



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: AZACITIDINUM

#### INDICAȚIE:

*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*

Data depunerii dosarului	03.08.2015
Numărul dosarului	30356

**PUNCTAJ: 80**

---

---



MINISTERUL SĂNĂȚII  
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE  
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Azacitidinum

1.2. DC: Vidaza 25 mg/ml pulbere pentru suspensie injectabilă

1.3 Cod ATC: L01BC07

1.4. Data eliberării APP: 17.12.2008

1.5. Deținătorul APP: Celgene Europe Limited

1.6. Tip DCI: orfan

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

Forma farmaceutică	pulbere pentru soluție injectabilă
Concentrații	25mg/ml
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flacon ce conține 100mg pulbere pentru soluție injectabilă

1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1.604,54 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1.604,54 RON



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

#### 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Vidaza

Indicație terapeutică	Doza zilnică	Durata medie a tratamentului conform RCP
Vidaza este indicat pentru 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.	Doza inițială recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toți pacienții, indiferent de valorile inițiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de 75 mg/m <sup>2</sup> 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). Se recomandă ca pacienților să li se administreze cel puțin 6 cicluri.	Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul beneficiază de pe urma tratamentului sau până la progresia bolii.

## 2. GENERALITĂȚI PRIVIND SINDROAMELE MIELODISPLAZICE

Sindroamele mielodisplazice cuprind un grup heterogen de afecțiuni maligne ale măduvei spinării, caracterizate atât prin hematopoieză inefficientă, displazică, care determină pancitopenie cât și printr-un risc crescut de transformare în leucemie acută mieloidă.

Producția inefficientă a măduvei osoase este rezultatul unei apoptoze extensive a precursorilor mioeloi. Celulele mioeloidice din sindroamele mielodisplazice deși își păstrează capacitatea de a prolifera și de a se diferenția, suferă o maturare incompletă, care are drept rezultat o producție inadecvată de celule sanguine mature.

Alte caracteristici ale acestor afecțiuni sunt : anomaliile cromozomiale și instabilitatea genetică. Tipul și numărul de anomalii citogenetice se află în strânsă corelație cu riscul de transformare în leucemie acută mieloidă și implicit cu supraviețuirea acestor pacienți.

Sindroamele mielodisplazice afectează în special vârstnicii, vârsta medie a diagnosticării fiind în jur de 70 de ani. Peste 10% dintre pacienții diagnosticați cu aceste afecțiuni au vârste sub 50 de ani. Incidența bolii în Europa este de 4 cazuri la 100.000 de locuitori/an și crește cu vârsta, ajungând, în cazul pacienților cu vârste  $\geq 70$  ani, la 40-50 de persoane afectate la 100.000 locuitori, conform *Ghidului ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și supraveghere în sindroamele mielodisplazice, ediția 2014*.

Conform datelor din literatura de specialitate, aproximativ 80% din sindroamele mielodisplazice sunt idiopatice, iar 20% sunt secundare. Factorii implicați în producerea acestor afecțiuni sunt reprezentați de:

- ✓ factori genetici și congenitali: sindrom Down, anemia Fanconi și neurofibromatoză
- ✓ iradiere: expunerea la doze mari și repetate de radiații ionizante



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

- ✓ substanțe chimice și medicamente: expunerea timp îndelungat la benzen și derivați de benzen sau la chimioterapie cu agenți alchilanți și analogi de purine
- ✓ anemie aplastică: expunerea îndelungată la agenți imunosupresori
- ✓ fumat.

Evoluția sindroamelor mielodisplazice se caracterizează printr-o mare variabilitate, cuprinzând perioade de supraviețuire de la câteva săptămâni până la câțiva ani. În medie, supraviețuirea generală în aceste afecțiuni este de 15-30 de luni, iar riscul progresiei către leucemia mieloidă acută după 5 ani de evoluție, este de 25-35%.

Mortalitatea pacienților diagnosticați cu sindroame mielodisplazice este determinată de apariția și agravarea infecțiilor și a hemoragiilor. Decesele se produc frecvent înainte de transformarea în leucemie mieloidă acută.

În anul 1997 a fost stabilit un sistem internațional de punctaj referitor la prognostic (*International Prognostic Scoring System- IPSS*), conform căruia, pacienții sunt clasificați în 4 grupuri de risc atât în ceea ce privește supraviețuirea cât și în ceea ce privește evoluția spre leucemie mieloidă acută și anume: scăzut, intermediar 1 (INT 1), intermediar 2 (INT 2) și mare.

**Sistemul Internațional de Punctaj referitor la Prognostic**

Punctaj	0	0.5	1	1.5	2
Blaști medulari (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Cariotip* (semnificație)	Favorabil	Intermediar	Nefavorabil	-	-
Citopenie (număr de linii)**	0 sau 1	2 sau 3	-	-	-

\*Cariotip: favorabil *normal*, 46XY, pierderea izolată a cromozomului Y, deleția izolată de 5q sau de 20q; *nefavorabil*: cariotip complex (>3 anomalii) sau anomalii ale cromozomului 7; *intermediar*, toate celelalte anomalii

\*\*Citopenie: PMN <1.800/mm<sup>3</sup>, Tr <100.000/mm<sup>3</sup>, Hb <10 g/dl

Grupa de risc	Scor	Supraviețuire mediană, în absența terapiei (ani)	Evoluție spre LAM în absența terapiei(ani)*
Scăzut	0	5,7	9.4
Intermediar-1	0.5-1	3,5	3.3
Intermediar-2	1.5-2	1,1	1,1
Mare	≥2.5	0,4	0,2

\* Intervalul până când 25% dintre pacienții din grupul respectiv dezvoltă LAM.

Acest scor a fost revizuit în anul 2012. Conform scorului actualizat (IPSS-R), pacienții diagnosticați cu sindroame mielodisplazice sunt încadrați în 5 categorii de risc, cu diferențe importante în ceea ce privește supraviețuirea și progresia spre leucemie mieloidă acută: foarte scăzut, scăzut, intermediar, mare, foarte mare.

Terapia sindroamelor mielodisplazice este complicată de vârsta înaintată a pacienților, de comorbiditățile non-hematologice asociate precum și de incapacitatea de tolerare a anumitor regimuri





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

intensive terapeutice. În plus, când boala progresează spre leucemie mieloidă acută, pacienții prezintă rate mult mai scăzute de răspuns la terapia standard administrată, decât cele obținute în cazul pacienților diagnosticați de novo cu leucemie acută mieloidă.

Terapiile recomandate de ghidurile clinice internaționale de specialitate pentru sindroamele mielodisplazice sunt descrise mai jos.

### 3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Statutul de medicament orfan pentru azacitidinum a fost acordat de către Comisia Europeană la data 6 februarie 2002 pentru 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 (EU/3/01/084).

La momentul desemnării azacitidinei ca medicament orfan, sindroamele mielodisplazice afectau între 1,1 și 3 persoane la 10.000 de locuitori din UE, iar opțiunile terapeutice, erau reprezentate de: tratament de susținere, factori de creștere, precum eritropoietina, chimioterapie, agenți de diferențiere și transplantul de măduvă osoasă.

Azacitidina, analog al citidinei, s-a dovedit a-și exercita efectele antineoplazice prin mecanisme multiple, incluzând citotoxicitatea asupra celulelor hematopoietice anormale la nivelul măduvei osoase și hipometilarea ADN-ului. Efectele citotoxice ale azacitidinei se pot datora unor mecanisme multiple, cum sunt inhibarea sintezei ADN-ului, ARN-ului și proteinelor, încorporarea în ARN și ADN și activarea mecanismelor de distrugere a ADN-ului.

S-a observat că celulele nepliferative sunt relativ insensibile la azacitidină.

Încorporarea azacitidinei în ADN determină inactivarea ADN metil-transferazelor, cauzând hipometilarea ADN-ului. Hipometilarea ADN-ului, mai precis a genelor metilate aberant (gene care sunt implicate în reglarea normală a ciclului celular și în mecanismele de diferențiere și moarte celulară) poate determina re-exprimarea genelor și restabilirea funcțiilor de supresie a cancerului la nivelul celulelor tumorale.

Informațiile rezultate din studiile clinice efectuate nu au putut stabili importanța relativă a hipometilării ADN-ului în raport cu citotoxicitatea sau cu alte activități ale azacitidinei.

Azacitidina a fost încadrată ca medicament orfan întrucât a îndeplinit 3 condiții:

- patologia în care este indicată administrarea medicamentului este considerată gravă;
- există metode alternative de diagnostic, profilaxie sau terapie pentru boala în care este indicată utilizarea azacitidinei;





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

- boala în care se administrează medicamentul este rară (nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE), iar tratamentul necesită investiții mari.

#### 4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL SINDROAMELOR MIELODISPLAZICE

Ghidul clinic al Societății Europene de Oncologie intitulat „*Sindroame Mielodisplazice: Ghid ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și supraveghere*”, publicat în anul 2014, precizează că pacienții încadrați în grupul cu risc intermediar-2 și mare, conform Sistemului Internațional de Punctaj referitor la Prognostic, prezintă un risc major de progresie spre leucemia mieloidă acută, iar supraviețuirea este de scurtă durată. Pentru acești pacienți terapia este reprezentată de transplantul alogenic de celule stem, medicamente hipometilante și chimioterapie.

##### Transplantul alogenic de celule stem

În prezent, singura opțiune terapeutică cu potențial curativ, pentru pacienții diagnosticați cu sindroame mielodisplazice, încadrați în grupurile cu risc INT-2 și mare, este reprezentată de transplantul alogenic cu celule stem (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

Principalul obstacol pentru efectuarea transplantului cu celule stem este reprezentat de vârsta înaintată a pacienților, în medie de 70 de ani.

Comorbiditatea, vârsta, Sistemul Internațional de Punctaj referitor la Prognostic, ediția revizuită a Sistemul Internațional de Punctaj referitor la Prognostic, citogenetica, regimul terapeutic administrat și selecția de donatori, reprezintă predictorii ai răspunsului post-transplant.

Până la data întocmirii acestui ghid, nu a fost publicat nici un studiu clinic care să compare regimurile de condiționare de intensitate redusă cu regimul terapeutic mieloablativ.

Însă, rezultatele studiilor clinice efectuate au arătat că recăderile au fost mai frecvente la pacienții care au primit regimurile de condiționare de intensitate redusă. Prin urmare, pentru pacienții cu vârste <55 ani și fără comorbidități asociate se recomandă regimul mieloablativ sau transplantul de celule stem (nivel de evidență IV, grad de recomandare C).

Surse alternative terapeutice, precum utilizarea sângelui din cordonul ombilical, sunt testate în continuare în cadrul studiilor clinice. Există încă incertitudini în privința administrării chimioterapiei utilizate în leucemia mieloidă acută sau a medicamentelor hipometilante anterior transplantului alogenic cu celule stem. Această abordare este luată în considerare când nivelul de blaști medulari este > 10%.

##### Medicamentele cu acțiune hipometilantă

Pentru cei mai mulți pacienți diagnosticați cu sindroame mielodisplazice și încadrați în grupurile cu risc INT-2 și mare, conform scorului IPSS, medicamentele cu acțiune hipometilantă reprezintă tratamentul de linia I. Azacitidina, este unul din reprezentanții acestei clase de medicamente și este recomandată





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

pacienților neeligibili pentru transplantul alogenic de celule stem, care nu prezintă comorbidități majore (grad de recomandare I, nivel de evidență A).

Comparativ cu alte medicamente din aceeași clasă terapeutică, respectiv cu decitabină, administrarea de azacitabină este preferată, deoarece rezultatele studiilor clinice efectuate au arătat că azacitidina este superioară terapiei convenționale din punctul de vedere al eficacității (tratament suportiv, chimioterapie), în timp ce rezultatele altor studii clinice efectuate în care s-a administrat decitabină, nu au demonstrat superioritatea decitabinei comparativ cu terapia convențională.

Azacitidina se recomandă a fi administrată subcutanat, în doză de 75mg/m<sup>2</sup>/zi, timp de 7 zile, la fiecare 28 de zile, timp de minim 6 cicluri, durata unui ciclu fiind de 28 de zile (grad de recomandare II, nivel de evidență B).

Regimul alternativ cu azacitidină, timp de 5 zile, nu a prezentat aceeași eficacitate în privința creșterii ratei de supraviețuire pentru pacienții încadrați în grupul cu risc mare, comparativ cu administrarea azacitabinei timp de 7 zile.

Obținerea ameliorării hematologice, conform criteriilor IWG2006 (de exemplu: ameliorarea anemiei și/sau a trombocitopeniei), reprezintă un indicator al răspunsului la tratament, alături de inducerea remisiei complete și a remisiei parțiale, deoarece s-a dovedit a fi asociată cu creșterea supraviețuirii (grad de recomandare III, nivel de evidență B).

Eficacitatea azacitidinei administrată înainte de efectuarea transplantului cu celule stem, este studiată încă în cadrul studiilor clinice.

#### Chimioterapia similară celei indicate în leucemia mieloidă acută

Chimioterapia intensivă similară celei utilizate în leucemia acută mieloidă, este indicată restrictiv pentru administrare la pacienții diagnosticați cu sindroame mielodisplazice și încadrați în grupurile cu risc INT-2 și mare.

La pacienții care au prezentat cariotip nefavorabil, tratamentul intensiv chimioterapic a determinat obținerea unei rate scăzute de remisii complete, cu durată scurtă.

Regimul chimioterapic intensiv asemănător celui utilizat în leucemia mieloidă acută, este recomandat pacienților tineri, cu vârste <60-65 ani, cu citogenetică favorabilă, conform scorului IPSS și cu nr. de blaști medulari > 10%, făcând tranziția spre transplantul alogenic cu celule stem (grad de recomandare I, nivel de evidență B).

Alte regimuri terapeutice cu eficacitate echivalentă, sunt reprezentate de asocierea dintre citarabină și idarubicin, fludarabină sau topotecan (grad de recomandare IV, nivel de evidență B).

Administrarea factorilor de stimulare a coloniilor de granulocite, sau a factorilor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage, nu a determinat influențarea progresiei bolii (grad de recomandare IV, nivel de evidență C).





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

Un singur studiu de fază III, randomizat, a comparat eficacitatea chimioterapiei utilizată în leucemia mieloidă acută cu cea a azacitidinei, la pacienții diagnosticați cu sindroame mielodisplazice. Rezultatele acestui studiu, care a inclus un număr mic de pacienți, au arătat superioritatea azacitidinei, în ceea ce privește eficacitatea, acest rezultat nefiind însă semnificativ statistic.

O comparație retrospectivă a eficacității chimioterapiei utilizată în leucemia mieloidă acută versus decitabină, la pacienții diagnosticați cu sindroame mielodisplazice a arătat că ratele de răspuns complet la tratamentul administrat au fost echivalente, însă creșterea supraviețuirii a fost demonstrată doar pentru decitabină.

#### Chimioterapia cu doze mici

Rezultatele unui studiu clinic randomizat de fază III, au arătat că citarabina, administrată în doze mici (aracitabina 20mg/m<sup>2</sup>/zi, timp de 14-21 de zile la fiecare 4 săptămâni) a fost semnificativ inferioară din punct de vedere al răspunsului la tratament și al creșterii supraviețuirii, comparativ cu azacitidina, în special în cazul pacienților care au prezentat o citogenetică nefavorabilă.

Cu toate acestea, dozele mici de citarabină, reprezintă încă o opțiune de tratament pentru pacienții diagnosticați cu sindroame mielodisplazice, încadrați în grupurile de risc INT-2 și mare, care prezintă cariotip normal și care nu sunt candidați pentru chimioterapia intensivă sau pentru transplantul alogenic cu celule stem, în special, în situațiile în care administrarea de azacitidină sau decitabină nu este posibilă (grad de recomandare IV, nivel de evidență C). În cazul acestor pacienți, răspunsul complet și răspunsul parțial, sub citarabina este atins în 15%-20% din cazuri, citarabina având efect semnificativ mielosupresiv.

#### A doua linie terapeutică

Pacienții diagnosticați cu sindroame mielodisplazice și încadrați în grupurile de risc INT-2 și mare, conform Sistemului Internațional de Punctaj referitor la Prognostic, care nu au răspuns la tratamentul cu azacitidină, sau care sunt refractari la tratamentul cu medicamentele cu acțiune hipometilantă, au un prognostic slab în ceea ce privește supraviețuirea (în medie < 6 luni), cu excepția pacienților eligibili pentru transplantul alogenic cu celule stem.

Reinițierea tratamentului cu chimioterapia utilizată în leucemia mieloidă acută nu este recomandată.

Singurele opțiuni terapeutice, în cazul acestor pacienți, rămân fie administrarea unor medicamente de investigație clinică, în cadrul studiilor clinice, fie transplantul alogenic cu celule stem.

Ghidul britanic pentru diagnosticul și tratamentul sindroamelor mielodisplazice la adult, publicat în 2014, prezintă următoarele opțiuni terapeutice pentru pacienții încadrați în grupurile de risc INT-2 și mare (conform scorului IPSS), care nu sunt eligibili pentru transplantul medular:

- azacitidina sau chimioterapia intensivă sunt 2 variante terapeutice recomandate pacienților vârstnici care nu prezintă un cariotip nefavorabil;





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

- regimul chimioterapic intensiv este reprezentat de recomandat regimul terapeutic standard utilizat în leucemia mieloidă acută de novo (GRAD 2B)
- azacitidina este terapie de primă linie la pacienții neeligibili pentru transplatul de celule stem care prezintă un scor IPSS intermediar 2, sau scor IPSS mare (GRAD 1A)
- doza de azacitidină este 75mg/m<sup>2</sup> administrată zilnic timp de 7 zile consecutive, dar o schema 5-2-2 este considerată acceptabilă, pentru cazurile în care nu este posibilă administrarea timp de 7 zile consecutive (GRAD 2B)
- pacienții care au răspuns la azacitidină trebuie să continue acest tratament până când nu mai există răspuns terapeutic (GRAD 1A)
- decizia de a întrerupe sau de a continua tratamentul cu azacitidină la pacienții care nu au răspuns la 6 cicluri terapeutice cu azacitidină dar la care boala este stabilă, depinde de clinician și de preferința pacientului (GRAD 2B).

Ghidul de practică clinică în oncologie *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* intitulat *Sindroame Mielodisplazice*, versiunea 2 din 2014, recomandă următoarele terapii pentru pacienții încadrați în grupul cu risc intermediar-2 și mare, conform Sistemului Internațional de Punctaj referitor la Prognostic:

1. alotransplantul medular de celule stem
2. azacitidina, decitabina sau altă terapie pot fi utilizate ca o punte către transplatul medular, în așteptarea unui donator compatibil; aceste terapii nu trebuie administrate în vederea amânării transplantului medular disponibil
3. pentru recăderea din perioada posttransplant, se recomandă fie administrarea de azacitabină sau de decitabină fie administrarea unui medicament testat în cadrul studiilor clinice
4. pentru situațiile în care nu poate fi efectuat alotransplantul medular de celule stem, se recomandă fie administrarea de azacitabină (de preferat) sau de decitabină, fie administrarea chimioterapiei de intensitate crescută, fie administrarea unui medicament testat în cadrul studiilor clinice
5. dacă nu există răspuns la tratament sau există recădere în cazul menționat la punctul 4, se recomandă fie administrarea unui medicament testat în cadrul studiilor clinice fie administrarea unui tratament suportiv
6. pentru situațiile în care nu se recomandă administrarea unui regim terapeutic de intensitate crescută, există două variante de tratament: administrarea de azacitabină (de preferat) sau de decitabină, fie administrarea unui medicament testat în cadrul studiilor clinice
7. dacă nu există răspuns la tratament sau există recădere în cazul menționat la punctul 6, se recomandă fie administrarea unui medicament testat în cadrul studiilor clinice fie administrarea unui tratament suportiv.

Azacitidina





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

Agenții hipometilanți, 5-azacitidină și decitabină, administrați pacienților diagnosticați cu sindroame mielodisplazice, au determinat scăderea riscului de transformare leucemică și îmbunătățirea supraviețuirii.

Conform rezultatelor unui studiu clinic de fază III, efectuat în scopul comparării azacitidinei cu terapia suportivă la care au participat 191 de pacienți diagnosticați cu sindroame mielodisplazice din toate categoriile de risc IPSS, dintre care majoritatea au fost naivi la tratament (83%), 60% dintre pacienții care au primit tratament cu azacitidină au obținut un răspuns hematologic (7% răspuns complet, 16% răspuns parțial, 37% răspuns hematologic îmbunătățit), iar 5% dintre pacienții care au primit terapie suportivă au prezentat o ameliorare a răspunsului hematologic. Timpul mediu de progresie spre leucemie mieloidă acută sau deces a crescut semnificativ la pacienții care au primit azacitidină, comparativ cu pacienții tratați cu terapie suportivă (21 luni vs. 13 luni;  $p=0,007$ ). Timpul de progresie spre leucemia mieloidă acută sau spre deces a fost prelungit la pacienții care au primit tratament cu azacitidină de la debutul bolii, acest lucru sugerând că azacitidina crește perioada de stabilitate a bolii.

Analiza a 3 studii clinice prezentată de Silvermann și colab., studii în care s-a administrat azacitidină, la un număr de 306 pacienți diagnosticați cu sindroame mielodisplazice și încadrați în grupul cu risc crescut de transformare leucemică a arătat că 10-17% dintre pacienții tratați cu azacitidină (administrată subcutanat sau intravenos) au obținut remisie completă, remisiile parțiale au fost foarte rare, iar 23-36% dintre pacienți au prezentat ameliorare hematologică. 90% dintre răspunsurile la tratament au fost observate după administrarea a 6 cicluri terapeutice de azacitidină.

Silvermann și colab. au concluzionat că azacitidina aduce importante beneficii clinice pacienților diagnosticați cu sindroame mielodisplazice și încadrați în grupul cu risc crescut de transformare leucemică.

Alt studiu clinic de fază III, randomizat, la care au participat 358 pacienți diagnosticați cu sindroame mielodisplazice, încadrați în grupurile cu risc crescut de transformare leucemică, dintre care 5% au fost din grupul INT-1, 41% au aparținut grupului INT-2, iar 47% au aparținut grupului cu risc mare, a demonstrat că azacitidina este superioară terapiei convenționale în privința supraviețuirii globale (azacitidina a fost asociată cu supraviețuirea mediană semnificativă comparativ cu terapia convențională →24,5 luni vs.15 luni; HR=0,58, 95%CI 0,43-0,77;  $p=0,0001$ ).

Analiza secundară a acestui studiu a relevat că 45% dintre pacienții care au obținut un răspuns la azacitidină și au continuat administrarea acesteia au prezentat îmbunătățirea calității răspunsului terapeutic; majoritatea pacienților care au primit azacitidină au obținut un răspuns terapeutic după 6 cicluri de tratament; dintre aceștia cei care au urmat administrarea acestui medicament timp de aproximativ 12 cicluri, au prezentat un răspuns terapeutic mai bun decât cel obținut inițial.

În cadrul unui alt studiu clinic au fost comparate mai multe scheme de administrare a azacitidinei: *schema 5-2-2, administrată la fiecare 28 de zile: 75mg/m<sup>2</sup>/zi subcutanat pentru 5 zile, urmate de 2 zile pauză, apoi 75mg/m<sup>2</sup>/zi sc., timp de 2 zile* *schema de 5 zile sc., administrată la fiecare 28 de zile: 75mg/m<sup>2</sup>/zi sc. pentru 5 zile*



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

*schema de 5 zile iv., administrată la fiecare 28 de zile: 75mg/m<sup>2</sup>/zi iv. pentru 5 zile.*

Rezultatele acestui studiu au arătat că deși ratele de răspuns la tratamentul cu azacitidină administrat timp de 5 zile au fost similare celor obținute cu regimul de 7 zile, beneficiul în ceea ce privește supraviețuirea a fost obținut numai cu schema terapeutică de 7 zile.

#### Decitabina

Rezultatele unui studiu clinic de fază II, în care s-a administrat decitabina pacienților diagnosticați cu sindroame mielodisplazice au arătat că acest medicament determină conversia citogenetică la 30% dintre pacienți și obținerea unor rate de răspuns terapeutic global de 49% , iar pentru pacienții încadrați în grupul cu risc crescut de transformare leucemică, conform scorului IPSS, rata de răspuns la tratament a fost de 64%.

Rezultatele altui studiu clinic de fază III, randomizat, la care au participat 170 de pacienți diagnosticați cu sindroame mielodisplazice primare și secundare (dintre care 31% au fost din grupul de risc Intermediar 1, 44% au fost din grupul de risc Intermediar 2, 26% au fost din grupul cu risc crescut) și în care s-a comparat administrarea decitabinei intravenos cu terapia suportivă, au arătat că, pentru pacienții din grupurile de risc Intermediar 2 și crescut, s-au obținut rate crescute de răspuns la tratament și rate crescute de supraviețuire.

Rata de răspuns global (complet și parțial) cu decitabină a fost de 17%, iar rata de ameliorare hematologică cu decitabină a fost de 13%; durata medie a răspunsului terapeutic a fost de 10 luni.

Probabilitatea de progresie spre leucemia acută mieloidă, ori spre deces, a fost de 1,68 ori mai mare, în cazul pacienților care au primit tratament suportiv, față de cei care au primit decitabină.

Un alt studiu clinic randomizat de fază III, a evaluat decitabina în comparație cu terapia standard la 233 de pacienți vârstnici  $\geq 60$  ani diagnosticați cu sindroame mielodisplazice (dintre care 7% au fost din grupul INT-1, 55% au fost din grupul INT-2, 38% din grupul cu risc înalt) neeligibili pentru terapia intensivă. Supraviețuirea fără progresia bolii a fost crescută semnificativ în grupul de pacienți tratat cu decitabină, comparativ cu supraviețuirea pacienților tratați cu terapia standard (6,6 luni vs. 3 luni; HR=0,68; 95%CI 0,52-0,88; p=0,004). Riscul de transformare în leucemia mieloidă acută la 1 an de zile a fost semnificativ redus în grupul tratat cu decitabină, comparativ cu grupul tratat cu terapia standard (22% vs 33%; p=0,036).

Între cele două grupuri de tratament (decitabină vs. terapia standard) nu a fost observată nici o diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea globală (10 luni vs.8,5 luni) sau supraviețuirea fără transformare în leucemie mieloidă acută (8,8 luni vs. 6,1 luni).

Tratamentul cu decitabină a determinat obținerea următoarelor rezultate:

- ✓ 13% dintre pacienți au prezentat răspuns complet
- ✓ 6% dintre pacienți au prezentat răspuns parțial
- ✓ 15% dintre pacienți au prezentat ameliorare hematologică.

În grupul cu terapia standard, ameliorarea hematologică a fost observată la 2% dintre pacienți.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

Decitabina a fost asociată cu îmbunătățirea semnificativă a calității vieții pacientului, ameliorând oboseala și îmbunătățind capacitatea de efort a pacienților cu sindroame mielodisplazice.

Alte studii clinice au evaluat diferite scheme de administrare a decitabinei la pacienții diagnosticați cu sindroame mielodisplazice.

#### Concluzii privind terapia cu agenți hipometilanți

Deși azacitidina și decitabina sunt relativ similare din punct de vedere terapeutic, îmbunătățirea supraviețuirii pacienților cu sindroame mielodisplazice încadrați în grupurile cu risc INT-1, INT-2 și mare a fost observată în cadrul studiilor clinice numai pentru azacitidină.

Durata optimă a terapiei cu agenți hipometilanți nu este bine definită, iar un consens în acest sens nu există.

Tratamentul cu agenți hipometilanți trebuie continuat atât timp cât există un răspuns terapeutic și cât nu există toxicitate.

Dacă sunt prezente efecte toxice atunci se impune modificarea dozelor administrate.

Conform ghidului NCCN, pacienții care pot beneficia de tratamentul cu agenți hipometilanți sunt:

- ✓ pacienți încadrați în grupul cu risc înalt și în grupul Intermediar 2 care:
  - nu sunt candidați pentru terapia de intensitate crescută
  - sunt potențiali candidați pentru transplantul alogenic cu celule stem, dar pentru care se anticipă o întârziere în efectuarea transplataului
  - pacienți care prezintă recăderi după transplataul alogenic cu celule stem
- ✓ pacienți încadrați în grupul cu risc scăzut și în grupul Intermediar 1 care:
  - nu prezintă anemie simptomatică
  - prezintă anemie simptomatică și nivele serice crescute de epoetină, pentru care nu se așteaptă un răspuns la terapia imunosupresivă.

#### 5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul este rambursat în 15 țări ale Uniunii Europene: Slovacia, Republica Cehă, Portugalia, Franța, Marea Britanie, Italia, Croația, Suedia, Grecia, Germania, Spania, Belgia, Olanda, Polonia și Cipru.

#### 6. PUNCTAJ

criteriu de evaluare	Nr. puncte
----------------------	------------



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni 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. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 15 țări	25
<b>Total Punctaj</b>	<b>80</b>

#### 7. CONCLUZIE

Conform OMS 387/2015 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Azacitidinum **întrunește punctajul de admitere 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, P3 – Program Național de Oncologie).

#### 8. RECOMANDĂRI

1. Este necesară depunerea unei dovezi privind aprobarea prețului de către Ministerul Sănătății.
2. Dacă prima cerință este îndeplinită, este necesară elaborarea protocoalelor terapeutice astfel încât azacitidina să se administreze pacienților diagnosticați cu sindroame mielodisplazice, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, încadrați în grupele cu risc intermediar-2 și mare, conform sistemului internațional de punctaj referitor la prognostic.

Șef DETM  
Dr. Vlad Negulescu

