolii, unde procentul de blaști atinge 5% până la 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă, împreună cu o evaluare clinică, trebuie luată în considerare prelungirea schemei de dozare de la 14 la 21 zile de cicluri repetate de 28 zile. Durata administrării nu trebuie să depășească 21 zile în timpul oricărei perioade de 28 zile. Tratamentul cu Onureg trebuie întrerupt dacă procentul de blaști depășește 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă, sau dacă medicul consideră că este necesar.

Ajustarea dozelor în caz de reacții adverse

În caz de reacții adverse hematologice și non-hematologice, se recomandă modificarea dozelor în funcție de observațiile clinice și de laborator (vezi Tabelul 1).

Doze omise sau întârziate

Dacă se omite o doză de Onureg sau aceasta nu este luată la ora obișnuită, doza trebuie luată cât mai curând posibil în aceeași zi. Următoarea doză programată trebuie luată apoi la ora obișnuită în ziua următoare. Nu trebuie luate două doze în aceeași zi. Dacă apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie luată o doză suplimentară în aceeași zi. Se revine apoi la ora obișnuită de administrare a dozei în ziua următoare.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

Insuficiență renală

Onureg poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă fără ajustarea dozei inițiale.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală (BT) ≤ limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartat aminotransferază (AST) > LSVN sau BT 1 până la 1,5 x LSVN și orice valoare a AST) Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (BT > 1,5 până la 3 x LSVN) și severă (BT > 3 x LSVN) trebuie monitorizați mai frecvent pentru observarea reacțiilor adverse, fiind necesare ajustări corespunzătoare ale dozei (vezi Tabelul 1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Onureg la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Tabelul 1: Ajustarea dozelor în caz de reacții adverse hematologice și non-hematologice

Criterii*	Măsuri recomandate
Neutropenie de gradul 4 sau Neutropenie febrilă de gradul 3	<p><u>Prima apariție</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe tratamentul cu Onureg. Se reia ciclul de tratament la aceeași doză odată ce numărul neutrofilelor revine la cel mult Gradul 2. Se utilizează tratamente de susținere precum factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF), conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4). <p><u>Apariția în cadrul a 2 cicluri consecutive</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe tratamentul cu Onureg. Se reia ciclul de tratament cu doză redusă de 200 mg după ce numărul neutrofilelor revine la cel mult Gradul 2. Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile. Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei și a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul cu Onureg. Se utilizează tratamente de susținere precum G-CSF, conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).
Trombocitopenie de gradul 4 sau trombocitopenie de gradul 3 cu hemoragie	<p><u>Prima apariție</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe tratamentul cu Onureg. Se reia ciclul de tratament la aceeași doză odată ce numărul trombocitelor revine la cel mult Gradul 2.

Criterii*	Măsuri recomandate
	<p><u>Apariția în cadrul a 2 cicluri consecutive</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe tratamentul cu Onureg. Se reia ciclul de tratament cu doză redusă de 200 mg după ce numărul trombocitelor revine la cel mult Gradul 2. Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile. Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei și a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul cu Onureg.
Gradul 3 și peste cu greață, vărsături sau diaree	<ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe tratamentul cu Onureg. Se reia ciclul de tratament la aceeași doză odată ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1. Se utilizează tratamente de susținere precum terapia antiemetică și se tratează diareea la debutul simptomelor (vezi pct. 4.4.) În cazul reapariției evenimentului, se întrerupe doza până ce acesta se remite la cel mult Gradul 1 și se reduce doza la 200 mg. Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile. Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei și a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul cu Onureg.
Alte evenimente non-hematologice de Gradul 3 sau mai mare	<ul style="list-style-type: none"> Se întrerupe Onureg și se acordă asistență medicală conform recomandărilor locale. Se reia ciclul de tratament la aceeași doză odată ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1. În cazul reapariției toxicității, se întrerupe tratamentul cu Onureg până ce aceasta se remite la cel mult Gradul 1 și se reduce doza la 200 mg. Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile. Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei și a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul cu Onureg.

* Gradul 1 este ușor, Gradul 2 este moderat, Gradul 3 este sever, Gradul 4 pune viața în pericol. Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer versiunea 4.3 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE v4.3*).



Mod de administrare

Onureg se administrează pe cale orală. Onureg poate fi utilizat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Acestea nu trebuie rupte, zdrobite, dizolvate sau mestecate.

Precizare DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, S.C. Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Azacitidinum și DC Onureg 200 mg comprimate filmate și Onureg 300 mg comprimate filmate pentru indicația „*tratament de întreținere la pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare incompletă a trombocitelor (RCi) în urma terapiei de inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

N.B.:

Deoarece, pe parcursul evaluării s-a constatat o eroare de traducere a indicației RCP-ului în limba română („remisiune completă cu recuperare incompletă a **trombocitelor**”), față de indicația autorizată în limba engleză (“complete remission with incomplete **blood count** recovery”), DETM a sesizat Departamentul responsabil din cadrul ANMDMR, fiind transmisă în data de 10.05.2023, către Agenția Europeană pentru Medicamente, o solicitare de corectare a RCP-ului în limba română, astfel că indicația actualizată va cuprinde sintagma: “remisiune completă cu recuperare incompletă a **numărului celulelor sanguine**”.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 10 Ianuarie 2022, a acordat un **beneficiu terapeutic important** medicamentului cu DC Onureg (azacitidina) pentru indicația de la punctul 1.9. Opinia Comisiei este favorabilă rambursării în *tratamentul de întreținere la pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută care au obținut remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperarea incompletă a hemogramei (RCi) după terapie de*



inducție cu sau fără tratament de consolidare și care nu sunt candidați pentru un transplant de celule stem hematopoietice (inclusiv pacienții care aleg să nu îl primească).

Comitetul consideră că ONUREG (azacitidină) în tratamentul de întreținere oferă o îmbunătățire moderată a beneficiului real (ASMR III) în comparație cu abținerea terapeutică cu monitorizare, la pacienții adulți cu LMA în RC sau RCi după terapie intensivă și care nu sunt candidați pentru transplant de celule stem hematopoietice.

Pentru întreaga indicație a autorizației de punere pe piață, comparatorul relevant clinic pentru ONUREG (azacitidina) este supravegherea medicală. În sfera restrânsă a indicației autorizației de punere pe piață pentru ONUREG (azacitidină) și anume la pacienții în remisiune completă cu o mutație a genei FLT3 la diagnostic și cu condiția să fi primit anterior chimioterapie standard de inducție și consolidare în asociere cu RYDAPT (midostaurina), RYDAPT (midostaurina) este un comparator relevant din punct de vedere clinic al ONUREG (azacitidina).

Locul în strategia terapeutică:

Pentru pacienții care au obținut RC/RCi și nu sunt eligibili pentru TCSH, poate fi luat în considerare tratamentul de întreținere. Această abordare urmărește să întârzie recăderea și să prelungească durata remisiunii și a supraviețuirii, în special la pacienții cu risc mediu sau ridicat.

Midostaurina (RYDAPT) este indicată în tratamentul LMA cu indicație limitată la pacienții cu o mutație a genei FLT3 în combinație cu chimioterapie standard de inducție și chimioterapie de consolidare urmate de tratament de întreținere cu RYDAPT (midostaurină) ca monoterapie în absența TCSH. Această mutație FLT3 afectează aproximativ 30% din cazurile de LMA.

Strategia actuală în tratamentul de întreținere al LMA constă în monitorizare clinică și biologică.

Locul medicamentului:

ONUREG (azacitidina) este un tratament de întreținere pentru LMA la pacienții adulți care au obținut remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperarea incompletă a hemogramei (RCi) după terapia de inducție cu sau fără consolidare a tratamentului și care nu sunt candidați pentru transplant de celule stem hematopoietice. Superioritatea sa a fost stabilită față de placebo în ceea ce privește supraviețuirea generală și supraviețuirea fără recidivă pe o perioadă de urmărire mediană de 41,2 luni.

NICE

Pe site-ul NICE a fost publicat la data de 05 Octombrie 2022 raportul de evaluare nr. TA827, al medicamentului Onureg (azacitidina) cu indicația precizată la punctul 1.9. Conform acestuia, Azacitidina (Onureg) orală **este recomandată**, în cadrul autorizației sale de punere pe piață, ca o opțiune pentru tratamentul de întreținere pentru leucemia mieloidă acută (LMA) la adulții care:



- sunt în remisiune completă sau în remisiune completă cu recuperare incompletă a hemoleucogramei, după terapia de inducție cu sau fără tratament de consolidare și

- nu pot beneficia sau nu doresc un transplant de celule stem hematopoietice.

Se recomandă numai dacă compania furnizează azacitidina orală conform aranjamentului comercial.

Argumentele Comitetului care au stat la baza acestor recomandări:

Nu există opțiuni standard de tratament de întreținere pentru majoritatea persoanelor cu LMA care nu pot beneficia sau nu doresc un transplant de celule stem hematopoietice. Unii oameni cu LMA cu mutație FLT3 pozitivă pot primi tratament de întreținere țintit cu midostaurină. Prin urmare, azacitidina pe cale orală ar fi probabil cea mai benefică pentru persoanele a căror LMA nu prezintă o mutație FLT3. Dovezile din studiile clinice arată că dacă oamenii iau azacitidina orală vor avea mai mult timp înainte ca boala lor să recidiveze și trăiesc mai mult decât dacă ar lua placebo. Azacitidina orală îndeplinește criteriile NICE pentru a fi considerată un tratament care prelungește viața la sfârșitul vieții. Cele mai probabile estimări ale eficienței costurilor pentru azacitidina orală se încadrează în ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS pentru tratamentul pacienților aflați la sfârșitul vieții.

Criteriul speranței de viață reduse

Compania a confirmat că nu au fost disponibile estimările medii de la studiul QUAZAR, dar supraviețuirea generală mediană pentru pacienții care au primit placebo a fost de 14,8 luni (populația ITT). Cazul de bază inițial al companiei pentru populația ITT (intenție de tratament) a estimat o supraviețuire generală medie de 33,6 luni pentru pacienții cu tratament de susținere. Modelul de bază revizuit al companiei pentru subgrupul de pacienți din UE a estimat o supraviețuire generală medie de 31,5 luni pentru pacienții cu tratament de susținere (supraviețuirea generală mediană de la QUAZAR pentru subgrupul UE a fost mai mică de 24 de luni, dar cifra exactă este confidențială). Comitetul a recunoscut că utilizarea modelelor de extrapolare pentru a estima valorile medii implică ipoteze și incertitudine. Cu toate acestea, a remarcat că estimările medii au fost mai mari de 24 de luni și că analizele cost-eficacitate se bazează pe estimările medii ale supraviețuirii.

Comitetul a reamintit că, în timp ce prognosticul pe termen scurt pentru majoritatea oamenilor ar fi scăzut, un procent de pacienți (aproximativ 20%) s-ar vindeca și prin urmare, ar fi de așteptat să trăiască peste 2 ani. Inițial, a considerat că nu a fost îndeplinit criteriul speranței de viață scurte. Comitetul a luat în considerare comentariile primite ca răspuns la consultarea companiei, a unui expert clinic și a unui grup de pacienți care au reiterat ferm că speranța de viață pentru majoritatea oamenilor din această populație este mai mică de 24 de luni. Comitetul a considerat că cea mai bună estimare a speranței de viață provine din supraviețuirea medie pentru populația relevantă de pacienți, pe baza modelului prezentat de companie. Cu toate acestea, în urma consultării a acceptat un comentariu conform căruia ghidul de metode NICE nu precizează în mod specific cum ar trebui evaluat acest criteriu.



Comitetul a concluzionat că, deși există metode diferite de a estima speranța de viață, este probabil ca populația luată în considerare pentru tratamentul cu azacitidină orală să trăiască în medie mai puțin de 24 de luni. Prin urmare, a acceptat că a fost îndeplinit criteriul speranței de viață scurte și a concluzionat că azacitidina orală îndeplinește criteriile pentru a fi considerată un tratament care prelungește viața pacienților aflați la sfârșitul vieții.

IQWIG/G-BA

Medicamentul cu DCI Azacitidinum nu a fost evaluat de către autoritățile de reglementare germane, IQWIG și respectiv, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), pentru indicația de la punctul 1.9.

Precizare DETM

Compania a solicitat acordarea celor 15 puncte conform notei nr. 1 din tabelul 7 la ordin, totuși autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă în data de 17 iunie 2021, ulterior intrării în vigoare a legii AMNOG, astfel că medicamentul evaluat nu corespunde criteriilor menționate.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Azacitidinum și DC Onureg 200 mg comprimate filmate și Onureg 300 mg comprimate filmate este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **10 state** membre ale Uniunii Europene (Austria, Cipru, Cehia, Franța, Germania, Grecia, Olanda, Polonia, Spania) și Marea Britanie.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

I. GHIDUL ELN (EUROPEAN LEUKEMIANET) DE DIAGNOSTIC ȘI GESTIONARE A LEUCEMIEI MIELOIDE ACUTE LA ADULȚI (2022)

Clasificare generală

Consensul Internațional de Clasificare a LMA, care a actualizat ediția a patra a clasificării LMA a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), a introdus modificări în pragurile de blaști și noi entități genetice pentru a defini LMA, extinzând și mai mult spectrul clasificării identificate prin citogenetică și profile ale mutațiilor.

Toate anomaliile genetice recurente care definesc subtipuri specifice de LMA, cu excepția LMA cu t(9;22)(q34.1;q11.2)/ BCR :: ABL1 , sunt acum considerate a stabili un diagnostic de LMA dacă există $\geq 10\%$ blaști în

măduva osoasă sau în sânge. Comportamentul clinic al neoplasmelor mieloidă cu aceste rearanjamente reflectă anomalia genetică specifică, chiar și pentru cazurile care prezintă mai puțin de 20% blaști.

Criterii de răspuns

RC (remisiune completă): blaști medulari < 5%, absența blaștilor circulanți, absența bolii extramedulare, neutrofile $\geq 1.0 \times 10^9/L$ (1,000/ μ L), trombocite $\geq 100 \times 10^9/L$ (100 000 μ L)

RCi (remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă): toate criteriile de la RC cu excepția neutropeniei reziduale < $1.0 \times 10^9/L$ (1,000/ μ L) sau a trombocitopeniei < $100 \times 10^9/L$ (100 000/ μ L)

RC_h (remisiune completă cu recuperare hematologică parțială): toate criteriile de la RC cu excepția neutrofile $\geq 0.5 \times 10^9/L$ (500/ μ L) și trombocite $\geq 50 \times 10^9/L$ (50 000 μ L)

Eșecul tratamentului

Boala recidivată este definită ca $\geq 5\%$ blaști leucemici în măduva osoasă, reapariția blaștilor leucemici în sângele periferic (SP) în cel puțin 2 probe de SP la cel puțin 1 săptămână distanță sau dezvoltarea unei noi boli extramedulare.

Boala refractară

Dacă un răspuns specificat nu a fost atins până la un punct de reper definit (de exemplu eșecul de a obține răspuns după 2 cicluri de chimioterapie intensivă sau după un punct de reper predeterminat, la 180 de zile după începerea terapiei mai puțin intense), pacientul va fi desemnat ca având boală refractară.

Terapia pentru LMA

Scopul tratamentului este controlul și ori de câte ori este posibil, eradicarea bolii. Acest rezultat este realizat în mod ideal prin inducerea unei RC cu terapia inițială, urmată de eforturi de consolidare și/sau de întreținere pentru a profunziona remisiunea și a maximiza durata răspunsului. Rezultatele analizelor genetice ar trebui să fie disponibile cât mai repede posibil, de preferință în 3 până la 5 zile, pentru a identifica ținte acționabile terapeutic. Se recomandă o scurtă întârziere în începerea tratamentului pentru a stabili pacienții și a identifica cea mai bună opțiune de tratament pentru a optimiza rezultatul clinic. Dacă este prezentă hiperleucocitoza, se recomandă citoreducerea imediată. Dacă un pacient nu poate tolera o opțiune activă de tratament intensiv sau neintensiv, scopul terapiei este de a optimiza calitatea vieții și de a scădea incidența complicațiilor cu transfuziile legate de citopenie și alte măsuri de îngrijire de susținere și implicarea timpurie a serviciilor de îngrijire paliative, după caz.

Supraviețuirea pacienților cu LMA ca urmare a terapierilor anterioare, rămâne în general slabă, ceea ce se datorează în principal frecvenței înalte a caracteristicilor (cito)genetice adverse, dar și sechelelor terapiei anterioare și uneori bolii primare persistente. În general, pacienții trebuie gestionați după aceleași principii terapeutice generale, în funcție de faptul dacă sunt candidați pentru terapie intensivă sau neintensivă și TCSH alogen.



Pacienții considerați apti pentru terapie intensivă

Terapia de inducție

Antraciclinele și citarabina rămân baza chimioterapiei intensive. Opțiunile alternative sunt fludarabină, citarabină, factor de stimulare a coloniilor de granulocite și idarubicina (FLAG-IDA) și scheme de citarabină pe bază de mitoxantronă. Încorporarea inhibitorului kinazei *midostaurina* în terapia de primă linie pentru pacienții cu LMA cu mutația FLT3 a devenit un standard. Midostaurina a îmbunătățit SG la 4 ani cu 7,1%, de la 44,3 la 51,4% când a fost utilizat ca adjuvant la inducerea daunorubicinei-citarabină și consolidarea citarabinei în doze mari la pacienții cu vârsta cuprinsă între 18 și 59 de ani. Deși tratamentul din studiu a inclus întreținerea cu un singur agent pentru 12 cicluri lunare, valoarea adăugării terapiei de întreținere rămâne incertă. Într-un studiu prospectiv nerandomizat, midostaurina a arătat, de asemenea, un efect benefic la pacienții cu vârsta de până la 70 de ani, în comparație cu un grup de control istoric. Inhibitorii FLT3 mai noi și potențial mai puternici sunt în prezent în curs de evaluare randomizată ca alternative terapeutice la midostaurină.

Gemtuzumab-ozogamicin (GO) este un anticorp umanizat anti-CD33 IgG4 legat chimic de un compus citotoxic pe bază de calicheamicină. Având un istoric de aprobare inițială de către FDA, urmată de retragere, bazată pe un beneficiu clinic îndoielnic, un studiu randomizat ulterior a demonstrat un avantaj SFE (supraviețuire fără evenimente) în rândul pacienților cu vârsta între 50 și 70 de ani cu LMA de novo, beneficiul fiind limitat la boala cu risc citogenetic favorabil sau intermediar. Deși alte 4 studii randomizate deschise, nu au reușit să demonstreze o supraviețuire îmbunătățită pentru GO adăugată la terapia de primă linie în LMA, o meta-analiză a tuturor celor 5 studii a indicat un beneficiu, în special la pacienții cu LMA-CBF. GO dozat la 3 mg/m² (limitat la 5 mg) Zilele 1, 4 și 7 de inducție și ziua 1 de consolidare au fost aprobate pentru pacienții cu LMA pozitivă pentru antigenul CD33 netratate anterior în combinație cu daunorubicină și citarabină, dar o singură doză de GO administrată în ziua 1 de inducție poate fi eficientă.

Terapia de consolidare

După atingerea RC (sau RCh/RCi), pacienții sunt consolidați în mod ideal cu scheme care includ citarabină în doză intermediară. Administrarea consecutivă în zilele 1 până la 3, mai degrabă decât în zilele alternative (zilele 1, 3 și 5) poate grăbi recuperarea hemoleucogramei. Deși citarabina în doze mari (3000 mg/m²) este încă utilizată în unele centre, toxicitatea sa mai mare și eșecul de a îmbunătăți supraviețuirea pledează împotriva utilizării sale în continuare.

Pentru pacienții cu un risc estimat de recidivă care depășește 35% până la 40%, consolidarea TCSH alogenic rămâne opțiunea preferată postremisiune. TCSH autolog, deși nu este utilizat pe scară largă, oferă o opțiune alternativă postremisiune pentru pacienții cu boală cu risc favorabil sau intermediar cu un răspuns adecvat, boală măsurabilă reziduală (BMR)sau pentru care TCSH alogen nu este disponibil.



Terapie de întreținere

Nu există o definiție general acceptată a „terapii de întreținere”. În majoritatea studiilor anterioare, terapia de întreținere a fost administrată pentru o perioadă definită de timp la pacienții care au obținut remisiunea după chimioterapie intensivă. FDA definește terapia de întreținere pentru LMA ca un curs de tratament prelungit, dar limitat în timp, care este de obicei mai puțin toxic, administrat după atingerea RC cu scopul de a reduce riscul de recidivă. Astfel, un studiu conceput pentru a demonstra eficacitatea terapiei de întreținere ar trebui să includă un tratament de inducție și consolidare specificat, urmat de randomizare la o durată predefinită a tratamentului.

Obiectivul principal al terapiei de întreținere este de a oferi o terapie minim toxică capabilă să reducă riscul de recidivă leucemică. Într-un studiu randomizat la pacienți vârstnici nou diagnosticați în prima remisiune după 2 cicluri de inducție intensivă, terapia de întreținere cu azacitidină administrată subcutanat timp de până la 12 cicluri, a îmbunătățit supraviețuirea fără boală în comparație cu absența terapiei de întreținere. O formă orală de azacitidină, CC-486, administrată timp de 14 zile în cicluri de 28 de zile ca terapie continuă postremisiune, a demonstrat ulterior într-un studiu randomizat controlat cu placebo, reducerea riscului de recădere și a îmbunătățirea SG mediane (de la 14,8 la 24,7 luni) în rândul pacienților ≥ 55 de ani care nu sunt considerați candidați pentru TCSH alogenic. Azacitidina orală a prelungit SG, independent de statutul BMR, așa cum a fost evaluat de citometria în flux (47% dintre pacienți au fost BMR pozitivi și 53% au fost BMR negativi la intrarea în studiu). Azacitidina orală este aprobată pentru tratamentul continuat al pacienților cu LMA în prima RC/RCi după chimioterapie intensivă de inducție, care nu sunt capabili să finalizeze terapia curativă intensivă, inclusiv TCSH alogen. Cu toate acestea, există limitări ale designului studiului care împiedică generalizarea datelor. În primul rând, lipsesc datele privind rolul azacitidinei orale la populațiile mai tinere sau la pacienții cu CBF-AML; în plus, doar câțiva pacienți au avut LMA citogenetică cu risc advers (14%). În al doilea rând, deoarece studiul nu a specificat terapia anterioară de inducție și consolidare, a existat o variabilitate considerabilă a terapiei înainte de selecția pentru întreținere (adică, 45% dintre pacienți au primit 1 ciclu de consolidare, 31% au avut 2 cicluri și 20% nu au avut nicio consolidare).

Pacienții cărora li s-a administrat midostaurină în timpul inducției și consolidării pot continua acești agenți în întreținere, în conformitate cu experiența raportată în faza 3.

Pacienții care nu sunt considerați candidați pentru terapie intensivă

Nu există criterii general acceptate sau validate pentru a considera un pacient neeligibil pentru chimioterapie intensivă. În contextul studiilor clinice, au fost utilizate criterii care consideră că un pacient nu este eligibil pentru chimioterapie intensivă, care pot oferi îndrumări în practica de rutină.

S-au înregistrat progrese substanțiale în managementul pacienților considerați inapți pentru chimioterapie intensivă. În comparație cu azacitidina în monoterapie, adăugarea inhibitorului BCL2 venetoclax a îmbunătățit răspunsul clinic (RC/RCi, 66,4% vs 28,3%) și SG mediană (14,7 vs 9,6 luni), stabilind un nou standard de îngrijire pentru pacienții mai în vârstă sau inapți cu LMA. Deși nu au fost evaluate în studiile clinice randomizate, studiile de fază 1b/2

sugerează că rezultatele clinice cu decitabină plus venetoclax sunt similare cu combinația azacitidină plus venetoclax. Pentru pacienții care eșuează terapia pe bază de venetoclax, prognosticul este scăzut. Pentru pacienții care nu pot primi un agent de hipometilare (AHM), citarabina în doză mică (CDM) în asociere cu venetoclax reprezintă o opțiune de tratament alternativă. Deși un studiu randomizat deschis a arătat o supraviețuire îmbunătățită pentru glasdegib în combinație cu CDM, în comparație cu CDM singur, rata de răspuns relativ scăzută (RC/RCi 24%) la acest regim nu favorizează utilizarea sa ca opțiune alternativă neintensivă.

II. STUDIUL DE FAZĂ 3 QUAZAR AML-001

Eficacitatea și siguranța utilizării Onureg au fost studiate într-un studiu de fază 3 QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001), multicentric, controlat cu placebo, în regim dublu-orb, randomizat, cu grupuri paralele pentru a evalua Onureg comparativ cu placebo ca tratament de întreținere la pacienții cu LMA.

Principalele criterii de includere

- pacienți de sex masculin sau feminin cu vârsta ≥ 55 de ani, care au obținut în decurs de 4 luni (+/- 7 zile) prima remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare incompletă a numărului celulelor sanguine (RCi) după chimioterapia intensivă de inducție, cu sau fără terapie de consolidare
- LMA de novo, LMA secundară sindromului mielodisplazic (SMD) diagnosticat anterior sau leucemiei mielomonocitară cronică (LMMC);
- scor ECOG 0,1,2 sau 3

Principalele criterii de excludere

- pacienți care au avut leucemie promielocitară acută (FAB M3) sau leucemia mieloidă cronică
- pacienți cu transplant de măduvă osoasă sau de celule stem;
- RC/RCi obținut în urma terapiei cu agenți de hipometilare;
- pacienții care au urmat o terapie cu agenți de hipometilare pentru SMD și care au dezvoltat ulterior LMA în decurs de 4 luni de la întreruperea acesteia;
- leucemie dovedită a sistemului nervos central;
- pacienți eligibili pentru TCSH la momentul randomizării

Definiția RC și RCi conform protocolului de studiu

Remisiune Completa	Remisiune completă cu recuperare incompletă a numărului celulelor sanguine
<ul style="list-style-type: none"> - blaști medulari < 5%, - absența blaștilor cu corpi Auer, - absența determinărilor extramedulare, - independență față de transfuziile sanguine - neutrofile periferice > 1.0 x 10⁹/L - trombocite ≥ 100 x 10⁹/L 	<ul style="list-style-type: none"> - blaști medulari < 5%, - absența blaștilor cu corpi Auer, - absența determinărilor extramedulare, - independență față de transfuziile sanguine - neutrofile periferice < 1.0 x 10⁹/L sau trombocite < 100 x 10⁹/L

Obiective

Obiectivul principal al studiului a fost reprezentat de stabilirea supraviețuirii generale (SG) a pacienților tratați cu Onureg în comparație cu placebo. Obiectivele secundare au fost: supraviețuirea fără recidivă, siguranța și tolerabilitatea, calitatea vieții din punct de vedere al stării de sănătate (Health Related Quality of Life, HRQoL) și utilizarea resurselor de asistență medicală.

Pacienților din ambele brațe de tratament li s-a administrat un tratament de susținere optim, stabilit de către investigator. Tratamentul de susținere optim a inclus, fără a se limita, transfuzii de eritrocite (red blood cell, RBC), transfuzii de trombocite, utilizarea de agenți stimulatori ai eritropoiezei, administrarea de medicamente antibiotice, antivirale sau antifungice, G-CSF, terapie antiemetică și suport nutrițional.

Pacienților care au obținut RC/RCi în urma finalizării terapiei intensive de inducție cu sau fără consolidare li s-a administrat Onureg 300 mg (N = 236) sau placebo (N = 233) o dată pe zi din Ziua 1 până în Ziua 14 a fiecărui ciclu de 28 zile. În cazul recidivei bolii (procent de blaști de 5% până la 15% în sângele periferic sau măduva osoasă), schema de dozare a fost prelungită până la 21 zile în cicluri repetate de 28 zile, în funcție de decizia medicului. Tratamentul a continuat până la progresia bolii (procentul de blaști a atins cel mult 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă) sau până la apariția toxicității inacceptabile. Durata medie de tratament a fost de 11,6 luni (interval: 0,5 până la 74,3 luni) pentru brațul cu Onureg comparativ cu 5,7 luni (interval: 0,7 până la 68,5 luni) pentru brațul cu placebo.

În total, schema de dozare a fost modificată la 300 mg timp de 21 zile la 51 pacienți (21%) cărora li s-a administrat Onureg și 40 pacienți (17%) cărora li s-a administrat placebo, din cauza recidivei LMA. La pacienții cărora li s-a prelungit schema de dozare la 300 mg timp de 21 zile din cauza recidivei bolii, valoarea mediană a SG (22,8 luni cu Onureg și 14,6 luni cu placebo) și valoarea mediană a SFR (7,4 luni cu Onureg și 4,6 luni cu placebo) au fost comparabile cu rezultatele generale ale studiului.

Efectul favorabil al tratamentului cu Onureg asupra SG comparativ cu placebo a fost demonstrat atât la pacienții cu status pozitiv al bolii minime reziduale (BMR), cât și la pacienții cu status BMR negativ. Efectul tratamentului asupra SG a fost mai pronunțat la pacienții cu status BMR pozitiv (IR=0,69; ÎI 95%: 0,51, 0,93) decât la

pacienții cu status BMR negativ (IR=0,81; ÎI 95%: 0,59, 1,12). Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul de mai jos:

Rezultate privind eficacitatea în studiul CC-486-AML-001 (populația ITT)

Criteriile finale de evaluare	Onureg (N = 238)	Placebo (N = 234)
Supraviețuire generală		
Evenimente SG, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Mediană SG, luni (ÎI 95%)	24,7 (18,7, 30,5)	14,8 (11,7, 17,6)
Indice de risc (ÎI 95%) valoarea p	0,69 (0,55, 0,86) 0,0009	
Supraviețuire fără recidivă		
Evenimente, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Mediană SFR, luni (ÎI 95%)	10,2 (7,9, 12,9)	4,8 (4,6, 6,4)
Indice de risc (ÎI 95%) valoarea p	0,65 (0,52, 0,81) 0,0001	
Intervalul de timp până la recidiva bolii		
Recidivă, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Valoarea mediană a intervalului de timp până la recidiva bolii, luni (ÎI 95%)	10,2 (8,3, 13,4)	4,9 (4,6, 6,4)
Intervalul de timp până la încetarea tratamentului		
Tratament încetat, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Valoarea mediană a intervalului de timp până la încetarea tratamentului, luni (ÎI 95%)	11,4 (9,8, 13,6)	6,1 (5,1, 7,4)
Tratament încetat – recidiva bolii, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

ÎI=interval de încredere

Având în vedere:

1. definiția comparatorului conform O.M.S. 861/2014, Anexa 1, Art.1, lit.c):

”c) **comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;”

2. situația rambursării în România, la data prezentei evaluări, a medicamentelor recomandate de ghidul ELN

2022 pentru tratamentul de întreținere în leucemia mieloidă acută:

a) DCI Azacitidinumum – forma injectabilă subcutanată

- este inclusă în H.G. 720/2008 actualizat și are următoarea indicație autorizată:

”tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu:

- *sindroame mielodisplazice (SMD) cu risc intermediar-2 și mare, conform Sistemului Internațional de Punctaj referitor la Prognostic (SIPP),*
- *leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10-29% blaști medulari, fără boală mieloproliferativă,*
- *leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20-30% blaști și linii multiple de diferențiere a displaziei, conform clasificării Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)”*,

- este compensată conform Ordinului M.S./C.N.A.S. 564/499/2021:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 132, cod (L01BC07): DCI AZACITIDINUMUM

I. Indicație:

- *leucemie acută mieloidă (LAM)*
- *leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)*
- *sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare*

II. Criterii de includere:

- 1. Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20 - 30% blaști și linii multiple de displazie, conform clasificării OMS.*
- 2. Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu > 30% blaști medulari conform clasificării OMS.*
- 3. Tratamentul pacienților adulți cu leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10 - 19% blaști medulari, fără boală mieloproliferativă și neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice.*
- 4. Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare, conform sistemului internațional de punctaj referitor la prognostic (IPSS clasic, Greenberg 1997/98)*

III. Criterii de excludere de la tratament:

- *sarcină, alăptare,*
- *tumori maligne hepatice,*
- *hipersensibilitate la produs.*

IV. Tratament:

A. Dozare și mod de administrare:

Azacitidina a fost demonstrat că obține răspunsuri terapeutice hematologice, prelungeste timpul până la transformarea în LAM (unde este cazul) și crește calitatea vieții.

*Doza inițială recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toți pacienții, indiferent de valorile inițiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de 75 mg/m² de suprafață corporală, **injectată subcutanat**, zilnic, timp de 7 zile, urmată de o perioadă de pauză de 21 zile (ciclu de tratament de 28 zile).*

Pacienților trebuie să li se administreze antiemetice ca premedicație împotriva grețurilor și a vărsăturilor.(...)”

b) DCI Midostaurinum

- este inclusă în H.G. 720/2008 actualizat și are următoarea indicație autorizată:

”• la pacienții adulți nou diagnosticați cu leucemie acută mieloidă (LAM), cu mutație FLT3 în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu daunorubicină și citarabină și de consolidare cu doză mare de citarabină, iar la pacienții cu răspuns complet, ca tratament de întreținere cu Rydapt în monoterapie;



• în tratamentul pacienților adulți cu mastocitoză sistemică agresivă (MSA), mastocitoză sistemică cu neoplazie hematologică asociată (MS-NHA) sau leucemie cu mastocite (LCM) în monoterapie.”

➤ este compensată conform Ordinului M.S./C.N.A.S. 564/499/2021:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 180 cod (L01XE39): DCI MIDOSTAURINUM

A. Leucemie Acută Mieloidă (LAM) cu mutație FLT3

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

• Leucemie acută mieloidă (LAM) cu mutație FLT3

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 162 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. CRITERII DE INCLUDERE:

Pacienții adulți nou diagnosticați cu leucemie acută mieloidă (LAM), cu mutație FLT3 în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu daunorubicină/antracicline și citarabină și de consolidare cu doză mare de citarabină, iar la pacienții cu răspuns complet, ca tratament de întreținere cu midostaurin în monoterapie; Înainte de administrarea midostaurin, pentru pacienții cu LAM trebuie să se obțină o confirmare a mutației FLT3 (duplicare tandem internă [ITD] sau în domeniul tirozin kinazei [TKD])(...)”

Astfel, deoarece cele două medicamente deja compensate nu se adresează aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, putem afirma că medicamentul cu DCI Azacitidinum și DC Onureg reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă în indicația: *”tratament de întreținere la pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare incompletă a numărului celulelor sanguine (RCi) în urma terapiei de inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze”*.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Având în vedere, rezultatele studiului de fază III Quazar-AML-001 privind supraviețuirea generală de 14,8 luni pentru pacienții tratați cu placebo, dar și precizările din:

- EPAR Onureg: ”dacă este lăsată netratată, LMA duce la deces în decurs de câteva săptămâni până la luni. Supraviețuirea pe termen lung la pacienții adulți cu LMA este de numai 35% până la 40% pentru pacienții cu vârsta ≤60 de ani și scade la 5% până la 15% la pacienții cu vârsta > 60 de ani”

- raportul de evaluare NICE: ”este probabil ca populația luată în considerare pentru tratamentul cu azacitidină orală, să trăiască în medie mai puțin de 24 de luni”,

putem afirma că: DCI Azacitidinum (DC Onureg) reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă, care se adresează pacienților *adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare incompletă a numărului celulelor sanguine (RCi) în*

urma terapiei de inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze, cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

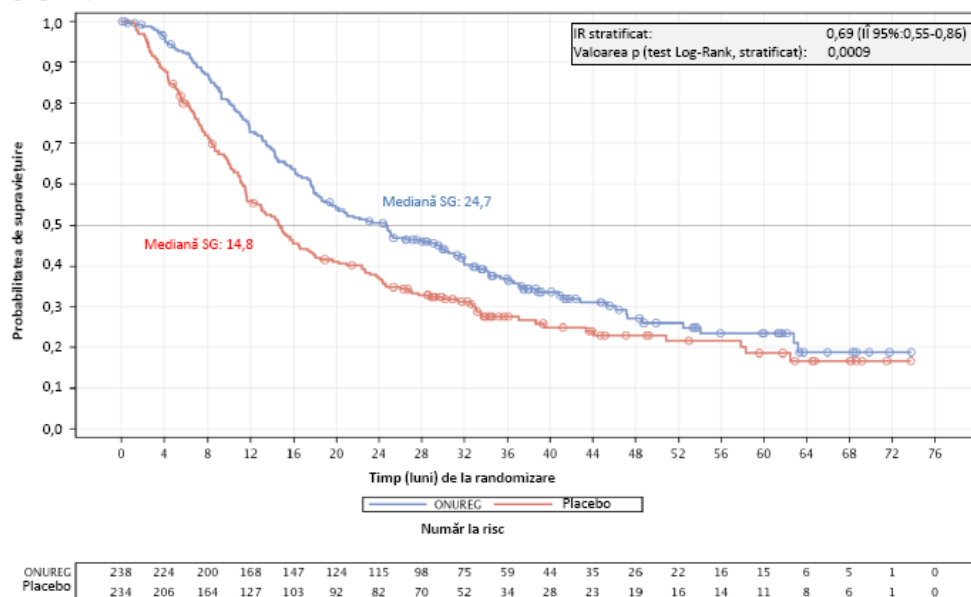
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Conform rezultatelor de eficacitate ale studiului de fază III Quazar-AML-001, mediana supraviețuirii generale a fost mai mare cu 9,9 luni în cazul pacienților tratați cu Onureg față de cei care au urmat tratament cu placebo. Astfel, putem afirma că medicamentul cu DCI Azacitidinum (DC Onureg) este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii generale: Onureg comparativ cu placebo (populație ITT)



4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform informațiilor publicate pe site-ul www.orpha.net, leucemia mieloidă acută este o boală rară (cod ORPHA:519), cu o prevalență estimată la 1-5 cazuri la 10.000 de locuitori din Europa. Rata de incidență anuală în Europa este estimată a fi între 1/25.000 și 1/33.000. Menționăm că acesta utilizează definiția europeană pentru boală rară, prevăzută în Regulamentul Uniunii Europene privind produsele medicamentoase orfane "o boală rară nu



afectează mai mult de 1 persoană din 2.000 din populația europeană” sau altfel spus o boală care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 7 – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	80

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Azacitidinum și DC Onureg, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Azacitidinum și DC Onureg 200 mg comprimate filmate, Onureg 300 mg comprimate filmate pentru indicația: „*tratament de întreținere la pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare incompletă a numărului celulelor sanguine (RCi) în urma terapiei de inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze*”.

Referințe bibliografice :

1. RCP ONUREG (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220722156567/anx_156567_ro.pdf)
2. AVIZ HAS (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305324/fr/onureg-200-300-mg-azacitidine)
3. NICE GUIDANCE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta827>)
4. EPAR Onureg (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onureg-epar-public-assessment-report_en.pdf)
5. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations (<https://ashpublications.org/blood/article/140/12/1345/485817/Diagnosis-and-management-of-AML-in-adults-2022>)
6. Protocol studiu CC-486-AML-001 (https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/35/NCT01757535/Prot_000.pdf)
7. ORPHANET (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=EN>)
8. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat.

Raport finalizat la data de 14.06.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu