



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 CU LEUCEMIE MIELOMONOCITARĂ CRONICĂ (LMMC) CU 10-29 % BLAȘTI MEDULARI, FĂRĂ BOALĂ MIELOPROLIFERATIVĂ, NEELIGIBILI PENTRU TRANSPLANTUL DE CELULE STEM HEMATOPOETICE

Data depunerii dosarului

03.08.2015

Număr dosar

30357

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

1.3 Cod ATC: L01BC07

1.4. Data eliberării APP: 17.12.2008

1.5. Detinatorul APP: Celgene Europe Ltd. – Marea Britanie

1.6. Tip DCI: orfan

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

Forma farmaceutică	Pulbere pentru suspensie injectabilă
Concentrații	25 mg/ml
Calea de administrare	Subcutanat
Mărimea ambalajului	Flacon din sticlă incoloră de tip I, cu dop din elastomer de butil și capsă din aluminiu cu capac din plastic polipropilenic, conținând 100 mg de azacitidină

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	Vidaza 25 mg/ml – 1604,54 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Vidaza 25 mg/ml – 1604,54 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Vidaza este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopietice, cu leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10-29 % blasti medulari, fără boală mieloproliferativă	75 mg/m ² suprafață corp	75 mg/m ² suprafață corp	75 mg/m ² suprafață corp injectată subcutanat, zilnic, timp de 7 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.





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

2. GENERALITĂȚI PRIVIND LEUCEMIA MIELOMONOCITARĂ CRONICĂ

Clasificarea tumorilor țesutului hematopoietic și limfoid din 2008 a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) definește LMMC ca o afecțiune clonală a celulei stem hematopoietice care se caracterizează prin prezența unei monocitoze absolute ($>1 \times 10^9/L$) în sânge periferic și prezența de aspecte mielodisplazice și mieloproliferative în măduva osoasă (Orazi A et al, 2008; Vardiman JW et al, 2009).

Vârsta medie a pacienților variază între 65 și 75 ani, iar raportul pacienților bărbați/femei este 2 la 1.

Tabloul clinic este variabil și depinde de prezența fenotipurilor caracteristice bolilor mielodisplazice /mieloproliferative, primele fiind asociate cu citopeniile iar ultimele cu splenomegalie și mieloproliferare ca: oboseală, transpirații nocturne, pierderea în greutate și cașexie (Harrison, Manual de Medicină ed. a 19-a, 2015).

20% dintre pacienți prezintă serozită la nivelul articulațiilor (artrită), a pericardului (pericardită și efuziune pericardică), a pleurei (efuziune pleurală) sau a peritoneului (ascită).

Rezultatele unei meta-analize au arătat o valoare mediană a supraviețuirii de 1,5 ani pentru leucemia mielomonocitară cronică.

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

În 29 noiembrie 2007 Comisia Europeană a acordat statutul de medicament „orfan” (EU/3/07/509) azacitidinei, pentru tratamentul leucemiei acute mieloide.

Conform unei actualizări publicate în 17 decembrie 2008, Vidaza a fost autorizată în UE pentru tratamentul pacienților adulți care nu sunt eligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice cu **leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)** cu 10-29% blaști medulari fără boală mieloproliferativă, alături de indicațiile anterioare:

- ◆ sindroame mielodisplazice (SMD) cu risc intermediar-2 și crescut, conform Sistemului Internațional de Punctaj referitor la Prognostic (IPSS),
- ◆ leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20-30 % blaști și linii multiple de diferențiere a displaziei, conform clasificării Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

Eficacitatea și siguranța utilizării Vidaza au fost analizate într-un studiu clinic principal, comparativ de fază 3, internațional, multicentric, controlat, deschis, randomizat, cu grup paralel AZA-001 (inițial intitulat AZA PH GL 2003 CL 001, sponsorizat de aplicant), la pacienți cu:

- SMD cu risc intermediar-2 și mare, conform Sistemului Internațional de Punctaj și Prognostic (SIPP),
- anemie refractară cu exces de blaști (AREB),
- anemie refractară cu exces de blaști în transformare (AREB-T),
- leucemie mielomonocitară cronică modificată (LMMCM), conform Sistemului de Clasificare Francez, American, Britanic (FAB).



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

Pacienții cu AREB-T (21-30 % blaști) au fost considerați pacienți cu LAM, conform sistemului curent de clasificare al OMS.

Grupurile de pacienți au primit azacitidinum în asociere cu cel mai bun tratament de susținere (CMBTS; n = 179) respectiv regim de asistență convențională (RAC):

- numai CMBTS, n= 105 pacienți,
- CMBTS + citarabină în doză mică, n= 49 subiecți,
- CMBTS + chimioterapie de inducție standard, n=25 pacienți.

Pacienților li s-a administrat regimul pentru care au fost selectați dacă nu au fost randomizați pentru Vidaza. Din criteriile de includere a făcut parte solicitarea ca pacienții să aibă un scor de performanță conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-2. Subiecții cu SMD secundare au fost excluși din studiu.

Obiectivul principal urmărit în studiul clinic a fost supraviețuirea globală. Vidaza a fost administrat subcutanat în doză de 75 mg/m² zilnic, timp de 7 zile; au urmat 21 zile de pauză (ciclu de tratament de 28 zile), cu o mediană de 9 cicluri (interval = 1-39) și o medie de 10,2 cicluri. În cadrul populației aflată în intenție de tratament (IDT), vârsta mediană a fost de 69 ani (cu limite între 38-88 ani).

În analiza IDT pentru 358 pacienți (179 pacienți cu azacitidină și 179 cu RAC), tratamentul cu Vidaza a determinat următoarele rezultate:

- ✚ supraviețuirea mediană de 24,46 luni față de 15,02 luni (pentru cei cărora li s-a administrat tratament cu RAC),
- ✚ o diferență de 9,4 luni (valoare p a testului log-rank stratificat de 0,0001),
- ✚ rata riscului pentru efectul tratamentului a fost de 0,58 (Î 95 %: 0,43; 0,77),
- ✚ rata de supraviețuire după doi ani a fost de 50,8 % la pacienții cărora li s-a administrat azacitidină față de 26,2 % la pacienții cărora li s-a administrat RAC (p < 0,0001).

Beneficiile Vidaza în privința supraviețuirii au fost consistente, indiferent de opțiunea terapeutică RAC, utilizată în grupul de control.

La analiza subgrupurilor citogenetice SIPP, observații similare în privința supraviețuirii globale mediane au fost făcute în toate grupurile (bună, intermediară, cu citogenetitate redusă, incluzând monosomia 7):

- ❖ creșterea supraviețuirii globale la toate grupurile (< 65 ani, ≥ 65 ani și ≥ 75 ani),
- ❖ timpul până la deces sau transformare în LAM - 13,0 luni, față de 7,6 luni pentru cei care au primit tratament RAC; o ameliorare de 5,4 luni (valoare p a testului log-rank stratificat de 0,0025),
- ❖ reducerea citopeniilor și simptomelor asociate acestora,
- ❖ scăderea necesarului de transfuzii de eritrocite și trombocite,
- ❖ 45,0 % dintre pacienții inițial dependenți de transfuzia cu eritrocite din grupul cu azacitidină au devenit independenți față de transfuzia cu eritrocite în timpul tratamentului, în comparație cu 11,4 % dintre pacienți în grupele RAC asociate (o diferență semnificativă statistic (p < 0,0001) de 33,6% (Î 95 %: 22,4; 44,6),



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

❖ la pacienții care la momentul inițial erau dependenți de transfuzia cu eritrocite și au devenit independenți, durata mediană a independenței față de transfuzia cu eritrocite a fost de 13 luni în grupul cu azacitidină.

S-a demonstrat, de asemenea, un beneficiu privind supraviețuirea la pacienți care nu au prezentat un răspuns complet/parțial în urma tratamentului cu azacitidină. Ameliorarea hematologică (majoră sau minoră), determinată de către CIE, a fost obținută la 49 % dintre pacienții cărora li s-a administrat azacitidină în comparație cu 29% dintre pacienții în grupele RAC asociate ($p < 0,0001$).

La pacienții care prezintă una sau mai multe anomalii citogenetice la momentul inițial, procentul pacienților cu un răspuns citogenetic major a fost similar în grupele cu azacitidină și grupele RAC asociate.

Răspunsul citogenetic minor a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic ($p = 0,0015$) la grupul cu azacitidină (34 %) în comparație cu grupurile RAC asociate (10 %).

4. RECOMANDĂRI PRIVIND TRATAMENTUL ÎN LEUCEMIA MIELOMONOCITARĂ CRONICĂ

În ghidul privind *Diagnosticarea și Managementul Sindroamelor Mielodisplazice la pacienții adulți*, publicat în revista *British Journal of Haematology (2014)* se recomandă pentru leucemia mielomonocitară cronică (LMMC) următoarele opțiuni terapeutice:

- tratament de întreținere ± hidroxycarbamidă (grad de recomandare 1B);
- **azacitidina** în LMMC-2 (grad de recomandare 2C); conform clasificării citogenetice LMMC-2 reprezintă leucemia mieloproliferativă în care numărul de leucocite $\geq 13 \times 10^9/l$;
- transplantul alogenic de celule stem hematopoetice (HSCT) cu sau fără chimioterapie (grad de recomandare 2B);
- includerea pacienților care necesită tratament în studii clinice.

Schemele de tratament pentru pacienții care prezintă risc crescut și nu sunt eligibili pentru transplantul alogenic vor ține seama de următoarele aspecte:

- administrarea uneia dintre cele două tratamente- **azacitidină** sau chimioterapie intensivă- pacienților vârstnici care nu prezintă cariotip advers, este intens disputată de specialiști;
- **azacitidina** este recomandată ca terapie de primă intenție la pacienții neeligibili pentru transplantul de celule stem care prezintă scor intermediar crescut IPSS INT-2, sindrom mielodisplazic cu risc crescut, LMMC-2 sau leucemie acută mieloidă (LAM cu 20-30% blaști) – grad de recomandare 1A; doza va fi 75 mg/m^2 zilnic timp de 7 zile consecutiv dar se acceptă și o schemă de tipul 5-2-2 dacă nu se poate administra 7 zile consecutiv (grad de recomandare 2B);
- pacienții care prezintă răspuns la tratamentul cu **azacitidină** trebuie să îl continue până la pierderea acestuia;
- dacă după 6 cicluri de tratament cu **azacitidină** nu se înregistrează răspuns, pentru o patologie stabilă, medicul sau pacientul pot decide oprirea medicației.



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

Conform prevederilor ghidului clinic de **Leucemie mielomonocitară cronică** publicat în *American Journal of Haematology (2013)*, chimioterapia citotoxică este considerată limitativă, în managementul actual al leucemiei mielomonocitare cronice (LMMC). Hidroxiureea este medicamentul de elecție în cazul pacienților care prezintă niveluri crescute de leucocite.

Terapia suportivă, cu analogi de eritropetină pentru tratarea anemiei, antibiotice administrate profilactic pentru neutropenie și chelatori de fier pentru pacienții care prezintă probleme la transfuzii, este în general similară celei administrate în sindromul mielodisplazic și nu există date care să susțină utilizarea specifică în CMML.

Agenții de hipometilare (**azacitidina** și decitabina) sunt prescrși frecvent pacienților cu LMMC. Nu se cunosc suficiente studii clinice randomizate de fază III care să definească terapia în CMML. Nivelurile crescute de leucocite ($>13 \times 10^9/L$), splenomegalia palpabilă și creșterea blaștilor medulari ($>10\%$) sunt asociate cu un prognostic rezervat în timpul terapiei cu agenți metilanți.

Mutațiile (ASXL1, SETBP1) au impact negativ pentru pacienții naivi la tratament iar eficiența terapiei pentru cei pretratați cu agenți hipometilanți nu se cunoaște. Cea mai bună strategie pentru pacienții diagnosticați cu CMML este includerea în studii clinice. Noi medicamente: clofarabin administrat oral (analog nucleozidic), lenalidomidă (agent imunostimulator), ruxolitinib (inhibitor JAK2) și sotatercept (terapie pentru anemie) sunt investigați în prezent.

Rolul transplantului alogenic de celule stem rămâne controversat.

Ca și în SMD, pacienții tineri care prezintă un pronostic rezervat determinat prin noi modele de prognostic care includ aberații moleculare ar trebui să primească allo-transplantul.

Terapia pentru LMMC a fost discutată și în cadrul **Conferinței Naționale de Hematologie Clinică și Medicină Transfuzională desfășurată în anul 2014 la Sinaia**. În rezumatul lucrării intitulate "**Leucemia mielomonocitară cronică (LMMC) în 2014**", autorii au prezentat tratamentul care poate fi suportiv și direct/țintit [(agenți hipometilanți, transplant alogenic de celule stem hematopoietice (allo-TCSH)) (Patnaik MM, 2013). Se recomandă începerea tratamentului când boala este simptomatică sau progresivă și dacă apar: anemie severă ($Hb < 10g/dL$), blaști în sânge periferic $>5\%$ trombocite $\leq 50 \times 10^9/L$, număr de leucocite $\geq 20 \times 10^9/L$, granulocite imature $\geq 10\%$ în sânge periferic, manifestări extramedulare ale bolii (cutanate, adenopatii), splenomegalie simptomatică (Onida F, 2013).

Strategia tratamentului trebuie decisă în acord cu fenotipul hematologic al bolii (fenotip LMMC-SMD sau LMMC-NMP) și după numărul de blaști din MO (Onida F, 2013; Patnaik MM, 2013; Padron E et al, 2013):

- pacienții cu LMMC-SMD și $< 10\%$ blaști în MO trebuie tratați cu terapie suportivă cu scopul corectării citopeniilor,
- pacienții cu anemie ($Hb < 10g/dL$) și eritropoietina serică $\leq 500mU/dL$ pot fi tratați cu agenți stimulatori ai eritropoiezei,



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

- factorii de creștere ai coloniilor granulocitare sunt recomandați numai în cazul unor infecții frecvente la neutropenici,
- pacienții care primesc transfuzii frecvente cu masă eritocitară și au risc de hemocromatoză au indicație pentru chelatori de fier,
- pentru pacienții tineri cu donatori HLA identici înrudiți, o opțiune terapeutică poate fi allo-TSCH,
- la pacienții cu LMMC-SMD cu număr crescut de blaști ($\geq 10\%$ în MO și $> 5\%$ în sânge), terapia suportivă trebuie completată cu introducerea agenților hipometilanți (5-azacitidina și decitabina),
- o opțiune pentru pacienții selectați poate fi allo-TCSH,
- pacienții cu LMMC-SMD cu număr mare de blaști, rezistenți sau intoleranți la 5-azacitidina și non-eligibili pentru transplant, trebuie tratați cu terapie suportivă și înrolați în trialuri clinice cu agenți terapeutici noi,
- pacienții cu LMMC-NMP și număr scăzut de blaști ($< 10\%$ blaști în MO) trebuie tratați cu terapie de citoreducție,
- hidroxiureea este medicamentul de elecție pentru controlul proliferării celulelor mielomonocitare și reducerea organomegaliei.

Terapia citolică este utilă pentru controlul bolii și prevenirea creșterii rapide a numărului de leucocite la pacienții rezistenți sau intoleranți la hidroxiuree. Mai pot fi utilizați utilizați: etoposid, doze mici de ARA-C, thioguanină. Agenții hipometilanți au fost utilizați în trialuri clinice.

Pacienții cu LMMC-NMP și număr crescut de blaști ($> 10\%$ în MO) trebuie să primească polichimioterapie urmată, când este posibil, de allo-TCSH. Pacienții cu număr mare de blaști rezistenți la schemele de polichimioterapie de tip LA trebuie tratați cu terapii noi, experimentale. Singura opțiune curativă pentru pacienții cu LMMC este allo-TCSH. Allo-TCSH trebuie recomandat (cât mai repede) pentru pacienții tineri cu boală agresivă, scoruri de prognostic nefavorabile, cariotip încadrabil în grupa "high risk", număr crescut de blaști în MO.

Alți agenți utilizați în LMMC, singuri sau în asocieri cu agenți hipometilanți, includ inhibitori ai histondeacetilazei (panobinostat, vorinostat), agenți imunomodulatori (lenalidomida), inhibitori ai farnesyl transferazei (tipifarnib, lornafarnib).

În **Manualul de Medicină** publicat în SUA (*J.R.Harrison, ed.19, 2015*) se recomandă ca tratament actual administrarea de hidroxiuree și terapie suportivă care poate include transfuzii de hematii și utilizarea agenților stimulatori ai eritropoesinei.

Eficacitatea superioară a hidroxiureei față de etoposida orală a fost dovedită în urma unui studiu clinic randomizat. Se precizează că nici un alt chimioterapic administrat în monoterapie sau în asocieri posibile nu a fost superior hidroxycarbamidei.

Allo-transplantul de celule stem este o opțiune viabilă de tratament pentru pacienții eligibili care prezintă pronostic rezervat.



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

Datorită suprapunerii parțiale a fenotipurilor în sindromul mielodisplazic (MSD) și neoplasmul proliferativ (MPN) precum și a prezenței anomaliilor genetice de tip *MSD-like/methylation* în CMML, agenții de hipometilare ca **5-azacitidina** și decitabina au prezentat eficacitate limitată.

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul este rambursat în 16 țări ale Uniunii Europene: Belgia, Republica Cehă, Cipru, Croația, Franța, Germania, Grecia, Italia, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Scoția, Slovacia, Spania, Suedia.

6. PUNCTAJ

criteriu de evaluare	Nr. puncte
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 – 16 țări	25
Total Punctaj	80

7. CONCLUZIE

Conform OMS 387/2015 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, 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. RECOMANDARE

Se recomandă depunerea unei dovezi privind aprobarea prețului de către Ministerul Sănătății.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu