



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: DECITABINUM

INDICAȚIE:

TRATAMENTUL PACIENȚILOR ADULȚI, NOU DIAGNOSTICAȚI CU LEUCEMIE MIELOIDĂ ACUTĂ DE NOVO SAU SECUNDARĂ, ÎN CONFORMITATE CU CLASIFICAREA ORGANIZAȚIEI MONDIALE A SĂNĂTĂȚII CARE NU SUNT CANDIDAȚI PENTRU CHIMIOTERAPIA STANDARD DE INDUCȚIE

SOLICITARE:

Modificarea notării cu (****) și notarea cu (**)





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

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Decitabinum

1.2. DC: Dacogen 50 mg

1.3 Cod ATC: L01BC08

1.4. Detinătorul de APP: Janssen Cilag Internationall NV - Belgia

1.5. Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	5mg/ml
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie x 1 flacon din sticla tip 1 x 20ml transparent incolor, închis cu un dop din cauciuc bromobutitic și un sigiliu de Al cu un capac de plastic de tip flip-off x 50mg decitabina

1.7. Dacogen Preț (RON) –CANAMED ediția aprilie 2016

Denumire comercială	Ambalaj al U.T.	Concentrație/U.T.	Preț cu amănuntul maximal cu TVA	Preț cu amănuntul maximal cu TVA/UT
Dacogen 50 mg	1	5mg/ml	5418.99	5418.99

1.8. Indicațiile terapeutice și dozele de administrare conform RCP-ului Dacogen [1]

Indicații terapeutice	Doza zilnică recomandată	Durata medie a tratamentului
Tratamentul pacienților adulți, nou diagnosticați cu leucemie mieloidă acută (LMA) de novo sau secundară, în conformitate cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) care nu sunt candidați pentru chimioterapia standard de inducție	Într-un ciclu de tratament, Dacogen se administrează în doză de 20 mg/m ² suprafață corporală, prin perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, cu repetare zilnică timp de 5 zile consecutive (de exemplu, un total de 5 doze per ciclu de tratament). Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 20 mg/m ² , iar doza totală per ciclu de tratament nu trebuie să	Se recomandă ca pacienții să urmeze minimum 4 cicluri de tratament; cu toate acestea, pentru obținerea unei remisiuni complete sau parțiale pot fi necesare mai mult de 4 cicluri. Tratamentul poate



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

	depășească 100 mg/m ² . Ciclul trebuie repetat o dată la 4 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic al pacientului și de toxicitatea observată.	fi continuat atâta timp cât pacientul are un răspuns, continuă să beneficieze sau prezintă boală stabilă, de exemplu, în absența progresiei evidente. În cazul în care după 4 cicluri de tratament, valorile hematologice ale pacientului (de exemplu, numărul de trombocite sau numărul absolut de neutrofile), nu revin la valori preterapeutice sau dacă apare progresia bolii (numărul celulelor blastice periferice este în creștere sau valorile celulelor blastice medulare se deteriorează), se poate considera că pacientul nu răspunde la tratament și trebuie avute în vedere opțiuni terapeutice alternative la Dacogen.
--	---	--

1.9. Compensare actuală în baza:

- HG 720/2008: Sublista C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, 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, poziția 82
- Ordinului 1301/500/2008, pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare





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

2. CRITERII DE EMITERE A DECIZIEI PENTRU ELIMINAREA/ADĂUGAREA NOTĂRII CU (*), (**), (***) SAU (****):

Conform ordinului 861/2014, anexa 2, lit. B, pct.7, criteriile în baza cărora se poate realiza modificarea notării cu [*] a unui DCI deja compensat sunt:

- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare;
- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/ supraviețuire limitată);
- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar;
- ✓ Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament (stabilirea profilului pacientului țintă, stabilirea numărului maxim de pacienți care pot fi tratați și perioada pentru care se asigură tratamentul).

2.1 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare

Ghidul de diagnostic, tratament și urmărire în leucemia acută mieloblastică, publicat în 2013, de către Societatea Europeană de Oncologie, recomandă pentru pacienții cu co-morbidități semnificative și vârstnicii care nu sunt eligibili pentru administrarea unui tratament intensiv, administrarea celui mai bun tratament suportiv (BSC, best supportive care) sau a unui tratament sistemic paliativ, care poate include doze reduse de citarabină sau un agent demetilant, de exemplu **decitabină** sau azacitidină [nivel de evidență II, grad de recomandare B] [2].

Decitabina comparativ cu tratamentul suportiv s-a dovedit a fi mult mai eficace, conform rezultatelor studiului clinic pivot de fază III, care a stat la baza deciziei de acordare a autorizației de punere pe piață a medicamentului Dacogen.

La acest studiu au participat 485 pacienți cu LAM, randomizați pe două brațe de tratament, unul care a primit decitabină, iar cel de-al doilea care a primit medicația considerată standard terapeutic (doză mică de citarabină sau terapie suportivă). Rezultatele obținute au evidențiat următoarele:

- ✓ o creștere a supraviețuirii globale cu 2,7 luni sub tratament cu decitabină, comparativ cu standardul terapeutic; rezultatul a fost semnificativ statistic după cea de-a doua analiză post-hoc.
- ✓ o creștere semnificativă de 3,7 luni a supraviețuirii fără progresia bolii cu decitabină, comparativ cu 2,1 luni, sub tratament standard
- ✓ o creștere semnificativă a ratei de remisiune completă cu decitabină (17,8%), comparativ cu rata obținută cu terapia standard (7,8%)
- ✓ durabilitatea răspunsului la decitabină (mediana: 8,3 luni) [3].



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

2.2 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/supraviețuire limitată)

Incidența anuală a leucemiei acute mieloblastice (LAM) la adulții europeni este de 5-8 cazuri la 100 000 de persoane, cunoscând o creștere abruptă la populația cu vârste de peste 70 de ani, unde incidența ajunge până la 15-25/100 000/an. Mortalitatea anuală cauzată de LAM este de 4-6 cazuri la 100 000 [2].

LAM este o afecțiune malignă clonală a precursorilor hematopoetici din măduva hematogenă, caracterizată prin acumularea de celule slab diferențiate în măduvă și sânge [4]. Tabloul clinic al bolii reflectă hematopoieza inefficientă: fatigabilitatea, determinată de anemie, hemoragia, determinată de trombocitopenie, infecțiile și febra, determinate de neutropenie. Netratată LAM prezintă o evoluție rapid progresivă spre deces [3].

2.3 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar;

Nu e cazul

2.4 Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament

Nu e cazul

3. COSTUL TERAPIEI

Dacogen 50 mg (JANSSEN - CILAG INTERNATIONAL NV-BELGIA) este comercializat sub formă de cutie x 1 flacon din sticla tip 1 x 20ml transparent incolor, închis cu un dop din cauciuc bromobutilic și un sigiliu de Al cu un capac de plastic de tip flip-off x 50mg decitabina, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 5418,99 lei/UT.

Un flacon de pulbere conține 50 mg decitabină. În urma reconstituirii cu 10 ml de apă pentru preparate injectabile, fiecare ml de concentrat conține 5 mg de decitabină.

Conform RCP, într-un ciclu de tratament, **Dacogen** se administrează în doză de 20 mg/m² suprafață corporală, prin perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, cu repetare zilnică timp de 5 zile consecutive (de exemplu, un total de 5 doze per ciclu de tratament). Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 20 mg/m² iar doza totală per ciclu de tratament nu trebuie să depășească 100 mg/m². Se recomandă ca pacienții să urmeze minimum 4 cicluri de tratament; cu toate acestea, pentru obținerea unei remisiuni complete sau parțiale pot fi necesare mai mult de 4 cicluri.

În aceste condiții, costul terapiei cu **Dacogen 50 mg**, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **352.234,35 lei** (5418,99 lei/UT x 5 UT x 13 cicluri la 4 săptămâni).





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

4. CONCLUZII

Având în vedere cele expuse mai sus, considerăm că medicamentul cu DCI Decitabinum întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**), (***) sau (****) a unui DCI deja compensat conform ordinului 861/2014.

5. RECOMANDĂRI

Propunem modificarea Hotărârii Guvernului nr. 720/2008, Sublistei C "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%", 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, poziția 82 și trecerea DCI decitabinum de la (****) la (**).

Referințe bibliografice:

1. RCP Dacogen 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002221/WC500133569.pdf, accesat în octombrie 2016
2. M. F. Fey & C. Buske, Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi138–vi143, 2013, file:///C:/Users/cristiana.suciu/Desktop/DECITABINUM/Ann%20Oncol-2013-Fey-vi138-43.pdf, accesat în octombrie 2016
3. Assessment report Dacogen, EMA/620205/2012, 19 July 2012, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002221/WC500133571.pdf, accesat în octombrie 2016
4. Harrison, Manual de medicină ed a 18-a, ed. All 2014, p. 403-406

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu