

J. Tomasevičius
 2016-10-12



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

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

2016-10-12 Nr. 11.18/288-
 I Nr. 1497

**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

DACOGEN (decitabinas) milteliai infuzinio tirpalo koncentratui, 50mg N1.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Dacogen yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams su neseniai diagnozuota pirmine arba antrine ūmine mieloidine leukemija (ŪML) pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) klasifikaciją, kuriems netinka standartinė indukcinė chemoterapija.

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

Ūminė mieloidinė leukemija (C92.0).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal indikaciją.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antinavikiniai vaistiniai preparatai, antimetabolitai, pirimidinų analogai, ATC kodas – L01BC08.

Veikimo mechanizmas

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g.139A, LT-09120 Vilnius,
 tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt
 Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

Decitabinas (5-aza-2'-deoksicitidinas) yra citidino deoksinukleozido analogas, kuris mažomis dozėmis selektyviai slopina DNR metiltransferazes, sukeldamas geno aktyvatoriaus hipometilinimą, kuris gali baigtis naviko slopinimo genų reaktyvacija, ląstelių diferenciacijos ar ląstelių senėjimo sužadiniu, po kurių seka užprogramuota ląstelės mirtis.

Dozavimas

Gydymo ciklo metu 5 paras iš eilės vieną kartą per parą kartotinai yra skiriama 20 mg/m² kūno paviršiaus ploto Dacogen dozės infuzija į veną per 1 valandą (t. y., iš viso 5 dozės per gydymo ciklą). Visa paros dozė privalo būti ne didesnė kaip 20 mg/m² ir visa dozė per gydymo ciklą privalo būti ne didesnė kaip 100 mg/m². Praleidus dozę, gydymas turi būti atnaujintas kiek galima greičiau. Ciklas turi būti kartojamas kas 4 savaites, atsižvelgiant į paciento organizmo klinikinį atsaką ir pastebėtą toksinį poveikį. Pacientus rekomenduojama gydyti mažiausiai 4 ciklus. Vis dėlto, gali prireikti daugiau kaip 4 ciklų, kol bus pasiekta visiška arba dalinė remisija. Gydymas gali būti tęsiamas tol, kol yra stebimas paciento organizmo atsakas, gydymas ir toliau yra naudingas arba yra stebima stabili ligos eiga (t. y. nėra akivaizdaus ligos progresavimo).

Jeigu po 4 ciklų paciento kraujo tyrimo rodmenys (t. y., trombocitų kiekiai ar absoliutus neutrofilų kiekis) nesugrįžta į prieš gydymą buvusių lygmenis arba pasireiškia ligos progresavimas (periferiniame kraujyje blastų kiekiai didėja ar kaulų čiulpuose blastų kiekiai blogėja), galima vertinti, kad paciento organizmas nereaguoja į gydymą, ir turi būti apsvarstytos alternatyvios gydymui Dacogen terapinės priemonės.

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 sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziniškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

Decitabinas 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.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. *DACO-016. Kantarjian HM et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2670-7. doi: 10.1200/JCO.2011.38.9429. Epub 2012 Jun 11. PubMed PMID: 22689805.*

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**		
I. DACO-016	1						1	2

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

DACO-016 - tai multicentrinis randomizuotas atviras 3 fazės klinikinis tyrimas lyginantis decitabino saugumą ir efektyvumą su paciento pasirinktu gydymu gydytojui patarus (palaikomasis gydymas [supportive care] arba citarabinas), gydant ūmia mieloidieė leukemija (ŪML) sergančius pacientus. Tyrime dalyvavo ≥ 65 m. pacientai, kuriems neseniai buvo diagnozuota ir histologiniais tyrimais patvirtinta pirminė ar antrinė ūminė mielogeninė leukemija ($\geq 20\%$ blastų) ir kuriems nustatyta bloga ar vidutinė blogus citogenetinė rizika. Pacientai, kurie atitiko kriterijus indukciniai chemoterapijai į tyrimą nebuvo įtraukti. Tiriamieji santykiui 1:1 buvo randomizuoti į 2 grupes: decitabino (D, n=242) ir pasirinkto gydymo (PG, n=243, iš jų 215 pacientų vartojo citarabiną, 28 pacientams buvo taikoma palaikomasis gydymas). Decitabino buvo skiriama 20 mg/m² kūno paviršiaus ploto infuzija į veną per 1 valandą 5 paras iš eilės, ciklą kartojant kas 4 savaites. Citarabino buvo skiriama 20 mg/m² injekcija po oda kartą per dieną 10 dienų iš eilės, ciklą kartojant kas 4 savaites. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos atkryčio ar progresavimo, mirties, nepageidaujamo toksiškumo.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (OS – *overall survival*).

Antrinė vertinamoji baigtis buvo visiško remisijos dažnis (CR – *complete remission*) kartu su CR be pilno trombocitų kiekio atsistatymo (CRp), ir nepageidaujamas poveikis.

Atlikus pirminę tyrimo rezultatų analizę nustatyta, kad bendrasis išgyvenamumas buvo ilgesnis decitabino grupėje, tačiau statistiškai patikimai nesiskyrė nuo kontrolinės grupės (atitinkamai 7,7 mėn. ir 5 mėn., rizikos santykis 0,85; p=0,108). Baigus tyrimą ir atlikus galutinę duomenų analizę nustatyta, kad bendrasis išgyvenamumo skirtumas tarp grupių buvo statistiškai patikimas (D grupėje – 7,7 mėn., PG grupėje, 5 mėn., rizikos santykis – 0,82 (95% PI 0,68; 0,99) logrank p=0,0373.

Antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai parodyti žemiau:

Response	TC							
	Supportive Care (n = 28)		Cytarabine (n = 215)		Total TC (n = 243)		Decitabine (n = 242)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
CR	1	3.6	17	7.9	18	7.4	38	15.7
CRi	1	3.6	6	2.8	7	2.9	24	9.9
CRp	0	0	1	0.5	1	0.4	5	2.1
CR + CRp	1	3.6	18	8.4	19	7.8*	43	17.8*
Partial remission	1	3.6	8	3.7	9	3.7	6	2.5
Stable disease	3	10.7	52	24.2	55	22.6	67	27.7
Progressive disease	10	35.7	69	32.1	79	32.5	50	20.7
Not evaluable	12	42.9	63	29.3	75	30.9	57	23.6

Abbreviations: CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete blood count recovery; CRp, complete remission with incomplete platelet recovery; TC, treatment choice.
*P = .001 (Fisher's exact test); odds ratio, 2.5; 95% CI, 1.40 to 4.78.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Gydymo decitabino trukmės mediana buvo 4,4 mėn., o PG grupėje – 2,4 mėn. Dažniausios su gydymu susijusios 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo trombocitopenija (D - 40%, citarabino [C] - 35%, paliatyvaus gydymo [P] - 14%), anemija (D - 34%, C- 27%, P - 14%), neutropenija (D – 24%, C – 15%), febrili neutropenija (D – 21%, C – 15%). Detalesnė informacija apie nepageidaujamus reiškinius pateikta lentelėse.

Table 3. Treatment-Emergent Adverse Events of Grades 3 or 4 in \approx 10% of Patients in Any Group (2009 clinical cutoff)

Adverse Event	TC							
	Supportive Care (n = 29)		Cytarabine (n = 208)		Total TC (n = 237)		Decitabine (n = 238)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Any grade 3 or 4 adverse event	16	56	188	90	204	86	221	93
Thrombocytopenia	4	14	73	35	77	32	95	40
Anemia	4	14	56	27	60	25	80	34
Febrile neutropenia	0	0	51	25	51	22	76	32
Neutropenia	1	3	41	20	42	18	76	32
Leukopenia	0	0	20	10	20	8	47	20
Pneumonia	4	14	39	19	43	18	51	21
Bronchopneumonia	3	10	9	4	12	5	10	4
Disease progression	2	7	46	22	48	20	43	18
General physical health deterioration	5	17	33	16	38	16	30	13
Pyrexia	3	10	17	8	20	8	24	10
Hypotalemia	5	17	19	9	24	10	27	11
Dyspnea	3	10	11	5	14	6	16	7

Abbreviation: TC, treatment choice.

Table 4. Treatment-Emergent Serious Adverse Events in \approx 5% of Patients in Any Group (2009 clinical cutoff)

Adverse Event	TC							
	Supportive Care (n = 29)		Cytarabine (n = 208)		Total TC (n = 237)		Decitabine (n = 238)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Any serious adverse event	12	41	150	72	162	68	190	80
Febrile neutropenia	0	0	33	16	33	14	57	24
Thrombocytopenia	0	0	11	5	11	5	21	9
Anemia	0	0	12	6	12	5	15	6
Neutropenia	0	0	7	3	7	3	15	6
Pneumonia	3	10	33	16	36	15	48	20
Sepsis	1	3	9	4	10	4	15	6
Septic shock	0	0	8	4	8	3	15	6
Bronchopneumonia	3	10	9	4	12	5	9	4
Disease progression	2	7	29	14	31	13	27	11
Pyrexia	2	7	18	9	20	8	23	10
General physical health deterioration	1	3	13	6	14	6	15	6

Abbreviation: TC, treatment choice.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Decitabinas pailgino bendrojo išgyvenamumo medianą 2,7 mėn. (7,7 mėn. [95% PI 6,2; 9,2] vs 5 mėn. (95% PI 4,3; 6,3)), tačiau sukėlė daugiau sunkių 3-4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių, todėl minusuojamas vienas balas.

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrūpiui	7-1 ■
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrūpiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukellamas 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 pogrūpis – 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.).


4. Išvada

Terapinė vertė: 10 balai

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

Klinikinio tyrimo, kuriame decitabinas buvo lyginamas su citarabinu skiriant juos ≥ 65 m. pacientams, sergantiems pirmine ar antrine ūmine mielogenine leukemija su bloga ar vidutine citogenetine rizika, metu nustatyta, kad decitabinas pailgino šių pacientų bendrąjį išgyvenamumą, tačiau sukėlė daugiau reikšmingų 3-4 sunkumo laipsnio nepageidaujamų reiškinių.

Viršininkas



Gintautas Barcys