



МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05
e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних
технологій за скороченою процедурою: азацитидин

Державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних з відкритих джерел інформації. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою має рекомендаційний характер. Представлені дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 27.10.2022

Державна оцінка медичних технологій (далі - ОМТ) за скороченою процедурою лікарського засобу азацитидин, ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 100 мг, за показанням лікування дорослих пацієнтів, яким неможливо провести трансплантацію гематопоетичних стовбурових клітин, із мієлодиспластичним синдромом проміжного-2 та високого ризику, згідно з міжнародною прогностичною шкалою (IPSS) була проведена за зверненням МОЗ України з підстави, зазначеної у підпункті 3 пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету

Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (лист МОЗ України від 23.08.2022 № 24-04/19220/2-22 та від 16.09.2022 №24-04/21550/2-22) відповідно до листа від компанії «Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед».

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 03.10.2022 в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

ВИНДУЗА, ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 100 мг; 1 флакон з ліофілізатом у картонній коробці.

Виробник – Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія.

Заявник – Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія.

АЗАЦИТИДИН-ВІСТА, ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 100 мг; 1 флакон (20 мл) з порошком у картонній коробці.

Виробник – Нанг Куанг Фармасьютікал Ко. Лтд., Тайвань.

Заявник – Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія.

АЗАКТ СПАЛ, ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 100 мг, по 1 флакону в коробці.

Виробник – СП Акур Лабс Пвт. Лтд., Індія.

Заявник – РР Фармасьютікалз Прайвет Лімітед, Індія.

АЗАЦИТИДИН ШИЛПА, ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 100 мг у флаконах № 1; по 1 флакону у картонній коробці.

Виробник – Шилпа Медікеа Лімітед, Індія.

Заявник – Шилпа Медікеа Лімітед, Індія.

ЕКСПРЕЗА[®], порошок для ін'єкцій по 100 мг порошку у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Виробник – Натко Фарма Лімітед, Індія.

Заявник – Натко Фарма Лімітед, Індія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ВИНДУЗА, АЗАЦИТИДИН-ВІСТА, АЗАКТ СПАЛ, АЗАЦИТИДИН ШИЛПА, ЕКСПРЕЗА[®].

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Azacitidine

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

ВИНДУЗА:

діюча речовина: azacitidine; 1 флакон містить азациитидину 100 мг;

допоміжні речовини: маніт, вода для ін'єкцій.

АЗАЦИТИДИН-ВІСТА:

діюча речовина: azacitidine; 1 флакон містить азациитидину 100 мг;

допоміжні речовини: манітол (Е 421).

АЗАКТ СПАЛ:

діюча речовина: азациитидин; 1 флакон містить азациитидину 100 мг;

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

допоміжні речовини: маніт (Е 421).

АЗАЦИТИДИН ШИЛПА:

діюча речовина: азациитидин; 1 флакон містить азациитидину 100 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421).

ЕКСПРЕЗА®:

діюча речовина: азациитидин; 1 флакон містить азациитидину 100 мг;

допоміжні речовини: маніт 100 мг.

5) форма випуску:

ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 100 мг у флаконі (ВИНДУЗА, АЗАЦИТИДИН-ВІСТА, АЗАКТ СПАЛ, АЗАЦИТИДИН ШИЛПА);

порошок для ін'єкцій по 100 мг порошку у флаконі (ЕКСПРЕЗА®).

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Відповідно до інструкцій до медичного застосування АЗАЦИТИДИН-ВІСТА, АЗАЦИТИДИН ШИЛПА та ЕКСПРЕЗА® лікування азациитидином слід розпочинати і здійснювати під наглядом лікаря, який має досвід застосування хіміотерапевтичних засобів. Пацієнтам необхідна премедикація протиблювальними засобами для попередження нудоти і блювання.

Рекомендована початкова доза для першого циклу лікування для всіх пацієнтів незалежно від базальних лабораторних гематологічних показників становить 75 мг/м² площі поверхні тіла у вигляді підшкірної ін'єкції щодня упродовж 7 днів, після цього – період відпочинку 21 день (28-денний цикл лікування).

Дозу можна підвищити до 100 мг/м², якщо після 2 циклів лікування позитивного ефекту не відзначається, а також за відсутності симптомів токсичності, за винятком нудоти і блювання. Рекомендовано проводити принаймні 4-6 циклів лікування. Для отримання повної або часткової відповіді можуть бути потрібні додаткові цикли лікування. Терапію можна продовжувати доти, доки вона приносить користь пацієнту або до прогресування захворювання.

Слід спостерігати за пацієнтами щодо гематологічної відповіді/токсичності і ниркової токсичності; можливо, буде необхідно відстрочення початку нового циклу або зниження дози.

Відповідно до інструкцій до медичного застосування ВИНДУЗА та АЗАКТ СПАЛ, рекомендовано проводити не менше 6 циклів лікування азациитидином.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

ВИНДУЗА, реєстраційне посвідчення № UA/16042/01/01, термін дії необмежений з 16.03.2022².

АЗАЦИТИДИН-ВІСТА, реєстраційне посвідчення № UA/18117/01/01, термін дії з 26.05.2020 по 26.05.2025³.

² <http://www.drlz.com.ua>

³ <http://www.drlz.com.ua>

АЗАКТ СПАЛ, реєстраційне посвідчення № UA/18492/01/01, термін дії з 16.12.2020 по 16.12.2025⁴.

АЗАЦИТИДИН ШИЛПА, реєстраційне посвідчення № UA/18595/01/01, термін дії з 11.03.2021 по 11.03.2026⁵.

ЕКСПРЕЗА®, реєстраційне посвідчення № UA/19294/01/01, термін дії з 08.04.2022 по 08.04.2023⁶.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією: Антинеопластичні агенти. Аналоги піримідину. Код АТХ L01B C07.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:

Державну оцінку медичних технологій (далі - ОМТ) проведено за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. У листі зверненні МОЗ визначеним показанням для подальшого проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є лікування дорослих пацієнтів, яким неможливо провести трансплантацію гематопоетичних стовбурових клітин, із мієлодиспластичним синдромом проміжного-2 та високого ризику, згідно з міжнародною прогностичною шкалою (IPSS).

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затверджені МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

За даними інструкцій до медичного застосування ВИНДУЗА, АЗАЦИТИДИН-ВІСТА, АЗАКТ СПАЛ, АЗАЦИТИДИН ШИЛПА азациитидин показаний для лікування дорослих пацієнтів, яким неможливо провести трансплантацію гематопоетичних стовбурових клітин, із захворюваннями:

- мієлодиспластичний синдром (МДС) проміжного-2 та високого ризику, згідно з міжнародною прогностичною шкалою (IPSS);
- хронічний мієломоноцитарний лейкоз (ХММЛ) із 10-29 % бластів кісткового мозку без мієлопроліферативного захворювання;
- гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) із 20-30 % бластів і мультилінійною дисплазією, згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ);
- ГМЛ із >30 % бластів кісткового мозку, згідно з класифікацією.

За даними інструкції до медичного застосування ЕКСПРЕЗА®: для лікування дорослих пацієнтів з усіма підтипами мієлодиспластичних синдромів. Азациитидин показаний для лікування пацієнтів із такими підтипами франко-американсько-британського (ФАБ) мієлодиспластичного синдрому: рефрактерна анемія або рефрактерна анемія з кільчастими сидеробластами (якщо супроводжується нейтропенією або тромбоцитопенією або потребує переливання крові), рефрактерна анемія з надлишком бластів, рефрактерна

⁴ <http://www.drlz.com.ua>

⁵ <http://www.drlz.com.ua>

⁶ <http://www.drlz.com.ua>

анемія з надлишком бластів у трансформації і хронічний мієломоноцитарний лейкоз.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

У листі зверненні МОЗ зазначено, що державну ОМТ за скороченою процедурою необхідно провести для лікарського засобу азациитидин на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а саме з підстави наявності потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

Відповідно до Наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки” профілактика, діагностика та лікування онкологічних захворювань входять до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на поточний рік.

Крім того, мієлодиспластичний синдром (МДС) (D46) входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 (зі змінами), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року за № 1439/26216.

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету:

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

За даними Європейського товариства медичної онкології⁷ МДС – це захворювання клональних гемопоетичних стовбурових клітин, яке переважає у людей похилого віку і характеризується неефективним гемопоєзом, що призводить до цитопенії та прогресування гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ) у 1/4-1/3 випадків. Середній вік діагностики МДС становить близько 70 років і <10% молодше 50 років. Захворюваність на МДС становить приблизно 4 випадки/100 000 осіб/рік (досягаючи 40-50/100 000 у пацієнтів віком ≥70 років). Немає відомих етнічних відмінностей у захворюваності на МДС, але в азіатських популяціях МДС, як правило, виникає в більш ранньому віці.

За даними порталу рідкісних захворювань та орфанних препаратів (Orphanet)⁸ за кодом ORPHA:52688 мієлодиспластичний синдром поширеність (prevalence) оцінюється 1-9/100 000.

МДС слід класифікувати відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з прогнозом (профілем ризику), встановленим за

⁷ [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43129-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43129-1/fulltext)

⁸ https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN

міжнародною прогностичною системою оцінки (IPSS) або, точніше, її переглянутою версією (IPSS-R).

Класифікація ВООЗ⁹, оновлена 2016 року, поділяє МДС на типи, враховуючи наступні фактори: ступінь дисплазії клітин кісткового мозку, кількість цитопеній, відсоток кільцевих сидеробластів у еритроїдних елементах кісткового мозку, відсоток бластів у крові та кістковому мозку, цитогенетичні зміни в клітинах кісткового мозку. Виділяють такі форми МДС: МДС з однолінійною дисплазією; МДС з мультилінійною дисплазією; МДС з кільцевими сидеробластами (з однолінійною або з дисплазією мультилінійною дисплазією); МДС з надлишком бластних клітин; МДС з цитогенетичною аномалією del(5q); МДС некласифікований.

Відповідно до класифікації IPSS¹⁰, яка враховує відсоток бластних клітин у кістковому мозку, каріотип та цитопенію, виділяють 4 групи ризику: низький, проміжний-1, проміжний-2 та високий.

Згідно з переглянутою прогностичною класифікацією IPSS-R¹¹ залежно від каріотипу (цитогенетичної категорії ризику), відсоток бластних клітин у кістковому мозку, рівня гемоглобіну, кількості тромбоцитів та нейтрофілів виділяють 5 прогностичних груп ризику захворювання: дуже низький, низький, проміжний, високий та дуже високий.

Відповідно до інформації, наданої в додатках до листа МОЗ від 16.09.2022 №24-04/21550/2-22 за даними Національного Канцер-реєстру¹² в 2020 році в Україні налічувалось 4 405 пацієнтів з встановленим діагнозом МДС, вперше діагностованих – 149 випадків.

Згідно статистичних даних, серед всіх випадків МДС відсоток пацієнтів проміжного-2 та високого ризику (у відповідності до міжнародної прогностичної шкали IPSS), становить 43%¹³. Тобто в Україні кількість пацієнтів з МДС, що потребують використання азацидин, становить близько 1 800 осіб. Причому, алгоритмом лікування цієї категорії пацієнтів з МДС передбачається включення до терапії азацидину пацієнтам, незалежно від можливості проведення трансплантації.

Для розрахунку потреби необхідні дані щодо загальної кількості пацієнтів з МДС, частки пацієнтів з МДС проміжного-2 та високого ризику, а також частки пацієнтів, які не є кандидатами на проведення трансплантації. У додатках до звернення МОЗ України представлені дані щодо частки пацієнтів з МДС проміжного-2 та високого ризику, але дані щодо загальної кількості пацієнтів з МДС не були знайдені у відкритому доступі в Національному канцер-реєстрі. Також, дані щодо частки пацієнтів, які не є кандидатами на проведення

⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069254/>

¹⁰ Greenberg P, Cox C, LeBeau M, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079-2088; Erratum. Blood 1998;91:1100.

¹¹ Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120:2454-2465.

¹² <http://ncru.inf.ua/>

¹³ <https://www.nature.com/articles/s41408-018-0085-4>

трансплантації, не були надані. Отже, варто враховувати, що заявлена потреба може бути завищеною.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів

Галузеві стандарти у сфері охорони здоров'я України:

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги протоколу лікування мієлодиспластичного синдрому не знайдено.

На сайті zakon.rada.gov.ua було знайдено **КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ надання медичної допомоги хворим на мієлодиспластичний синдром, затверджений наказом МОЗ України від 30.07.2010 № 647, чинний до 01.09.2023**¹⁴.

Лікувальна тактика залежить від встановленої за IPSS групи ризику, хоча слід пам'ятати, що єдиним радикальним методом лікування для всіх підтипів МДС є алотрансплантація стовбурових гемопоетичних клітин (в умовах України відноситься до категорії бажаних лікувальних заходів). Приведені нижче варіанти лікування повинні застосовуватись як обов'язкові.

Лікування хворих з груп проміжного-2 та високого ризику.

Пацієнтів цих груп слід розподіляти на дві категорії: ті, що підлягають інтенсивним програмам лікування, і ті, що не є кандидатами для інтенсивної терапії. Критерії відбору: вік, загальний стан, супутня патологія, психосоціальний статус.

При наявності донора – алотрансплантація стовбурових гемопоетичних клітин.

При відсутності донора – застосування гіпометилуючих препаратів (децитабін) або інтенсивна хіміотерапія як при гострій лейкемії.

У пацієнтів, що не підлягають режимам інтенсивної терапії – децитабін або малі дози цитостатичних препаратів (цитарабін, мелфалан).

Підтримуюча терапія:

- трансфузії еритроцитів та тромбоцитів;
- антибіотики;
- амінокапронова кислота, інші гемостатичні препарати;
- хелатуючі препарати (деферасірокс перорально по 200-500 мг/д) - необхідно розпочинати лікування після 20 проведених трансфузій еритроцитів. Проводити до зниження рівня феритину <1000 ng/ml.
- гранулоцитарні колонієстимулюючі фактори у нейтропенічних хворих з інфекційними ускладненнями або разом з рекомбінантним еритропоєтином у хворих з рефрактерною анемією з кільцевими сидеробластами і низьким рівнем еритропоєтину.

¹⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0647282-10#Text>

Лікарський засіб азацитидин не включений до **чинного 14 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 13.06.2022 № 1011¹⁵).

Лікарський засіб азацитидин не включено до **22 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих 2021 року**¹⁶.

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:

1. Настанови з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Мієлодиспластичні синдроми, Версія 3.2022 (The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 3.2022 — January 13, 2022 – Myelodysplastic Syndromes)¹⁷.

Лікування МДС проміжного, високого або дуже високого ризику (IPSS-R); проміжного-2 та високого ризику (IPSS).

В залежності від віку, стану працездатності, основних супутніх захворювань, психосоціального статусу, уподобань пацієнта та наявності опікуна, пацієнти можуть бути негайно направлені на трансплантацію або можуть отримати терапію для зниження бластів кісткового мозку до прийняттого рівня перед трансплантацією.

Якщо пацієнт не є кандидатом на трансплантацію пропонується **участь у клінічному дослідженні** або перевага надається терапії **азацитидином**; інші рекомендовані режими включають **децитабін** або **пероральний децитабін у комбінації з цедазурідіном**.

2. Клінічні практичні рекомендації Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та спостереження: Мієлодиспластичні синдроми, 2020 (Myelodysplastic Syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020)¹⁸.

Лікування пацієнтів з МДС із високим ризиком .

Гіпометилуючі агенти. Пацієнтам із МДС із вищим ризиком без серйозних супутніх захворювань, які не є кандидатами для алогенної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ало-ТГСК), рекомендується **азацитидин** (I, A). Оскільки більшість пацієнтів реагують на азацитидин лише після кількох курсів, рекомендовано принаймні шість курсів у рамках наступної схеми: азацитидин 75 мг/м²/день підшкірно протягом 7 днів поспіль кожні 28 днів (II, B).

ГМЛ-подібна хіміотерапія. Даний метод лікування МДС із високим ризиком може бути запропонований пацієнтам, зазвичай <70 років, без несприятливої цитогенетики (особливо пацієнтам з нормальним каріотипом) і >10% бластів кісткового мозку, переважно як попереднє лікування перед ало-ТГСК (I, B). Пропонованими схемами є комбінації цитарабіну з ідарубіцином або флударабіном (IV, B).

¹⁵ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

¹⁶ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

¹⁷ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf

¹⁸ <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/haematological-malignancies/myelodysplastic-syndromes>

Ало-ТГСК залишається єдиним потенційним методом лікування пацієнтів із МДС із високим ризиком. Ало-ТГСК слід запропонувати всім пацієнтам із МДС високого ризику віком до 70 років без серйозних супутніх захворювань за наявності донора (I, A). Супутня патологія, вік, група ризику за IPSS-R, цитогенетичний ризик, наявність мутацій, вибір донора є предикторами результату після проведення трансплантації, тому дані аспекти слід враховувати під час прийняття рішення.

3. Рекомендації Британського гематологічного товариства щодо лікування мієлодиспластичних синдромів у дорослих (British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes, 2021)¹⁹.

Пацієнти з МДС високого ризику (проміжний-2/високий за IPSS або високий/дуже високий за IPSS-R) мають значний ризик прогресування хвороби до розвитку ГМЛ із середньою виживаністю 0,8–1,6 років.

Оскільки ало-ТГСК є єдиною терапією з лікувальним потенціалом, клініцисти повинні спочатку визначити під час діагностики, чи є пацієнт можливим кандидатом на трансплантацію, і регулярно перевіряти це. Рекомендується раннє обговорення з відділом трансплантології.

Рекомендації для лікування пацієнтів з МДС високого ризику, які НЕ є кандидатами на проведення ало-ТГСК:

- Пацієнтів, які потребують лікування, слід розглядати для будь-якого відповідного клінічного випробування.

- У здорових літніх пацієнтів без несприятливого каріотипу слід ретельно обговорити варіанти терапії гіпометилуючим агентом порівняно з інтенсивною хіміотерапією. Якщо планується інтенсивна хіміотерапія поза межами клінічного дослідження, слід використовувати стандартні схеми індукції ГМЛ (2B).

- Азациитидин є переважним гіпометилуючим агентом і рекомендований як терапія першої лінії для пацієнтів, які не є кандидатами на проведення ало-ТГСК із МДС проміжного-2 та високого ризику за IPSS (високий/дуже високий ризик за IPSS-R) або ГМЛ з 20–30% бластів (1A, на основі одного рандомізованого контрольованого дослідження).

- Рекомендована доза азациитидину становить 75 мг/м² щодня протягом семи послідовних днів, але схема 5–2–2 (з дводенною перервою у вихідні дні) є прийнятною, якщо непрактично пропонувати сім послідовних днів (2B).

- Пацієнтам, які відповідають на терапію, слід продовжувати прийом азациитидину, поки відповідь на лікування зберігається (1A).

- Рішення про припинення або продовження прийому азациитидину у пацієнтів, які не досягли жодної відповіді після шести циклів, але мають стабільне захворювання, залежить від клініциста та уподобань пацієнта (2B).

¹⁹ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17612>

- Пацієнтів, у яких терапія гіпометилуючими агентами не принесла результатів, слід розглянути для будь-якого відповідного клінічного випробування.

Отже, в результаті аналізу третинних джерел встановлено, що терапія азациитидином є пріоритетною для пацієнтів із МДС проміжного-2 та високого ризику, які не є кандидатами на проведення трансплантації гематопоетичних стовбурових клітин.

У додатках до листа уточнення МОЗ України від 16.09.2022 №24-04/21550/2-22 для проведення державної ОМТ ЛЗ азациитидин зазначено, що для пацієнтів з МДС проміжного-2 і високого ризику, яким не може бути проведена трансплантація стовбурових клітин, рекомендовано застосування гіпометилуючих препаратів, таких як азациитидин та децитабін. Лікарський засіб децитабін є зареєстрованим в Україні, проте не включений до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого Постановою КМУ від 23.12.2021 № 1431²⁰, та до Номенклатури лікарських засобів, імунобіологічних препаратів (вакцин), медичних виробів (у тому числі медичного обладнання) та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за бюджетною програмою “Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру”, затвердженої наказом МОЗ України від 11.08.2021 №1723²¹.

За даними міжнародних третинних джерел (Національна загальна онкологічна мережа, 2022 р., Європейське товариство медичної онкології, 2020 р., Британське гематологічне товариство, 2021 р.) терапія азациитидином є пріоритетною для пацієнтів із МДС проміжного-2 та високого ризику, які не є кандидатами на проведення трансплантації гематопоетичних стовбурових клітин. Відповідно до чинного Клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на мієлодиспластичний синдром (затверджений наказом МОЗ України від 30.07.2010 № 647), у разі відсутності донора крім гіпометилуючих агентів, якщо пацієнт підлягає режимам інтенсивної терапії, може застосовуватись інтенсивна хіміотерапія як при гострій лейкемії; якщо пацієнт не підлягає режимам інтенсивної терапії – малі дози цитостатичних препаратів (цитарабін, мелфалан). Як за міжнародними третинними джерелами, так і за даним клінічним протоколом усі пацієнти мають отримувати підтримуючу терапію.

Режим інтенсивної хіміотерапії, за даними Європейського товариства медичної онкології (2020 р.), може бути запропонований пацієнтам, зазвичай <70 років, без несприятливої цитогенетики (особливо пацієнтам з нормальним каріотипом) і >10% бластів кісткового мозку, переважно як попереднє лікування перед ало-ТГСК. У клінічних практичних рекомендаціях Європейського товариства медичної онкології (2020 р.) та у рекомендаціях Британського

²⁰ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1431-2021-%D0%BF#Text>

²¹ <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1723282-21#Text>

гематологічного товариства (2021 р.) зазначається, що цитарабін у низьких дозах має активність при МДС вищого ризику.

У статті “Сучасні можливості діагностики та лікування мієлодиспластичних синдромів і гострої мієлоїдної лейкемії”, 2019 року (автори: В.Ф.Чехун, Д.Ф. Глузман, С.В. Клименко, З.В. Масляк, О.Ю. Міщенко) клінічні фахівці зазначають, що у випадку якщо пацієнт із МДС високого ризику не є кандидатом на трансплантацію, застосовують азациитидин, децитабін, а за відсутності донора – азациитидин, децитабін, цитозар (цитарабін) у низьких дозах, йому також можна запропонувати взяти участь у клінічних дослідженнях²².

Наразі цитарабін включений до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого Постановою КМУ від 23.12.2021 № 1431, та до Номенклатури лікарських засобів, імунобіологічних препаратів (вакцин), медичних виробів (у тому числі медичного обладнання) та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за бюджетною програмою “Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру”, затвердженої наказом МОЗ України від 11.08.2021 №1723.

Враховуючи вищезазначене, для оцінки порівняльної клінічної ефективності та безпеки азациитидину за визначеним показанням було обрано 2 компаратора – найкращу підтримуючу терапію та низькі дози цитарабіну.

Уповноваженим органом з державної ОМТ здійснено пошук вторинних джерел доказових даних щодо клінічної ефективності та безпеки азациитидину порівняно з найкращою підтримуючою терапією та з низькими дозами цитарабіну у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database.

Клінічне питання: вивчити клінічну ефективність та безпеку азациитидину порівняно з найкращою підтримуючою терапією та з низькими дозами цитарабіну для лікування дорослих пацієнтів, із МДС проміжного-2 та високого ризику, згідно з міжнародною прогностичною шкалою (IPSS), яким неможливо провести трансплантацію гематопоетичних стовбурових клітин.

Досліджувана популяція – дорослі пацієнти із МДС проміжного-2 та високого ризику, яким неможливо провести трансплантацію гематопоетичних стовбурових клітин.

Досліджуваний лікарський засіб – азациитидин.

Компаратор – найкраща підтримуюча терапія або низькі дози цитарабіну.

Основні досліджувані результати – виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS), загальна виживаність (overall survival, OS), побічні реакції (ПР).

Пошук літератури був обмежений англomовними статтями та повнотекстовими публікаціями. **Критерії включення:** систематичні огляди та/або мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивченням ефективності та

²² <https://health-ua.com/article/40166-suchasn-mozhливost-dagnostiki--talkuvannya-mlodisplastichnih-sindromv--gost>

безпеки азациитидину порівняно з найкращою підтримуючою терапією та з низькими дозами цитарабіну для лікування дорослих пацієнтів, із МДС проміжного-2 та високого ризику, згідно з міжнародною прогностичною шкалою (IPSS), яким неможливо провести трансплантацію гематопоетичних стовбурових клітин. **Критерії виключення:** рандомізовані контрольовані дослідження, проспективні та ретроспективні когортні дослідження, дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки, доклінічні дослідження, дослідження, опубліковані не англійською мовою. Ключові слова пошуку: myelodysplastic syndromes, higher-risk, intermediate-risk, high-risk, azacitidine, supportive care, low-dose cytarabine. Застосовувались фільтри: Meta-analysis, Systematic Review, Free full text, Full text, English.

У результаті пошуку у відкритому доступі не було виявлено систематичних оглядів та/або мета-аналізів, які б досліджували ефективність та безпеку азациитидину порівняно з найкращою підтримуючою терапією або з низькими дозами цитарабіну для лікування дорослих пацієнтів, із МДС проміжного-2 та високого ризику, згідно з міжнародною прогностичною шкалою (IPSS), яким неможливо провести трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин.

Для пошуку первинних джерел доказових даних за визначеним клінічним питанням були змінені критерії включення/виключення та фільтри, що застосовувались у пошуковій стратегії. За результатами проведеного пошуку у трьох базах даних було виявлено 226 цитат (з них 156 для порівняння азациитидину з найкращою підтримуючою терапією, 70 – з низькими дозами цитарабіну).

Після виключення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів, перевірки публікацій на відповідність визначеному клінічному питанню для подальшого аналізу було відібрано одну публікацію:

- *Fenaux P., et al. 2009* “Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study”²³.

У публікації *Fenaux P., et al. 2009* представлено результати одного міжнародного багатоцентрового рандомізованого контрольованого відкритого дослідження фази III, метою якого було оцінити вплив лікування азациитидином на загальну виживаність. Контрольна група включала три найбільш часто використовувані методи лікування МДС підвищеного ризику (найкраще підтримуюче лікування, низькі дози цитарабіну або інтенсивна хіміотерапія).

Критерії включення: пацієнти віком 18 років і старше з МДС підвищеного ризику (проміжний-2 або високий ризик за шкалою IPSS) та, визначеними за франко-американсько-британською класифікацією (FAB), рефрактерною анемією з надлишком бластних клітин, рефрактерною анемією з надлишком бластних клітин у стадії трансформації або хронічним мієломоноцитарним лейкозом із принаймні 10% бластів кісткового мозку та кількістю білих

²³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19230772/>

кров'яних тілець нижчим за 13×10^9 клітин на літр; статус продуктивності Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0-2, очікувана тривалість життя не менше 3 місяців. **Критерії виключення:** пацієнти з МДС, пов'язаним з терапією, попереднім лікуванням азациитидином або запланованою аlogenною трансплантацією стовбурових клітин були виключені.

Методи. Дослідження проведено відповідно до Гельсінської декларації, усі пацієнти надали письмову інформовану згоду. Перед рандомізацією дослідники визначили, який із трьох традиційних методів лікування (найкраща підтримуюча терапія, низькі дози цитарабіну або інтенсивна хіміотерапія) є найбільш доцільним для кожного пацієнта на основі віку, статусу ECOG та супутніх захворювань. Потім пацієнтів випадковим чином розподіляли 1:1 для отримання азациитидину або традиційних методів лікування. Перехресний прийом не допускався, а використання еритропоєтину або дарбепоєтину було заборонено.

Азациитидин вводили підшкірно у дозі 75 мг/м^2 на добу протягом 7 днів кожні 28 днів (за потреби відкладали до відновлення показників крові) протягом щонайменше шести циклів. Традиційні методи лікування надавалися наступним чином: лише найкраща підтримуюча терапія (включаючи переливання препаратів крові та антибіотики з гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором при нейтропенічній інфекції); низькі дози цитарабіну, у дозі 20 мг/м^2 на добу підшкірно протягом 14 днів, кожні 28 днів (за потреби відкладають до відновлення кількості крові) протягом принаймні чотирьох циклів; або інтенсивна хіміотерапія (індукція цитарабіном у дозі $100\text{--}200 \text{ мг/м}^2$ на день внутрішньовенною інфузією протягом 7 днів, плюс 3 дні внутрішньовенного введення даунорубіцину в дозі $45\text{--}60 \text{ мг/м}^2$ на день, ідарубіцину в дозі $9\text{--}12 \text{ мг/м}^2$ на день або мітоксантрон у дозі $8\text{--}12 \text{ мг/м}^2$ на день).

Пацієнти, які досягли повної або часткової ремісії після індукції, отримали один або два курси консолідації зі зниженими дозами цитотоксичних препаратів, які використовувалися для індукції, з подальшою найкращою підтримуючою терапією.

Усі пацієнти могли отримати найкращу підтримуючу терапію за потреби. Після припинення лікування всіх пацієнтів спостерігали до смерті або завершення дослідження.

Первинною кінцевою точкою була загальна виживаність (overall survival, OS), визначається як час від дати рандомізації до дати смерті з будь-якої причини.

За оцінкою OS було проведено аналіз підгруп за віком, підтипом МДС за класифікацією FAB, групою ризику (проміжний-2 або високий), ступенем цитопенії (0 або 1 і 2 або 3), цитогенетика за IPSS (добра, середня, погана), наявність цитогенетичної аномалії $-7/\text{del}(7q)$, підтипом МДС за класифікацією BOO3, рівнем сироваткової лактатдегідрогенази.

Вторинні кінцеві точки включали:

- час до трансформації в гострий мієлоїдний лейкоз;

- гематологічну відповідь;
- гематологічне покращення;
- незалежність від переливання еритроцитів протягом 56 послідовних днів або більше;
- кількість інфекцій, що вимагають внутрішньовенного введення протимікробних препаратів;
- ПР.

Додатковий аналіз клінічної ефективності та безпеки було проведено на основі попереднього відбору дослідників для порівняння підгрупи азациитидину з окремими методами традиційного лікування.

Аналіз ефективності базувався на основі даних всієї популяції пацієнтів, що мали намір лікуватись (intent-to-treat, ITT). Аналіз профілю безпеки включав усіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату.

Всього в дослідження було включено 358 пацієнтів у 79 центрах із 15 різних країн. Пацієнти були рандомізовані в період з 13 лютого 2004 р. по 7 серпня 2006 р. у співвідношенні 1:1 до групи азациитидину (n=179) та до групи традиційних методів лікування (n=179).

Кількість пацієнтів, рандомізованих у попередньо відібрані дослідниками підгрупи, була наступною:

- лише найкраща підтримуюча терапія n=222; 117 пацієнтів рандомізовано для азациитидину та 105 до найкращої підтримуючої терапії;
- низькі дози цитарабіну n=94; 45 пацієнтів рандомізовані до групи азациитидину і 49 отримували низькі дози цитарабіну;
- інтенсивна хіміотерапія n=42; 17 пацієнтів рандомізовані до групи азациитидину і 25 на інтенсивну хіміотерапію.

Середній вік включених пацієнтів становив 69 років (діапазон 38–88 років), 258 (72%) із 358 пацієнтів були віком 65 років і старше. Вихідні характеристики пацієнтів були добре збалансовані між групами азациитидину та групою традиційних методів лікування. Підгрупи попереднього відбору дослідників мали певні розбіжності у характеристиках пацієнтів, а саме – пацієнти, відібрані для отримання інтенсивної хіміотерапії, були молодшими та мали кращий статус за ECOG та захворювання з вищим ризиком. Згідно з класифікацією ВООЗ, 113 пацієнтів (32%) відповідали критеріям гострого мієлоїдного лейкозу (частка бластів 20% і більше).

Автори дослідження повідомляють про наступні недотримання протоколу:

- 18 пацієнтів з проміжним-1 ризиком за шкалою IPSS були включені у дослідження (5 у групі азациитидину, 13 у групі традиційних методів лікування);
- дослідники вирішили провести аlogenну трансплантацію під час подальшого спостереження 8 пацієнтам (4 у групі азациитидину і 4 в групі традиційних методів лікування);
- 4 пацієнти у групі азациитидину та 14 пацієнтів у групі традиційних методів лікування ніколи не отримували досліджуваний препарат.

Всі пацієнти з відхиленнями від протоколу були включені в ITT-аналіз.

Результати аналізу клінічної ефективності

На момент останнього спостереження 82 пацієнти в групі азациитидину померли порівняно зі 113 пацієнтами в групі традиційних методів лікування. Після медіани спостереження 21,1 місяць **медіана OS** у групі азациитидину склала 24,5 місяців порівняно з 15 місяцями у групі традиційних методів лікування, HR 0,58; 95% CI 0,43-0,77, $p=0,0001$. Через 2 роки 50,8% (95% CI 42,1-58,8) пацієнтів у групі азациитидину були живі порівняно з 26,2% (95% CI 18,7-34,3) у групі традиційного лікування ($p<0,0001$).

Аналіз підгруп показав узгодженість впливу азациитидину на OS порівняно з традиційними методами лікування. Зокрема, OS була кращою при застосуванні азациитидину, ніж при традиційному лікуванні, у всіх цитогенетичних підгрупах за шкалою IPSS (поганий прогноз HR 0,53, 95% CI 0,32-0,87, $p=0,012$; проміжний прогноз HR 0,44, 95% CI 0,22-0,88, $p=0,021$ і хороший прогноз HR 0,59, 95% CI 0,37–0,92, $p=0,021$).

Аналіз чутливості, що вивчав вплив восьми пацієнтів, які отримали аlogenну трансплантацію стовбурових клітин та були включені в ІТТ-аналіз, визначив, що вони не впливають на значущість результатів OS (дані не показані).

Результати аналізу OS на основі попереднього відбору дослідників показали значні відмінності на користь азациитидину порівняно з найкращою підтримуючою терапією (21,1 місяць vs 11,5 місяців; HR 0,58, 95% CI 0,40-0,85, $p=0,0045$) та порівняно з низькими дозами цитарабіну (24,5 місяців vs 15,3 місяця; HR 0,36, 95% CI 0,20-0,65, $p=0,0006$). При порівнянні азациитидину та інтенсивної хіміотерапії статистично значущої різниці не було (25,1 місяць vs 15,7 місяців; HR 0,76, 95% CI 0,33-1,74, $p=0,51$).

Середній час до трансформації в гострий мієлоїдний лейкоз становив 17,8 місяців (95% CI 13,6-23,6) у групі азациитидину порівняно з 11,5 місяцями (95% CI 8,3-14,5) у групі традиційного лікування (HR 0,50, 95% CI 0,35-0,70, $p<0,0001$).

Результати аналізу на основі попереднього відбору дослідників показали значну різницю в часі до трансформації в гострий мієлоїдний лейкоз для азациитидину порівняно з найкращим підтримуючим лікуванням (15,1 місяць vs 10,1 місяців; HR 0,41, 95% CI 0,27-0,63, $p<0,0001$); статистично значущої різниці не було при порівнянні азациитидину з низькими дозами цитарабіну (15,0 місяців vs 14,5 місяців; HR 0,55, 95% CI 0,28-1,11, $p=0,097$) чи порівняно з інтенсивною хіміотерапією (23,1 місяць vs 10,7 місяців; HR 0,48, 95% CI 0,16-1,45, $p=0,19$).

Гематологічна відповідь та гематологічне покращення. Частка пацієнтів із повною та частковою ремісією була значно вищою в групі азациитидину (29%), ніж у групі традиційних методів лікування (12%), $p=0,0001$.

За результатами аналізу на основі попереднього відбору дослідників частка пацієнтів із повною ремісією була значно вищою у групі азациитидину, ніж при найкращій підтримуючій терапії (12% vs 1%, $p=0,0008$) або низькій дозі цитарабіну (24% vs 8%, $p=0,047$), але не вищою, ніж при інтенсивній хіміотерапії (29% vs 36%, $p=0,75$). Частка пацієнтів із частковою ремісією при лікуванні

азациитидином була вищою, ніж при найкращій підтримуючій терапії (15% vs 4%, $p=0,0058$), але не вищою, ніж при застосуванні низьких доз цитарабіну (7% vs 4%, $p=0,67$) та інтенсивної хіміотерапії (0 vs 4%, $p=1,00$).

Тривалість гематологічної відповіді (повна та часткова ремісія та будь-яке гематологічне покращення) була значно довшою в групі азациитидину (медіана 13,6 місяців, 95% CI 10,1-16,3), ніж у групі традиційних методів лікування (5,2 місяці; 95% CI 4,1-9,7; $p=0,0002$). Середня тривалість повної та часткової ремісії в групі азациитидину становила 3,2 місяці (95% CI 2,4-4,2) проти 3,0 місяців (95% CI 2,1-4,0) у групі звичайного лікування, $p=0,48$.

50 (45%) із 111 пацієнтів (95% CI 35,6–54,8%) в групі азациитидину, які залежали від переливання еритроцитів на початковому етапі, стали **незалежними від переливання еритроцитів** порівняно з 13 (11,4%) зі 114 (95% CI 6,2–18,7) у групі традиційних методів лікування ($p<0,0001$).

Частота інфекцій, що вимагали внутрішньовенного введення протимікробних препаратів на пацієнто-рік у групі азациитидину становила 0,60 (95% CI 0,49-0,73) порівняно з 0,92 (95% CI 0,74-1,13) у групі традиційних методів лікування, RR 0,66; 95% CI 0,49-0,87, $p=0,0032$. За аналізом на основі попереднього відбору дослідників результати були схожими при порівнянні азациитидину та найкращої підтримуючої терапії (0,66 vs 0,61, RR 1,09, 95% CI 0,74-1,65; $p=0,69$), проте значно нижчими у групі азациитидину порівняно з низькими дозами цитарабіну (0,44 vs 1,0, RR 0,44, 95% CI 0,25-0,89; $p=0,017$) та інтенсивною хіміотерапією (0,64 vs 2,3, RR 0,28, 95% CI 0,13-0,60; $p=0,0059$).

Оцінка профілю безпеки. Найпоширенішими ПР 3-4 ступеня були цитопенії периферичної крові для всіх видів лікування.

Азациитидин (n=175) vs традиційні методи лікування (n=165): нейтропенія - 159 (91%) vs 126 (76%); тромбоцитопенія - 149 (85%) vs 132 (80%); анемія - 100 (57%) vs 112 (68%).

Азациитидин (n=114) vs найкраща підтримуюча терапія (n=102): нейтропенія - 104 (91%) vs 70 (69%); тромбоцитопенія - 93 (82%) vs 72 (71%); анемія - 62 (54%) vs 67 (66%).

Азациитидин (n=45) vs низькі дози цитарабіну (n=44): нейтропенія - 40 (89%) vs 39 (89%); тромбоцитопенія - 42 (93%) vs 42 (96%); анемія - 29 (64%) vs 34 (77%).

Азациитидин (n=16) vs інтенсивна хіміотерапія (n=19): нейтропенія - 15 (94%) vs 17 (90%); тромбоцитопенія - 14 (88%) vs 18 (95%); анемія - 9 (56%) vs 11 (58%).

Найпоширенішими негематологічними ПР, пов'язаними з лікуванням, були реакції у місці ін'єкції при застосуванні азациитидину та нудота, блювання, втома та діарея при застосуванні азациитидину, низьких доз цитарабіну та інтенсивної хіміотерапії.

Протягом перших 3 місяців лікування смерть сталася у 20 (11%) із 179 пацієнтів у групі азациитидину та у 16 (9%) із 179 у групі традиційних методів лікування. Ці смерті в основному були пов'язані з основним захворюванням

(сепсис або кровотеча), хоча 4 в групі азациитидину (двоє від сепсису і двоє від кровотечі) і 1 у групі традиційних методів лікування (отримували низькі дози цитарабіну) від церебральної ішемії, ймовірно, були пов'язані з лікуванням.

За висновком авторів лікування азациитидином продовжує загальну виживаність і знижує ризик прогресування до гострого мієлоїдного лейкозу у пацієнтів з МДС підвищеного ризику порівняно з традиційними методами лікування.

Під час проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом було проведено оцінку методологічної якості публікації Fenaux P., et al. 2009 за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology checklist 2: randomised controlled trials)²⁴.

У даному дослідженні вивчається чітко визначене клінічне питання, розподіл пацієнтів до груп лікування є рандомізованим. Рандомізація проводилася централізовано, послідовність рандомізації була незалежно згенерована комп'ютером. Дослідження є відкритим, що потенційно може спричинити виникнення систематичної похибки відбору. Автори повідомили про наступні порушення протоколу: включено 18 пацієнтів з проміжним-1 ризиком, 8 пацієнтам було проведено аlogenну трансплантацію стовбурових клітин, 4 пацієнти у групі азациитидину та 14 пацієнтів у групі традиційних методів лікування ніколи не отримували досліджуваний препарат. Автори зазначають, що було проведено аналіз чутливості, що вивчав вплив восьми пацієнтів, які отримали аlogenну трансплантацію стовбурових клітин та були включені в ІТТ-аналіз. За результатами аналізу чутливості дане порушення протоколу не вплинуло на значущість результатів OS, проте дані не представлені. Результати вимірюються у стандартний, валідний та надійний спосіб, усі учасники аналізувалися в тих групах, до яких вони були рандомізовані.

За результатами оцінки встановлено, що дослідження має прийнятну методологічну якість. З урахуванням клінічних міркувань, оцінки застосованої методики і статистичної сили дослідження, можемо стверджувати, що загальний ефект є результатом досліджуваного втручання.

Отже, за результатами міжнародного багатоцентрового рандомізованого контрольованого відкритого дослідження фази III (Fenaux P., et al. 2009) встановлено, що при медіані спостереження 21,1 місяць медіана OS у групі азациитидину склала 24,5 місяців порівняно з 15 місяцями у групі традиційних методів лікування, HR 0,58; 95% CI 0,43-0,77, $p=0,0001$. Через 2 роки 50,8% (95% CI 42,1-58,8) пацієнтів у групі азациитидину були живі порівняно з 26,2% (95% CI 18,7-34,3) у групі традиційного лікування ($p<0,0001$). Аналіз підгруп показав узгодженість впливу азациитидину на OS порівняно з традиційними методами лікування. Зокрема, OS була кращою при застосуванні азациитидину, ніж при традиційному лікуванні, у всіх цитогенетичних підгрупах за шкалою IPSS

²⁴ <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

(поганий прогноз HR 0,53, 95% CI 0,32-0,87, $p=0,012$; проміжний прогноз HR 0,44, 95% CI 0,22-0,88, $p=0,021$ і хороший прогноз 0,59, 0,37–0,92, $p=0,021$).

Результати аналізу OS на основі попереднього відбору дослідників показали значні відмінності на користь азациитидину порівняно з найкращою підтримуючою терапією (21,1 місяць vs 11,5 місяців; HR 0,58, 95% CI 0,40-0,85, $p=0,0045$) та порівняно з низькими дозами цитарабіну (24,5 місяців vs 15,3 місяця; HR 0,36, 95% CI 0,20-0,65, $p=0,0006$).

За оцінкою профілю безпеки встановлено, що найпоширенішими ПР 3-4 ступеня були цитопенії периферичної крові для всіх видів лікування; найпоширенішими негематологічними ПР, пов'язаними з лікуванням, були реакції у місці ін'єкції при застосуванні азациитидину та нудота, блювання, втома та діарея при застосуванні азациитидину, низьких доз цитарабіну та інтенсивної хіміотерапії. Протягом перших 3 місяців лікування смерть сталася у 20 (11%) із 179 пацієнтів у групі азациитидину та у 16 (9%) із 179 у групі традиційних методів лікування. Ці смерті в основному були пов'язані з основним захворюванням (сепсис або кровотеча), хоча 4 в групі азациитидину (двоє від сепсису і двоє від кровотечі) і 1 у групі традиційних методів лікування (отримував низькі дози цитарабіну) від церебральної ішемії, ймовірно, були пов'язані з лікуванням.

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Відповідно до п. 7 Порядку, державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні.

4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету

Відповідно до п. 7 Порядку, державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні на основі відкритої інформації.

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом був проведений аналіз впливу на показники бюджету у частині розрахунку витрат на медичні технології з часовим горизонтом один рік на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника.

Метою аналізу є оцінка впливу на показники бюджету внаслідок включення лікарського засобу азациитидин до Національного переліку для лікування дорослих пацієнтів, яким неможливо провести трансплантацію гематопоетичних стовбурових клітин, із мієлодиспластичним синдромом (МДС) проміжного-2 та високого ризику, згідно з міжнародною прогностичною шкалою (IPSS).

Метод аналізу впливу на показники бюджету включає розрахунок додаткових витрат на азациитидин порівняно з цитарабіном з перспективи державного платника з часовим горизонтом в один рік. Аналіз було проведено на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби та визначеної популяції відповідно до даних, що були надані у зверненні МОЗ України, а саме додатках до листів МОЗ України від 23.08.2022 № 24-04/19220/2-22 та від 16.09.2022 № 24-04/21550/2-22. Результати аналізу витрат на один день та на річний курс застосування азациитидину та цитарабіну на одного пацієнта представлено у таблиці 1. Заявлена кількість пацієнтів з МДС проміжного-2 та високого ризику та потребують лікування заявленим лікарським засобом становить близько 1800 осіб.

Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано з математичним округленням кількості флаконів до цілого числа у бік збільшення.

Таблиця 1. Аналіз витрат на один день та на річний курс лікування азациитидином та цитарабіном на одного пацієнта

Параметр	Азациитидин	Цитарабін
Склад діючих речовин	1 флакон містить азациитидину 100 мг	1 мл розчину містить 100 мг цитарабіну
Форма випуску та дозування	ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 100 мг; 1 флакон (20 мл) з порошком у картонній коробці	розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл, по 1 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці
Схема застосування	Рекомендована початкова доза для першого циклу лікування для всіх пацієнтів незалежно від базальних лабораторних гематологічних показників становить 75 мг/м ² площі поверхні тіла у вигляді підшкірної ін'єкції щодня упродовж 7 днів, після цього – період відпочинку 21 день (28-денний цикл лікування). Рекомендовано проводити принаймні 4-6 циклів лікування.	Рекомендована доза для болюсної ін'єкції становить 2 мг/кг маси тіла на добу протягом 10 днів.
Кратність введення в рік	28* 42**	10
Ціна за одиницю лікарської форми (ОЛФ), грн	900,00	111,74
Кількість ОЛФ на добу***	2	2
Витрати на добову дозу, грн	1 800,00	223,48

Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	50 400,00* 75 600,00**	2 234,80
-----------------------------------	---------------------------	----------

* кількість введень азацитидину розраховано на 4 цикли лікування

** кількість введень азацитидину розраховано на 6 циклів лікування

*** кількість ОЛФ на разове застосування розраховано за умови, що значення площі поверхні тіла (ППТ) становить 1,73 кв. м., а маса тіла становить 70 кг

За даними Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 04.08.2022 задекларована оптово-відпускна ціна на азацитидин (ТН АЗАЦИТИДИН-ВІСТА, № 1) становить 14 500,00 грн за флакон та затверджена наказом МОЗ України від 16.06.2020 № 1404. В додатку до звернення МОЗ України від 16.09.2022 № 24-04/21550/2-22 вказано, що для визначення економічно обґрунтованої ціни лікарського засобу доцільно розглядати закупівельну ціну, зазначену в електронній системі публічних закупівель Prozorro. Ціна за 1 флакон азацитидину²⁵ становить 900,00 грн (ТН Азацитидин Аккорд, 100 мг), а за 1 флакон цитарабіну²⁶ – 111,74 грн (ТН ЦИТАРАБІН, 100 мг). Звертаємо увагу на те, що ТН “Азацитидин Аккорд”, що є предметом останніх доступних торгів щодо лікарського засобу азацитидин проведених ДП “Медичні закупівлі України”, станом на 03.10.2022 не зареєстрована в Україні. Отже, річні витрати на одного пацієнта при застосуванні азацитидину становитимуть від 50 400,00 до 75 600,00 грн, а на цитарабін – 2 234,80 грн.

Результати аналізу впливу на показники бюджету з часовим горизонтом в один рік представлено у таблиці 2 відповідно до даних, що були надані у зверненні МОЗ. Орієнтовна кількість пацієнтів, що була використана в аналізі впливу на показники бюджету становить 1 800 осіб.

Таблиця 2. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні азацитидину порівняно з цитарабіном

Показник	Значення
Кількість пацієнтів, осіб	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 23.08.2022 № 24-04/19220/2-22)	1 800
Сценарій 1 – без втручання: кількість пацієнтів, які застосовують лікарський засіб порівняння (цитарабін)	1 800

²⁵ ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Цисплатин 50 мг, Цисплатин 100 мг, Азацитидин 100 мг, Епірубіцин 10 мг, Епірубіцин 50 мг)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 08.07.22 №09/168-06/2022: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-07-08-005337-a>

²⁶ ціна з електронної системи публічних закупівель відповідно до торгів за предметом закупівлі «ДК 021:2015 – 33600000-6 Фармацевтична продукція (Цитарабін 100 мг, Цитарабін 1000 мг)», замовник – ДП «Медичні закупівлі України», договір про закупівлю від 22.09.22 №09/374-09/2022: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-08-12-006914-a>

Сценарій 1 – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (азацитидин)	0
Сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, які застосовують лікарський засіб порівняння (цитарабін)	0
Сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (азацитидин)	1 800
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Сценарій 2 – витрати на лікування заявленим лікарським засобом (азацитидин, 4 цикли)	90 720 000,00
Сценарій 2 – витрати на лікування заявленим лікарським засобом (азацитидин, 6 циклів)	136 080 000,00
Сценарій 1 – витрати на застосування лікарського засобу порівняння (цитарабін)	4 022 640,00
Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу азацитидину (4 цикли) порівняно з цитарабіном, грн	86 697 360,00
Додатковий вплив на бюджет лікарського засобу азацитидину (6 циклів) порівняно з цитарабіном, грн	132 057 360,00

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні вказують на те, що витрати на річний курс лікування цільової популяції азацитидином становлять 90 720 000,00 грн та 136 080 000,00 грн для 4 та 6 циклів застосування азацитидину відповідно. Витрати на азацитидин перевищують витрати на цитарабін, а додатковий вплив на бюджет внаслідок закупівлі лікарського засобу азацитидин становитиме 86 697 360,00 та 132 057 360,00 грн для 4 та 6 циклів застосування азацитидину відповідно.

Потенційний вплив на показники бюджету, що відповідає витратам на заявлений лікарський засіб, було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі державних витрат на лікарські засоби у 2021 році. Таким чином, було встановлено, що закупівля азацитидину матиме середній вплив для 4 циклів застосування та великий вплив на бюджет для 6 циклів застосування, але не перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)

Відповідно до п.7 Порядку державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення експертизи поданих заявником заяви і досьє, на підставі яких можна зробити висновок про коректність наданої інформації.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Станом на 27.10.2022 відповідно до звернення МОЗ України проведено державну ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу азациитидин за показанням лікування дорослих пацієнтів, яким неможливо провести трансплантацію гематопоетичних стовбурових клітин, із мієлодиспластичним синдромом проміжного-2 та високого ризику, згідно з міжнародною прогностичною шкалою (IPSS) на виконання підпункту 3 пункту 4 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а також пункту 8 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300, а саме з підстави наявності потреби у лікарському засобі для використання під час надання медичної допомоги за станів, визначених у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я. Відповідно до п.22 Порядку висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги протоколу лікування мієлодиспластичного синдрому не знайдено. На сайті zakon.rada.gov.ua було знайдено клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на мієлодиспластичний синдром (затверджений наказом МОЗ України від 30.07.2010 № 647, чинний до 01.09.2023), до якого не включено лікарський засіб азациитидин.

В результаті аналізу міжнародних третинних джерел (Національна загальна онкологічна мережа, 2022 р., Європейське товариство медичної онкології, 2020 р., Британське гематологічне товариство, 2021 р.) встановлено, що терапія азациитидином є пріоритетною для пацієнтів із МДС проміжного-2 та високого ризику, які не є кандидатами на проведення трансплантації гематопоетичних стовбурових клітин.

Клінічну ефективність та безпеку азациитидину порівняно з найкращою підтримуючою терапією та з низькими дозами цитарабіну уповноваженим

органом проаналізовано за результатами одного міжнародного багатоцентрового рандомізованого контрольованого відкритого дослідження фази III (*Fenaux P., et al. 2009*, прийнятної методологічної якості), метою якого було оцінити вплив лікування азациитидином на загальну виживаність. Контрольна група включала три найбільш часто використовувані методи лікування МДС підвищеного ризику (найкраще підтримуюче лікування, низькі дози цитарабіну або інтенсивна хіміотерапія). Перед рандомізацією дослідники визначили, який із трьох традиційних методів лікування (найкраща підтримуюча терапія, низькі дози цитарабіну або інтенсивна хіміотерапія) є найбільш доцільним для кожного пацієнта на основі віку, статусу ECOG та супутніх захворювань. Потім пацієнтів випадковим чином розподіляли 1:1 для отримання азациитидину або традиційних методів лікування.

Встановлено, що при медіані спостереження 21,1 місяць медіана OS у групі азациитидину склала 24,5 місяців порівняно з 15 місяцями у групі традиційних методів лікування, HR 0,58; 95% CI 0,43-0,77, $p=0,0001$. Через 2 роки 50,8% (95% CI 42,1-58,8) пацієнтів у групі азациитидину були живі порівняно з 26,2% (95% CI 18,7-34,3) у групі традиційного лікування ($p<0,0001$). Аналіз підгруп показав узгодженість впливу азациитидину на OS порівняно з традиційними методами лікування. Зокрема, OS була кращою при застосуванні азациитидину, ніж при традиційному лікуванні, у всіх цитогенетичних підгрупах за шкалою IPSS (поганий прогноз HR 0,53, 95% CI 0,32-0,87, $p=0,012$; проміжний прогноз HR 0,44, 95% CI 0,22-0,88, $p=0,021$ і хороший прогноз 0,59, 0,37–0,92, $p=0,021$).

Результати аналізу OS на основі попереднього відбору дослідників показали значні відмінності на користь азациитидину порівняно з найкращою підтримуючою терапією (21,1 місяць vs 11,5 місяців; HR 0,58, 95% CI 0,40-0,85, $p=0,0045$) та порівняно з низькими дозами цитарабіну (24,5 місяців vs 15,3 місяця; HR 0,36, 95% CI 0,20-0,65, $p=0,0006$).

За оцінкою профілю безпеки встановлено, що найпоширенішими ПР 3-4 ступеня були цитопенії периферичної крові для всіх видів лікування; найпоширенішими негематологічними ПР, пов'язаними з лікуванням, були реакції у місці ін'єкції при застосуванні азациитидину та нудота, блювання, втома та діарея при застосуванні азациитидину, низьких доз цитарабіну та інтенсивної хіміотерапії. Протягом перших 3 місяців лікування смерть сталася у 20 (11%) із 179 пацієнтів у групі азациитидину та у 16 (9%) із 179 у групі традиційних методів лікування. Ці смерті в основному були пов'язані з основним захворюванням (сепсис або кровотеча), хоча 4 в групі азациитидину (двоє від сепсису і двоє від кровотечі) і 1 у групі традиційних методів лікування (отримував низькі дози цитарабіну) від церебральної ішемії, ймовірно, були пов'язані з лікуванням.

Встановлено, що витрати на один рік на закупівлю азациитидину на одного пацієнта за останньою актуальною закупівельною ціною за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro (900,00 грн за один флакон, 100 мг) становлять 50 400,00 та 75 600 грн для 4 та 6 циклів застосування азациитидину відповідно. Результати аналізу впливу на показники бюджету в Україні свідчать

про те, що додаткові витрати для лікування загальної кількості пацієнтів, що потребуватимуть застосування азациитидину, а саме 1 800 осіб, порівняно з цитарабіном становитимуть 86 697 360,00 та 132 057 360,00 грн для 4 та 6 циклів застосування азациитидину відповідно.

Потенційний вплив на показники бюджету було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі державних витрат на лікарські засоби у 2021 році. Таким чином, було встановлено, що закупівля азациитидину матиме середній вплив для 4 циклів застосування та великий вплив на бюджет для 6 циклів застосування, але не перевищуватиме рекомендоване порогове значення фінансової доступності, що становить 176 млн грн.

Таким чином, за результатами державної ОМТ за скороченою процедурою відповідно до звернення МОЗ України щодо включення лікарського засобу азациитидин (ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 100 мг) до Національного переліку основних лікарських засобів для лікування пацієнтів з МДС проміжного-2 та високого ризику, які не є кандидатами на проведення трансплантації гематопоетичних стовбурових клітин, відповідно до критеріїв включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку та/або до (з) Номенклатури встановлено:

- наявність рекомендацій міжнародних третинних джерел, що застосування терапії азациитидином є пріоритетним для пацієнтів із МДС проміжного-2 та високого ризику, які не є кандидатами на проведення трансплантації гематопоетичних стовбурових клітин (Національна загальна онкологічна мережа, 2022 р., Європейське товариство медичної онкології, 2020 р., Британське гематологічне товариство, 2021 р.);

- результати порівняльної клінічної ефективності (азациитидин має статистично значущу перевагу за показником загальної виживаності порівняно з найкращою підтримуючою терапією (21,1 місяць vs 11,5 місяців; HR 0,58, 95% CI 0,40-0,85, $p=0,0045$) та низькими дозами цитарабіну (24,5 місяців vs 15,3 місяця; HR 0,36, 95% CI 0,20-0,65, $p=0,0006$);

- результати профілю безпеки (найпоширеніші ПР 3-4 ст. - цитопенії, частота виникнення подібна при застосуванні азациитидину та традиційних методів лікування, включно з низькими дозами цитарабіну та найкращою підтримуючою терапією; негематологічними ПР, пов'язаними з лікуванням - реакції у місці ін'єкції при застосуванні азациитидину та нудота, блювання, втома та діарея при застосуванні азациитидину, низьких доз цитарабіну та інтенсивної хіміотерапії; смерть - 11% у групі азациитидину та 9% у групі традиційних методів лікування);

- якість доказових даних (прийнятна методологічна якість);

- результати аналізу впливу на показники бюджету (середній вплив (від 38 млн до 100 млн грн) для 4 циклів застосування та великий вплив на бюджет (більше 100 млн грн) для 6 циклів застосування з використанням закупівельних

цін з електронної системи публічних закупівель Prozoogo, де замовником було ДП “Медичні закупівлі України”; додатковий вплив на бюджет внаслідок закупівлі лікарського засобу азациитидин порівняно з цитарабіном становитиме 86 697 360,00 та 132 057 360,00 грн для 4 та 6 циклів застосування азациитидину відповідно; витрати на застосування азациитидину не перевищують порогове значення фінансової доступності);

- епідеміологічні показники щодо захворювання (за даними Європейського товариства медичної онкології середній вік діагностики МДС становить близько 70 років і <10% молодше 50 років, захворюваність на МДС становить приблизно 4 випадки/100 000 осіб/рік (досягаючи 40-50/100 000 у пацієнтів віком ≥ 70 років); за даними порталу рідкісних захворювань та орфанних препаратів (Orphanet) за кодом ORPHA:52688 мієлодиспластичний синдром поширеність (prevalence) оцінюється 1-9/100 000);

- пріоритетність досліджуваного захворювання (наказом МОЗ України від 26 липня 2019 року № 1708 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» визначено, що одним з пріоритетних напрямів є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема, онкологічних захворювань; мієлодиспластичний синдром (МДС) (D46) входить до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, затвердженого наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 (зі змінами), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 13 листопада 2014 року за № 1439/26216);

- орієнтовна кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування азациитидином незалежно від можливості проведення трансплантації становить 1 800 осіб (для розрахунку потреби необхідні дані щодо загальної кількості пацієнтів з МДС, частки пацієнтів з МДС проміжного-2 та високого ризику, а також частки пацієнтів, які не є кандидатами на проведення трансплантації); лікарський засіб азациитидин включений до номенклатури за напрямом “Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих”, як і цитарабін (постанова Кабінету Міністрів України від 7 березня 2022 р. № 216);

- наявність генеричних лікарських засобів на ринку України для азациитидину у флаконах по 100 мг для приготування розчину для ін'єкцій.

Враховуючи вищевикладене, може бути розглянута можливість включення азациитидину (ліофілізат для розчину для ін'єкцій/порошок для ін'єкцій по 100 мг) до Національного переліку основних лікарських засобів для лікування дорослих пацієнтів, яким неможливо провести трансплантацію гематопоетичних стовбурових клітин, із мієлодиспластичним синдромом проміжного-2 та високого ризику, згідно з міжнародною прогностичною шкалою (IPSS), з урахуванням діючого стану забезпеченості пацієнтів в лікарському засобі та беручи до уваги ступінь покриття на рівні централізованої закупівлі та за умови наявності відповідних бюджетних асигнувань.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу.

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.