



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: AZACITIDINUM

INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem

**hematopietice (TCSH) cu LAM cu > 30 % blaști medulari conform clasificării
Organizației Mondiale a Sănătății**

Data depunerii dosarului

02.04.2018

Numărul dosarului

2177

**Recomandare: Actualizarea protocolului de prescriere pentru pacienții cu LAM cu >30%
blaști**



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Azacitidinum

1.2. DC: Vidaza pulbere pentru suspensie injectabila

1.3. Cod ATC: L01BC07

1.4. Data eliberării APP: 17.12.2008

1.5. Deținătorul de APP: Celgene Europe Limited

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	pulbere pentru suspensie injectabila
Concentrația	25 mg/ml
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticlă incoloră x 100 mg pulb. pt. susp. inj.

1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1606.66 Ron
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1606.66 Ron

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durată medie a tratamentului
Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu > 30 % blasti medulari conform clasificării OMS	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 ² de suprafață corporală, injectată subcutanat, zilnic, timp de 7	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.

zile, urmată de o perioadă de pauză de 21 zile (ciclu de tratament de 28 zile).

Analize de laborator

Înainte de inițierea tratamentului și înainte de fiecare ciclu terapeutic trebuie investigată funcția hepatică, creatinina serică și bicarbonatul seric. Hemoleucograma completă trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului și de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și toxicității, dar cel puțin înainte de fiecare ciclu terapeutic.

Ajustarea dozei ca urmare a toxicității hematologice

Toxicitatea hematologică este definită ca fiind cel mai mic număr de leucocite/neutrofile obținut într-un anumit ciclu (limita inferioară (minim)), dacă numărul trombocitelor este $\leq 50,0 \times 10^9 / l$ și/sau numărul absolut de neutrofile (NAN) este $\leq 1 \times 10^9 / l$.

Restabilirea este definită printr-o creștere a liniei (liniilor) celulare la care s-a observat toxicitate hematologică de cel puțin jumătate din diferența dintre numărul minim și numărul inițial plus numărul minim (adică, numărul de celule sanguine la restabilire $\geq$ numărul minim + $(0,5 \times [\text{numărul inițial} - \text{numărul minim}])$).

Pacienții fără număr inițial redus de celule sanguine (adică, celule albe sanguine (CAS) $\geq 3,0 \times 10^9 / l$ și număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9 / l$; trombocite $\geq 75,0 \times 10^9 / l$), înainte primului tratament

Dacă în urma tratamentului cu Vidaza se observă toxicitate hematologică, următorul ciclu de tratament trebuie amânat până la restabilirea numărului de trombocite și NAN. Dacă restabilirea se obține într-un interval de 14 zile, nu este necesară ajustarea dozei. Dacă restabilirea nu se obține într-un interval de 14 zile, doza trebuie redusă conform tabelului următor. După modificările dozelor, durata ciclului trebuie să revină la 28 zile.

Numărul minim		% dozei în ciclul următor, dacă restabilirea* nu este obținută într-un interval de 14 zile
NAN ($\times 10^9 / l$)	Trombocite ($\times 10^9 / l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Restabilirea = număr $\geq$ numărul minim + $(0,5 \times [\text{numărul inițial} - \text{numărul minim}])$

Pacienții cu număr inițial redus de celule sanguine (adică, celule albe sanguine (CAS) $< 3,0 \times 10^9 / l$ sau NAN $< 75,0 \times 10^9 / l$) înainte primului tratament

Dacă în urma tratamentului cu Vidaza scăderea numărului CAS sau NAN sau trombocitelor față de valorile anterioare tratamentului este ≤ 50 % sau mai mare de 50 %, dar cu o ameliorare a diferențierii oricărei linii celulare, următorul ciclu nu trebuie amânat și doza nu trebuie ajustată.

Dacă scăderea numărului CAS sau NAN sau trombocitelor este mai mare de 50 % față de valoarea dinaintea tratamentului, fără nicio ameliorare a diferențierii vreunei linii celulare, următorul ciclu de tratament cu Vidaza trebuie amânat până la restabilirea numărului de trombocite și NAN. Dacă restabilirea se obține într-un interval de 14 zile, nu este necesară ajustarea dozei. Dacă restabilirea nu se obține într-un interval de 14 zile, ar trebui determinată celularitatea măduvei osoase. Dacă celularitatea măduvei osoase este > 50 %, doza nu trebuie ajustată. Dacă celularitatea măduvei osoase este ≤ 50 %, tratamentul ar trebui amânat și doza redusă conform tabelului următor:



Celularitatea măduvei osoase	% dozei în ciclul următor, dacă restabilirea* nu este obținută într-un interval de 14 zile	
	Restabilire* ≤ 21 zile	Restabilire* > 21 zile
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 modificată și completată cu H.G. nr. 344/2019, medicamentul cu DCI azacitidinum este menționat în SUBLISTA C aferentă *DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie.*

Condițiile de rambursare pentru azacitidinum, sunt prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare. Protocolul pentru DCI azacitidinum este redat în cele ce urmează:

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 cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20 - 30% blaști și linii multiple de displazie, conform clasificării OMS.

(2) Tratamentul pacienților adulți cu leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10 - 19% blaști medulari, fără boală mieloproliferativă și neeligibili pentru transplantul de celule stern hematopoietice.

(3) 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, prelungește 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. Perioada de tratament:

Se recomandă ca pacienților să li se administreze cel puțin 6 cicluri. Întrucât răspunsul se poate instala lent, o evaluare a răspunsului sau eșecului mai devreme de trei luni nu e recomandată.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul beneficiază de pe urma tratamentului sau până la progresia bolii.

Monitorizarea tratamentului:

A. Înaintea inițierii tratamentului și înaintea fiecărui ciclu terapeutic trebuie investigate:

- Hemoleucograma completă trebuie efectuată înaintea inițierii tratamentului și ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și toxicității, dar cel puțin înaintea fiecărui ciclu terapeutic deoarece tratamentul cu azacitidină este asociat cu citopenii, mai ales pe perioada primelor două cicluri.

- Evaluarea cardiopulmonară înainte de tratament și pe durata tratamentului este necesară la pacienții cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară

- funcția hepatică

- funcția renală

- semnele și simptomele de hemoragie (gastrointestinal și intracraniană) trebuie monitorizate la pacienți, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului

B. Investigații pe parcursul tratamentului

- Hematologie - sânge periferic - hemograma la 2 - 3 zile (sau la indicație)

- tablou sanguin - la sfârșitul perioadei de aplazie (L > 1000), sau la indicație

- Hematologie - măduvă osoasă - aspirat medular - la sfârșitul perioadei de aplazie, în caz de hemogramă normală, tablou sanguin normal (fără blaști) pentru evaluarea răspunsului

- Biochimie

- uzuale, LDH, acid uric - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație

- ionogramă - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație

- procalcitonină în caz de febră cu culturi negative

- Hemostază - la indicație

- Imagistică - RX, Eco, CT, RMN - la indicație

- Bacteriologie

- hemoculturi - ascensiune febrilă >37,8° C (temperatură periferică corespunzând unei temperaturi centrale de 38,3° C), repetat dacă persistă febra > 72 ore sub tratament antibiotic

- exudat faringian, examen spută, coproculturi, etc la indicație

- cultură cateter - recomandată ca sistematică la suprimarea cateterului

- test Galactomannan în caz de suspiciune de aspergiloză

C. La sfârșitul tratamentului de inducție

- Hematologie: hemogramă, citologie periferică, medulograma, uneori imunofenotipare

- Citogenetică - cariotipul poate fi util în cazul în care criteriile periferice și medulare de remisiune completă sunt îndeplinite, în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului

- Biologie moleculară - în caz că există un marker inițial cuantificabil - de exemplu BCR - ABL, care să permită evaluarea bolii reziduale.



D. La sfârșitul tratamentului

- Hematologie: hemogramă, citologie, imunologie, medulogramă

- Citogenetică - cariotip - în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului

- Biologie moleculară - dacă exista un marker inițial (cuantificabil sau necuantificabil). în cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare și pe parcursul tratamentului (la 3 luni)

Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Răspunsul la terapie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate.

În timpul aplaziei post chimioterapie de inducție, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice.

Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizați sunt cei standard pentru leucemii acute (hematopoieza normală, blaști sub 5% în măduvă, fără corpi Auer, absenta imunofenotipului de celula stem leucemică, eventual a modificărilor citogenetice sau/și moleculare, unde este cazul).

Criterii de întrerupere a tratamentului

S-au raportat cazuri de fasciită necrozantă, inclusiv letale, la pacienții tratați cu azacitidina. La pacienții care dezvoltă fasciită necrozantă, tratamentul cu azacitidina trebuie întrerupt și trebuie inițiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.

La pacienții cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacții grave de hipersensibilitate. în cazul reacțiilor de tip anafilactic, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat și se va iniția un tratament simptomatic adecvat.

V. Prescriptori

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialist de oncologie medicală, dacă în județ nu exista hematologi).

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în cadrul Listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor criterii:

2.1 Creare adresabilitate pacienți

- pacienți adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice cu LAM cu > 30 % blaști medulari

2.2. Nivel de compensare similar

Actual, medicamentul cu DCI a Azacitidinum este compensat în baza H.G. nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus pe sublista C2, secțiunea P3 Programul National de Oncologie.

În prezent, indicația de rambursare aferentă medicamentului azacitidinum nu acoperă segmentul pacienților cu LAM cu blaști > 30% . Pentru soluționarea acestei situații, reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață pentru medicamentului Vidaza a solicitat ANMDMR modificarea protocolului de prescriere a acestui medicament astfel încât medicamentul amintit să fie administrat populației menționate în regim rambursat.

2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene



Medicamentul cu DCI Azacitidinum este rambursat în 16 state membre ale Uniunii Europene. Conform declarației DAPP aceste state sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Danemarca, Finlanda, Grecia, Italia, Luxemburg, Malta, Olanda, Spania și Suedia. Nivelul de rambursare în statele membre menționate este de 100%.

3. CONCLUZII

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014, medicamentul cu DCI Azacitidinum întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru mutare/adăugare automată în *Listă*.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Azacitidinum astfel încât medicamentul să se administreze pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice cu LAM cu > 30 % blaști medulari.

DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu