

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
**G A U T A**  
2017-05-03 mėn.  
Nr. 10379 d.

**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

2017-05-03 Nr. (1.18)2R-1428  
I 2016-12-02 Nr. (1.2.10.3-  
25)10-10070

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI DACOGEN (DECITABINAS)**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB “Johnson & Johnson” kompanijos (toliau – Pareiškėjas) pateiktą papildomą medžiagą dėl vaistinio preparato *Dacogen* (decitabino) terapinės vertės suaugusiems pacientams su neseniai diagnozuota pirmine arba antrine ūmine mieloidine leukemija (ŪML) pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) klasifikaciją, kuriems netinka standartinė indukcinė chemoterapija.

Decitabinas yra antinavikinis vaistinis preparatas, pirimidinų analogas. Šiuo metu ŪML (TLK AM-10 C92.0) gydymui šios grupės vaistų A sąraše nėra, tačiau tai pačiai ATC grupei priklausančiu vaistiniu preparatu citarabinu yra gydoma stacionare.

Pirminės paraiškos metu buvo vertinamas Pareiškėjo pateiktas atviras randomizuotas 3 fazės klinikinis tyrimas (DACO-016), kuriame decitabino efektyvumas ir saugumas buvo lygintas su palaikomoju gydymu ar citarabinu, gydant ne jaunesnius nei 65 m. pacientus, sergančius ŪML su bloga ar vidutine citogenetine rizika, kurie neatitiko indukcinės chemoterapijos kriterijų. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (OS – *overall survival*). Pirminio vertinimo metu decitabino terapinė vertė buvo 10 balų: 4 balai už naujoviškumą ir 7-1 balai už terapinę naudą. Vaistas buvo įvertintas kaip suteikiantis pridėtinę terapinę naudą pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui, tačiau terapinė vertė buvo sumažinta 1 balu atsižvelgus į saugumo profilį.

Pareiškėjas papildomai pateikė raštą, kuriuo išdėstė savo nuomonę dėl *Dacogen* pirminio vertinimo išvados, bei priedus:

1. Dacogen. CHMP Assesment Report for the Post-Authorisation Measure REC 007. EMA, 2016.
2. Dacogen. EPAR summary for the public. EMA/344257/2016.
3. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A et al. J Clin Oncol 2012; 30:2670-2677.

Pateiktame rašte Pareiškėjas patikslino *Dacogen* kompensavimui pateiktą indikaciją, kuri atitinka 2016 m. birželio 30 d. Europos vaistų agentūros (EMA) patvirtintą indikaciją “*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”. Ankstesnė indikacija, kurią pirminėje paraiškoje pateikė Pareiškėjas : “*Dacogen* yra skirtas gydyti 65 metų ir vyresniems suaugusiems pacientams su neseniai diagnozuota pirmine arba antrine ūmine mieloidine leukemija (ŪML)

pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) klasifikaciją, kuriems netinka standartinė indukcinė chemoterapija". Šiuo metu nėra vieningų rekomendacijų kaip turėtų būti gydomi jaunesni nei 65 m. amžiaus pacientai, sergantys ŪML, kuriems netinka standartinė indukcinė chemoterapija. Remiantis Pareiškėjo papildomai pateikta medžiaga „CHMP Assessment Report for the Post-Authorisation Measure REC 007. EMA, 2016", EMA panaikino amžiaus apribojimą ir pagrindė sprendimą skirti *Dacogen* suaugusiems pacientams su neseniai diagnozuota pirmine arba antrine ūmine mieloidine leukemija (ŪML) pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) klasifikaciją, kuriems netinka standartinė indukcinė chemoterapija. Saugumo profilis tarp <65 m. ir ≥65m. pacientų grupių reikšmingai nesiskyrė, nors buvo pažymėta, kad klinikinių tyrimų tiesiogiai lyginančių abi amžiaus grupes atlikta nebuvo ir duomenys susisteminti iš visų klinikinių tyrimų, kurių metu buvo skirta decitabino. Remiantis Europos onkologijos draugijos (ESMO) rekomendacijomis, svarbesni rizikos vertinimo kriterijai ir prognostiniai faktoriai suaugusiems, sergantiems ŪML yra citogenetiniai rodikliai ir lydinčios būklės, todėl vien tik paciento amžius nėra lemiamas rodiklis parenkant tinkamą gydymą.

Pareiškėjas taip pat nesutinka su *Dacogen* terapinės naudos įvertinimu (7-1). Pareiškėjas remiasi EPAR raportu, kuriame teigiama, kad bendras decitabino saugumo profilis buvo panašus į citarabino, nepaisant to, kad infekcijų ir neutropenijų dažnis decitabino grupėje buvo didesnis. Tai aiškinama tuo, kad tyrime decitabino buvo vartojama ilgiau (4,4 mėn.) nei citarabino (2,4 mėn.) ir dėl ilgesnės ekspozicijos buvo didesnė laiko, per kurį buvo pranešama apie nepageidaujamus reiškiniai, trukmė. Įvertinus EPAR pateiktus suminius (visose atliktose studijose) nuosekliai dažnesnius su gydymu susijusius sunkius pašalinius poveikius, pateiktus EPAR (80% decitabino ir 73% citarabino grupėje), bei suminius (visose atliktose studijose) 3 ir 4 laipsnio pašalinius poveikius (73% decitabino ir 63% citarabino grupėje) ir jų klinikinę reikšmę, terapinė nauda išlieka sumažinta 1 balu (7-1).

Pirminio vertinimo metu *Dacogen* įvardintas kaip suteikiantis "pridėtinę terapinę naudą" (t.y. geresnis simptomų slopinimas). Pareiškėjas teigia, kad *Dacogen* terapinė nauda atitinka "reikšmingos pridėtinės vertės kriterijus" (t.y. mirtingumo rodiklių mažėjimas), nes bendrojo išgyvenamumo mediana decitabino grupėje buvo statistiškai patikimai 2,7 mėn. ilgesnė. Terapinė nauda negali būti laikoma atitinkanti "reikšmingos pridėtinės vertės kriterijus" dėl bendrojo išgyvenamumo statistinio patikimumo vertės nustatymo metodologinio nenuoseklumo ir tokiu būdu nustatyto šio rodiklio vertinimo, kaip „patikimai reikšmingo“ ribotumo. Patikimumas ( $p=0,037$ ) buvo apskaičiuotas tik papildomos *post-hoc* analizės metu, tuo tarpu pirminės analizės metu bendrojo išgyvenamumo medianų skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p=0,1079$ ). Taip pat bendrojo išgyvenamumo medianų skirtumas tyrimo grupėse nėra susijęs su galimybe šiuos duomenis sieti su poveikiu tokiam epidemiologiniam rodikliui kaip mirtingumas (angl. *mortality-rate*), kuris pateiktame tyrime nėra minimas.

Tarnybos nuomone, decitabinas formaliai atitinka Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymo Nr. 159 „Dėl ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ įtvirtintai formuluotei – „nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami“, tačiau vertinant šios išvados faktinį atitikimą (vaistinės medžiagos naudojimo Lietuvos klinikinėje praktikoje naujoviškumą), būtina atsižvelgti į sekančias aplinkybes:


1) remiantis vaistinio preparato dacogen charakteristikų santrauka (gydymas intravenine infuzija, 5 dienas iš eilės, ciklą kartojant po 3 savaitių) ir Lietuvoje galiojančia klinicine praktika, dacogen naudojimas ambulatoriniam gydymui (paraiškos faktinė aplinkybė), galimai neatitiktų klinikinės praktikos Lietuvoje standartų, o gydymas šia vaistine medžiaga tik stacionare prieštarautų Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymo Nr. 159 „Dėl ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ punktui 39 – „Į A sąrašą negali būti įrašytas vaistinis preparatas, kuriuo gydoma tik stacionare“;

2) terapinės vertės vertinimui pareiškėjo pateiktame klinikiname tyrime palyginimui

naudota vaistinė medžiaga citarabinas priklauso tam pačiam ATC kodo ketvirtam lygmeniui (L01BC – pirimidino analogai), yra registruota Lietuvoje, klinikinėje praktikoje galimai naudojama tik stacionare (neįtraukta į A sąrašą; įsigyjama ASP), ir šios medžiagos (citarabino) atžvilgiu decitabinas yra vaistinė medžiaga, kuriai „būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pats ATC ketvirtas lygmuo).

Tarnybos nuomone, jeigu decitabinas gali būti naudojamas ambulatoriniam gydymui, decitabino terapinė vertė lieka 10 (naujoviškumas – 4, terapinė nauda 7-1).

Viršininkas

 Gintautas Barcys