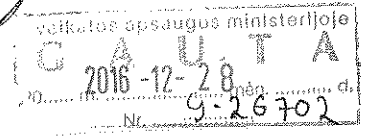


J. Tomošaitis  
2016-12-28



PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA  
VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos  
priemonių kompensavimo komisijai

2016-12-28 Nr. 11.18) LR-  
I Nr. 4945

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

VIDAZA (azacitidinas) 25 mg/ml milteliai injekcinei suspensijai

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Suaugusių pacientų, kuriems negali būti taikoma hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija (HKLT), gydymas sergant:

- Vidutinės-2 ir didelės rizikos pagal Tarptautinę prognostinio vertinimo sistemą (angl. *International Prognostic Scoring System*, IPPS) mielodisplazijos sindromu (MDS);
- lėtine mielomonocitine leukemija (LMML) esant 10–29 % blastų kaulų čiulpuose, nesant mieloproliferacinės ligos;
- ūmine mieloidine leukemija (ŪML), esant 20–30 % blastų ir daugiaelei displazijai pagal pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) klasifikaciją;
- ŪML, esant > 30 % blastų kaulų čiulpuose pagal PSO klasifikaciją.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Ūminė mieloidinė leukemija (C92.0).

1.4. Siūlomi apribojimai

65 metų ar vyresnių suaugusių pacientų, sergančių ŪML, esant >30% blastų kaulų čiulpuose pagal PSO klasifikaciją, gydymui, kai negalima taikyti HKTL.

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

### 2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: antineoplastinės medžiagos, pirimidino analogai; ATC kodas – L01BC07.

#### Veikimo mechanizmas

Manoma, kad azacitidinas antineoplazinis poveikis pasireiškia per daugelį mechanizmų, įskaitant citotoksinį poveikį nenormalioms hemopoetinėms ląstelėms kaulų čiulpuose ir DNR hipometilinimą. Azacitidino citotoksinis poveikis gali pasireikšti dėl DNR, RNR ir baltymų sintezės slopinimo, įjungimo į RNR ir DNR bei DNR pakenkimo procesų aktyvavimo. Neproliferuojančios ląstelės yra santykinai nejautrios azacitidinui. Įjungus azacitidiną į DNR, inaktyvinamos DNR metiltransferazės, dėl to pasireiškia DNR hipometilinimas. Normalaus ląstelių ciklo reguliavime dalyvaujančių nenormaliai metilintų genų DNR hipometilinimas, diferenciacijos ir žūties eiga gali sąlygoti pakartotinę genų ekspresiją ir vėžį slopinančių funkcijų, veikiant vėžines ląsteles, atsistatymą. Santykinė DNR hipometilinimo reikšmė lyginant su citotoksiškumu ir kitokiu azacitidino poveikiu, klinikiniais rezultatais neiširta.

#### Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė pirmajam gydymo ciklui visiems pacientams, neatsižvelgiant į pradinius kraujo laboratorinių tyrimų rodmenis, yra 75 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto, suleidžiant po oda kasdien 7 dienas iš eilės, po to darant 21 dienos pertrauką (28 dienų gydymo ciklas).

Rekomenduojama, kad pacientams būtų taikomi mažiausiai 6 gydymo ciklai. Gydymą reikia tęsti, kol naudinga pacientui arba kol pradeda progresuoti liga.

Pacientus reikia stebėti dėl toksinio poveikio kraujui ir inkstams.

### 2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašyti vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 ■
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti	5 □

2.3. Azacitidinas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti antimetabolitų grupės antinavikiniais vaistiniams preparatams, pirimidinų analogams. Šiai grupei taip pat priskiriamas citarabinas, kuriuo šiuo metu gydoma stacionare, tačiau jis nėra įtrauktas į A sąrašą.

## 3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

- Dombret (2015). Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015;126(3):291-299).

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
Dombret (2015)	1						1	2

\* Tiksliai aprašytas tyrimas, išskyrus tyrimo kodą.

\*\* Nėra aprašyta, kaip buvo atliktas tyrimas.

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- Dombret (2015)

Tai randomizuotas, atviras 3 fazės klinikinis tyrimas, kuriame azacitidino efektyvumas ir saugumas buvo lyginamas su įprastiniais vaistais skiriamais naujai diagnozuotiems pacientams, sergantiems ūmine mieloidine leukemija (ŪML) su >30% blastų kaulų čiulpuose. Prieš randomizaciją visiems pacientams buvo skirtas standartinis priežiūros režimas (SPR) - standartinė indukcinė chemoterapija antraciklinu ir citarabinu, mažų dozių citarabino terapija arba palaikomasis gydymas. Tyrime dalyvavo 65 metų ir vyresni pacientai, kuriems naujai diagnozuota *de novo* arba antrinė ŪML, esant > 30 % blastų kaulų čiulpuose pagal PSO klasifikaciją, būklės įvertinta ≤ 2 pagal ECOG skalę, kuriems negalima taikyti hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacijos (HKLT). Tiriamųjų amžiaus mediana buvo 75 metai. Tyrimo pradžioje 60,7 % pacientų nustatyta kitaip neapibūdinta ŪML, 32,4 % nustatyta ŪML su pakitimais, susijusiais su mielodisplazija, 4,1 % – su gydymu susijusios mieloidinės neoplazmos ir 2,9 % – ŪML su besikartojančiomis genetinėmis anomalijomis pagal PSO klasifikaciją.

Pacientai santykiu 1:1 buvo suskirstyti į dvi grupes: 1) AZA – azacitidino ir geriausios palaikomios priežiūros (GPP; n=241); 2) SPR – standartinis priežiūros režimas; n=247. SPR sudarė vien tik GPP (n = 45), nedidelės citarabino dozės + GPP (n = 158) arba standartinės intensyviosios chemoterapijos su citarabinu ir antraciklinu + GPP (n = 44) pogrupiai. Azacitidino 75 mg/m<sup>2</sup> buvo švirksčiama po oda kartą per parą 7 dienas iš eilės, po to daroma 21 dienos pertrauka (28 dienų gydymo ciklas); gydymo mediana 6 ciklai. Vien tik GPP gydomų pacientų gydymo mediana – 3 ciklai, nedidelėmis citarabino dozėmis gydomų pacientų gydymo mediana – 4 ciklai ir standartine intensyviaja chemoterapija gydomų pacientų gydymo mediana – 2 ciklai. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (OS – *overall survival*). Antrinės vertinamosios baigtys buvo 1 metų išgyvenamumo dažnis, hematologinis atsakas.

Vidutinė pacientų stebėjimo trukmė buvo 24,4 mėn. Bendrojo išgyvenamumo mediana buvo ilgesnė AZA grupėje palyginus su SPR, atitinkamai 10,4 mėn. (95% PI nuo 8 iki 12,7 mėn.) vs 6,5 mėn. (95% PI nuo 5 iki 8,6%); rizikos santykis (HR) 0,85 (95% PI nuo 0,69 iki 1,03), tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas - sluoksniuotoji logaritminio rango (log-rank) p=0,1009 (dvipusė). AZA grupės pacientų vienerių metų trukmės išgyvenamumo rodiklis buvo 46,5 %, o pacientų,

kuriems buvo skiriama SPR, – 34,3 %. Vertinant antrines vertinamąsias baigtis statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nebuvo.

Visuose iš anksto numatytuose pogrupiuose – amžius (< 75 m. ir ≥ 75 m.), lytis, rasė, ECOG įvertinimas (0 arba 1 ir 2), citogenetinė rizika tyrimo pradžioje (vidutinė ir bloga), geografinis regionas, PSO ŪML klasifikacija, bendras leukocitų skaičius tyrimo pradžioje ( $\leq 5 \times 10^9/l$  ir  $> 5 \times 10^9/l$ ), blastų kaulų čiulpuose kiekis tyrimo pradžioje ( $\leq 50\%$  ir  $> 50\%$ ) bei ankstesnis sirgimas mielodisplazniu sindromu – stebėta didesnė nauda bendram išgyvenamumui vartojant azacitidino. Pasibaigus tyrimui, AZA grupėje 69 (28,6%) ir SPR grupėje 75 (30,4%) pacientų buvo skirtas tolimesnis ŪML gydymas. AZA ir SPR grupėse dažniausiai buvo skiriama atitinkamai citarabino 16,6% ir 11,3%, azacitidino 4,6% ir 13% ir /ar decitabino 0,8% kiekvienoje grupėje. OS mediana AZA ir SPR grupėse atitinkamai buvo 12,1 mėn. vs 6,9 mėn., HR 0,76 (95% PI nuo 0,6 iki 0,96),  $p=0,019$ .

AZA grupėje buvo stebimas mažesnis eritrocitų bei trombocitų transfuzijų poreikis. AZA grupės pacientų, kurie tyrimo pradžioje buvo priklausomi nuo eritrocitų transfuzijų, 38,5 % tapo nepriklausomi nuo eritrocitų transfuzijų visą gydymo laikotarpį, lyginant su 27,6 % pacientų SPR grupėse. Taip pat AZA grupės pacientų, kurie tyrimo pradžioje buvo priklausomi nuo trombocitų transfuzijų, 40,6% tapo nepriklausomi nuo trombocitų transfuzijų visą gydymo laikotarpį, lyginant su 29,3% pacientų SPR grupėse.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 99,2% pacientų AZA grupėje ir 100% pacientų SPR grupėje. Dažniausios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos pacientams, gavusiems azacitidino, mažų dozių citarabino terapiją ar standartinę indukcinę chemoterapiją, atitinkamai buvo pykinimas (7.1%, 22.2% ir 42.9%), neutropenija (19.9%, 22.9%, ir 31.0%), trombocitopenija (7.4%, 22.2% ir 21.4%). Dažniausios rimtos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė panašiu dažniu pacientams, gavusiems azacitidino, mažų dozių citarabino terapiją ar standartinę indukcinę chemoterapiją: febrili neutropenija (25.0%, 24.8% ir 24.3%), pneumonija (20.3%, 19.0% ir 14.9%) ir karščiavimas (10.6%, 10.5% ir 8.9%).

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

\*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

\*\*Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

\*\*\*Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

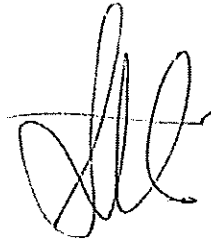
## 1. Išvada

Terapinė vertė: 10 balų

Azacidinas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti antimetabolitų grupės antinavikiniam vaistiniams preparatams, pirimidinų analogams. Šiai grupei taip pat priskiriamas citarabinas, kuriuo šiuo metu gydoma stacionare, tačiau jis nėra įtrauktas į A sąrašą.

Vertinimui pateiktame klinikiname tyrime gydymas azacidinu lyginamas su standartiniu priežiūros režimu. Bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 3,8 mėn. ilgesnė azacidino grupėje negu standartinės priežiūros grupėje, tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių vertinant antrines vertinamąsias baigtis nenustatyta. Azacidinas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Viršininko pavaduotojas,  
laikinais vykdantis viršininko funkcijas,



Žydrūnas Martinėnas