



Rekomendacja nr 18/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 28 marca 2011 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki szpikowe (AML – ang. *acute myelogenous leukemia*), są heterogenną grupą nowotworów złośliwych układu białokrwinkowego. Charakteryzują się obecnością klonu transformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów różnicowania granulocytowo-monocytowego i erytroblastycznego oraz zaburzonym wytwarzaniem prawidłowych komórek krwi. W wyniku niekontrolowanej proliferacji klonalnej komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Ostre białaczki szpikowe stanowią ok. 30% wszystkich białaczek i 80% ostrych białaczek u osób dorosłych. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zachorowalność na ostre białaczki szpikowe znacznie wzrasta z wiekiem, szczególnie po 70-tym roku życia, natomiast pierwszy szczyt chorobowości występuje w okresie młodości. Podstawą rozpoznania są cytologiczne i cytochemiczne badania krwi i szpiku oraz badania cytogenetyczne, molekularne i immunologiczne.²

Obraz kliniczny choroby obejmuje następujące objawy: ogólne, związane z niedokrwistością, związane z upośledzeniem odporności (zakażenia), a także objawy skazy krwotocznej (plamica, wynaczynienia, krwawienia, zaburzenia krzepnięcia i zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego), leukostazy (zaburzenia mikrokrążenia, głównie naczyń mózgowych



i płucnych), nacieczenia narządów przez komórki białaczkowe, bóle kości i stawów, ból brzucha i objawy otrzewnowe.²

W zgodnej opinii ekspertów klinicznych² ostra białaczka szpikowa jest nowotworem o agresywnym przebiegu. Konsekwencją choroby jest przedwczesny zgon oraz trwałe lub przejściowe obniżenie jakości życia. Nieleczona ostra białaczka szpikowa (przebieg naturalny), w krótkim czasie, w ciągu kilku tygodni/miesięcy prowadzi do zgonu z powodu powikłań choroby (głównie infekcyjnych i krwotocznych). Wydłużenie czasu od ustalenia rozpoznania do rozpoczęcia leczenia pogarsza wyniki. Rokowanie u chorych na AML w starszym wieku, zwłaszcza na podłożu zespołów mielodysplastycznych (MDS), jest złe.²

Wyjściowa ocena rokowania określona na podstawie charakterystyki cytogenetycznej i zmian molekularnych (grupa ryzyka standardowego, pośredniego i wysokiego), cech klinicznych i laboratoryjnych (negatywny wpływ na szansę uzyskania remisji – starszy wiek, MDS poprzedzający białaczkę, przebyta chemio-/radioterapia, wysoka blastoza), pozwala na optymalizację metody leczenia.²

Postępowanie terapeutyczne w grupie pacjentów w wieku < 60 lat ma na celu wyleczenie, jednakże uwzględnia się stopień ryzyka oraz podatność na leczenie ocenianą podstawowymi kryteriami remisji i monitorowaniem minimalnej choroby resztkowej.²

Częstość zachorowań na AML wzrasta z wiekiem. Wyniki leczenia chorych >60 r.ż. są gorsze, ze względu na częstsze występowanie białacek wtórnych (poprzedzone MDS i narażeniem na czynniki toksyczne dla szpiku), źle rokujących zmian cytogenetycznych i molekularnych, lekooporności oraz wyższych wskaźników oceniających stan biologiczny i choroby współistniejące. Pacjentów w wieku > 60 lat dzieli się w oparciu o wskaźniki biologiczne na 3 podgrupy: zdolnych do tolerowania leczenia takiego, jak dla chorych < 60 lat; mogących tolerować zredukowane leczenie podobne, jak dla chorych < 60 lat; mogących tolerować jedynie zindywidualizowane programy paliatywne i objawowe.²

Zgodnie ze statystyką prowadzoną przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie liczba chorych w tym wieku, którzy rzeczywiście trafiają do ośrodków hematologicznych odnotowana w Rejestrze Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (rejestr oparty na zgłoszeniach zachorowań przesyłanych z ośrodków hematologicznych w kraju), kształtuje się ogółem w latach 2004-2006 na poziomie odpowiednio: 560, 560, 637 osób; z wieloliniową dysplazją: 119, 123, 120; oraz białaczką wtórną: 14, 16, 15 osób.²

Należy zwrócić uwagę, że nie wszystkie oddziały hematologiczne corocznie przysyłają zgłoszenia oraz nie było zgłoszeń z innych niż hematologiczne oddziałów szpitalnych. Część chorych z AML, zwłaszcza w starszym wieku i współistniejącymi schorzeniami ze strony innych narządów, nie trafia do specjalistycznych ośrodków hematologicznych. Oznacza to, że przedstawione dane epidemiologiczne nie odzwierciedlają do końca skali zachorowań na ostre białaczki w Polsce.²

Dane raportowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów Centrum Onkologii są niepełne, uwzględniają jedynie ogólne rozpoznanie białaczka szpikowa (ICD-10: C92), bez uwzględnienia podtypów. Odnotowano następującą liczbę zachorowań: 1 046 w 2006 r., 1031 w 2007 r. oraz 1 015 w 2008 r.²

Wg publikacji Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej rocznie w Polsce zapada na ostre białaczki szpikowe około 700 dorosłych osób.²

Wg Polskiego Rejestru Ostrych Białacek PALG (oszacowanie własne), zapadalność mogłaby wynosić 100 przypadków/rok. Brak jest danych o chorobowości.²

Odnalezione dane epidemiologiczne odnoszące się do Europy oceniają częstość występowania i częstość zgonów na ostrą białaczkę szpikową (AML), odpowiednio na 5–8 i 4–6/100 000 mieszkańców/rok.

Wg danych z materiałów wnioskodawcy „brak jest jakichkolwiek danych dotyczących wielkości populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową wg klasyfikacji WHO z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją” i wielkość populacji szacowana jest w oparciu o opinie ekspertów klinicznych² na 144 osoby, (podczas, gdy pozostali eksperci² oceniają tę populację w Polsce na 122 do 214 osób, wg rejestru Dusseldorf – 240 osób), co stanowi populację mniejszą w stosunku do przewidywanej przez ekspertów dla warunków polskich.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Leczenie ostrej białaczki szpikowej obejmuje²:

- indukcję remisji całkowitej (usunięcie masy guza), dodatkowo powtórzoną w przypadku uzyskania jedynie częściowej remisji;
- konsolidację remisji (usunięcie minimalnej choroby resztkowej); u chorych wysokiego ryzyka możliwa wczesna transplantacja komórek krwiotwórczych;
- leczenie pokonsolidacyjne w celu utrwalenia stanu remisji i zabiegania nawrotom choroby, dostosowane do stopnia ryzyka nawrotu, podtypu białaczki i stanu biologicznego pacjenta:
 - allotransplantacja hematologicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT), stosowana u pacjentów w CR1 z grupy dużego i pośredniego ryzyka w dobrym stanie biologicznym, chorych w kolejnych remisjach niezależnie od grupy ryzyka, chorych w częściowej remisji choroby lub we wczesnej fazie wznowy białaczki; u osób starszych lub biologicznie słabszych stosuje się odmianę allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem, allo-HSCT nie jest wskazana u chorych z rozwiniętą chorobą lub w stanie terminalnym;
 - autotransplantacja hematologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT), stosowana u chorych w CR1, z grup pośredniego i korzystnego ryzyka, u których nie jest możliwa allo-HSCT z powodu braku dawcy lub występowania przeciwwskazań biologicznych. U chorych z grupy wysokiego ryzyka wyniki są niezadowolające. Przeszczepienie pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby na poziomie 45-60%;
 - leczenie podtrzymujące remisję u chorych z małym ryzykiem nawrotu, chorych w starszym wieku i w złym stanie ogólnym; stanowi opcję dla chorych z przeciwwskazaniami do HSCT (ang. hematopoietic stem cell transplantation); pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby na poziomie 10-15%;
- obserwacja i kontrola ośrodkowego układu nerwowego (OUN), która pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby w 10-15%;
- leczenie postaci opornych: terapia II linii podana w zaleceniach POU oraz NCCN, leczenie w ramach programów badawczych, leczenie paliatywne;
- leczenie nawrotów choroby: leczenie reindukujące remisję I lub II linii (zależnie od czasu wznowy i jej charakteru), leczenie w ramach programów badawczych, leczenie paliatywne.²

Zgodnie z kryteriami EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation), brak wskazań do przeszczepienia hematologicznych komórek krwiotwórczych dotyczy głównie przypadków, gdy według aktualnych danych inne leczenie daje dobre wyniki lub choroba jest

zbyt zaawansowana albo stan chorego zbyt ciężki (np. chorzy bez remisji, w podeszłym wieku, ze współistniejącymi chorobami).²

Zgodnie z treścią materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, komparatorami dla azacytydyny w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową, nie kwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych są: najlepsze leczenie wspomagające (BSC), lub najlepsze leczenie wspomagające ze standardową chemioterapią (BSC + IC), lub najlepsze leczenie wspomagające z niskimi dawkami cytarabiny (BSC + LDC).²

Według rekomendacji Polskiej Unii Onkologii z 2009 r., polichemioterapia indukująca remisję u chorych z ostrą białaczką szpikową (z wyjątkiem białaczki promielocytowej z t(15:17)), jest oparta na standardzie, którym jest skojarzenie antracykliny podawanej przez 3 dni i arabinozydu cytozyny (cytarabina), stosowanego przez 7 dni. Najpowszechniejszy program to daunorubicyna plus cytarabina (DA 3+7). Doświadczenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych potwierdziło wartość zastosowania w konsolidacji remisji 2 cykli, w tym jednego z dodaniem mitoksantronu: złożonego z dużych dawek Ara-C i HAM (Ara-C i mitoksantron).²

Zgodnie z rekomendacjami NCCN (2011), terapia o mniejszej intensywności stanowi opcję u pacjentów z ostrą białaczką szpikową >60 r.ż.: z PS 0-2 i korzystnymi markerami molekularnymi i cytogenetycznymi w przypadku AML de novo – nie poprzedzonej MDS lub chemioterapią cytotoksyczną (cytarabina podawana podskórną, azacytydyna); z PS 0-2 i niekorzystnymi markerami molekularnymi i cytogenetycznymi, AML poprzedzonej MDS lub wtórnej względem wcześniejszej terapii cytotoksycznej (azacytydyna); z PS >2 (cytarabina podawana podskórną, azacytydyna).²

W badaniu AZA-001 leczenie niskimi dawkami cytarabiny (LDC) obejmuje dawkowanie 20 mg/m² podskórną przez 14 dni.²

Najlepsze leczenie wspomagające (BSC), jest opcją terapeutyczną m.in. dla osób z przeciwwskazaniami do wykonania HSCT (ang. hematopoietic stem cell transplantation), pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie o mniejszej intensywności (w tym azacytydyną), oraz inne metody lecznicze, pacjentów po progresji lub nie tolerujących chemioterapii. Leczenie wspomagające ostrych białaczek szpikowych ma podstawowe znaczenie dla przeprowadzenia skutecznego leczenia indukcyjnego i dla przeżycia wczesnego okresu leczenia, a także w trakcie leczenia konsolidującego i reindukcji u chorych ze wznową białaczki. Obejmuje: zapobieganie i leczenie zakażeń – m.in. zapewnienie sterylności otoczenia i żywności, dekontaminację przewodu pokarmowego, antybiotyki o szerokim spektrum działania, środki przeciwgrzybiczne; leczenie niedokrwistości i zaburzeń krzepnięcia, zapobieganie powikłaniom krwotocznym – transfuzje produktów krwiopochodnych (m.in. koncentraty krwinek czerwonych, koncentraty krwinek płytkowych, preparaty ubogoleukocytarne, napromieniowane); profilaktykę zespołu lizy guza (odpowiednie nawodnienie, allopurinol oraz alkalizację moczu, rasburykazę); zapobieganie wymiotom; skrócenie czasu aplazji i przyspieszenie regeneracji szpiku po chemioterapii – preparaty czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).²

Zgodnie z informacjami otrzymanymi z Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2009-2010 w ramach leczenia wspomagającego stosowano: darbepoetynę alfa, erytropoetynę oraz produkty G-CSF, czyli filgrastym, lenograstym i pegfilgrastym.²

Opis wnioskowanego świadczenia

Azacytydyna jest lekiem przeciwnowotworowym, analogiem pirymidyn.

Uważa się, że azacytydyna działa przeciwnowotworowo poprzez wielorakie mechanizmy, w tym cytotoksyczność wobec nieprawidłowych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym i hipometylację DNA. Działania cytotoksyczne azacytydyny mogą wynikać m.in. z zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączania do RNA i DNA oraz aktywacji szlaków odpowiedzi na uszkodzenie DNA.²

Produkt leczniczy azacytydyna jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych, nie kwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku (zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym = Międzynarodowym Indekslem Progностycznym, ang. International Prognostic Scoring System, IPSS); przewlekłą białaczką mielomonocytową z 10-29% blastów szpiku bez choroby mieloproliferacyjnej; ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją zgodnie z klasyfikacją WHO.²

Leczenie azacytydyną powinien rozpoczynać i kontrolować lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu chemioterapii. Zalecana dawka początkowa preparatu Vidaza® to 75 mg/m² powierzchni ciała. Lek podawany jest, jako wstrzyknięcie podskórne (w górną część ramienia, uda lub brzucha), codziennie przez 7 dni, po czym następuje 3 tygodniowy okres przerwy w leczeniu. Ten 4 tygodniowy okres stanowi jeden „cykl”. Leczenie kontynuowane jest przez co najmniej 6 cykli, a następnie tak długo, dopóki przynosi korzyści pacjentowi.²

Przed każdym cyklem należy dokonać oceny wątroby, nerek i krwi. Jeśli liczba krwinek zbyt mocno się obniży albo u pacjenta rozpoczną się zaburzenia czynności nerek, następny cykl leczenia powinien zostać odłożony lub należy zastosować niższą dawkę leku. U pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby należy prowadzić ścisłą obserwację w kierunku wystąpienia działań niepożądanych.²

W ramach prac Komitetu Medycznych Produktów Sierocych (ang. Committee for Orphan Medicinal Products, COMP), w EMA, preparat azacytydyny uzyskał status leku „sierociego” stosowanego w chorobach rzadkich w odniesieniu do zespołów mielodysplastycznych (r.2002), oraz ostrej białaczki szpikowej (r.2007).²

Azacytydyna jest obecnie finansowana w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.²

Zlecenie Ministra Zdrowia obejmuje populację pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Jest to populacja szersza niż wynika bezpośrednio ze wskazań rejestracyjnych (pacjenci dorośli, nie kwalifikujący się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją zgodnie z klasyfikacją WHO).

Efektywność kliniczna

Celem przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy efektywności klinicznej była odpowiedź na pytanie, czy zastosowanie azacytydyny w terapii pacjentów z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją wg klasyfikacji WHO, nie kwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych jest skuteczniejsze i posiada lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z leczeniem standardowym rozumianym, jako najlepsze leczenie wspomagające, standardowa chemioterapia i niskie dawki cytarabiny oraz w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym.²

W publikacji Fenaux 2010 wykazano, iż zastosowanie azacytydyny (AZA), istotnie statystycznie wydłużało całkowity czas przeżycia wyrażony medianą u pacjentów w porównaniu do tych stosujących inne schematy leczenia:

- leczenie standardowe (CCR), hazard względny (HR) wyniósł 0,47 (0,28; 0,79), co oznacza, że w grupie leczonych azacytydyną prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu stanowiło 47% tego prawdopodobieństwa w grupie leczonych standardowo ($p=0,005$),
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC), HR=0,48 (95% CI:0,24;0,94), $p=0,03$.²

Mediany całkowitego czasu przeżycia w grupie pacjentów przyjmujących azacytydynę wydłużyły się o 8,5 miesiąca, 5,7 miesiąca i 7,5 miesiąca vs odpowiednio CCR, BSC i LDC. Nie wykazano istotności statystycznej w przypadku stosowania azacytydyny vs intensywna chemioterapia.²

Zastosowanie azacytydyny spowodowało wzrost wskaźnika 2-letniego przeżycia w porównaniu do grup, w których stosowano CCR i BSC. Są to różnice istotne statystycznie. Nie wykazano istotności statystycznej w grupach w tym punkcie końcowym dla porównania AZA vs LDC i IC. Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy grupami, w których stosowano AZA i CCR w uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie.²

Zastosowanie AZA w porównaniu z leczeniem standardowym prowadziło do większego uniezależnienia się od transfuzji krwinek czerwonych u znacznie większego odsetka pacjentów (41% vs 18%). Szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie pacjentów otrzymujących azacytydynę jest 3,45 razy większa w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących CCR. NNT jest równe 5, i oznacza, iż lecząc 5 pacjentów azacytydyną zamiast CCR przez okres 12 miesięcy uzyska się jeden dodatkowy przypadek uniezależnienia od transfuzji. Nie uzyskano istotności statystycznej w odniesieniu do różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do punktu końcowego uniezależnienie od transfuzji płytek krwi.²

Wyniki przeprowadzonej dodatkowej analizy skuteczności w oparciu o badanie Silverman 2006 wykazały, że 37% i 35% pacjentów stosujących azacytydynę doświadczyło całkowitej, częściowej lub hematologicznej odpowiedzi na leczenie. Wyniki badania CALGB 9221 potwierdzają u 7% pacjentów uzyskanie odpowiedzi na leczenie przy równoczesnym jej braku w grupie BSC. Zastosowanie azacytydyny wydłuża czas przeżycia do 19,3 m-ca (mediana) w porównaniu z BSC, gdzie mediana jest równa 12,9 m-ca.

Wyniki analizy Sudan 2006 potwierdziły uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie u 20% chorych, częściowej u 25% oraz poprawę hematologiczną u 15%. Mediana przeżycia dla pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wynosiła 15m-cy. Ponadto 11 pacjentów spośród 18 uniezależniło się od transfuzji krwi.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (CHPL), działania niepożądane uważane za możliwe lub prawdopodobnie związane z podawaniem produktu leczniczego azacytydyna wystąpiły u 97% pacjentów.²

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były: reakcje hematologiczne (71,4%), w tym trombocytopenia, neutropenia i leukopenia (zazwyczaj stopnia 3-4); zdarzenia żołądkowo-jelitowe (60,6%), w tym nudności, wymioty (zazwyczaj stopnia 1-2), lub odczyny w miejscu podania (77,1%, zazwyczaj stopnia 1-2).²

Ponadto, w badaniu Fenaux 2010 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przyjmującymi AZA vs CCR odnośnie takich punktów końcowych, jak hematologiczne działania niepożądane (neutropenia, trombocytopenia, anemia), rezygnacja z badania ogółem oraz rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych.²

Wykazano natomiast istotną statystycznie różnicę na korzyść azacytydyny w takich punktach końcowych, jak: gorączka wymagająca antybiotykoterapii – RR 0,51 (0,29;0,78), $p=0,003$; i hospitalizacje – RR 0,79 (0,62;1,0), $p=0,05$ (wynik na granicy istotności statystycznej).²

Całkowita liczba dni spędzonych w szpitalu w przeliczeniu na pacjentorok w grupie azacytydyny wynosiła 26, natomiast w ramieniu CCR 50,9 dni/pacjentorok (RR 0,48 (95% CI: 0,44;0,52), $p<0,0001$).²

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego włączyli retrospektywne badanie Sudan 2006 oceniające stosowanie azacytydyny, jako terapii pierwszego rzutu u pacjentów z AML (zgodnie z definicją WHO). Populacja pacjentów w badaniu wynosiła 15 osób. Najczęściej występowały: neutropenia z gorączką, zapalenie płuc, zgon z powodu zakażenia.²

Efektywność kosztowa

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności zastosowania azacytydyny, w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej, w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku według skali IPSS oraz z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), nie kwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.²

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi (RAEB-1 i RAEB-2 wg klasyfikacji WHO), o pośrednim-2 i wysokim ryzyku według skali IPSS oraz z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją wg klasyfikacji WHO, którzy nie kwalifikują się przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.²

Model decyzyjny Markowa przygotowano w warunkach angielskich (jedenastu ekspertów medycznych), a następnie dostosowano do warunków polskich (weryfikacja danych przez dwóch polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii). Obejmuje on 3 stany: „MDS”, „AML” i „zgon”. Długość cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego), ustalono na poziomie 5 tygodni (35 dni).²

Należy zaznaczyć, iż wszystkie obliczenia wykonano dla obniżonej przez producenta ceny przedmiotowej substancji czynnej (za 100 mg), z perspektywy płatnika publicznego: ■■ zł, a w scenariuszu nowym ■■ zł.²

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi przez podmiot odpowiedzialny stosowanie azacytydyny wiąże się z wyższymi kosztami oraz większymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do każdego innego analizowanego schematu leczenia: BSC, LDC i IC.²

Oszacowano wartość współczynnika ICER dla porównania AZA vs. BSC, LDC, IC co oznacza, że zastępując powyższe schematy leczenia azacytydyną, uzyskanie dodatkowego roku życia (w horyzoncie dożywnym), kosztuje płatnika publicznego odpowiednio: ponad 100 tys. zł, 73 tys. zł i 63 tys. zł.²

Oszacowana wartość współczynnika ICUR dla porównania AZA vs. BSC, LDC, IC wskazuje, że zastępując powyższe schematy leczenia azacytydyną uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (w horyzoncie dożywnym), kosztuje płatnika publicznego odpowiednio: ponad 119 tys. zł, 85 tys. zł i 77 tys. zł.²

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała zmianę wartości współczynnika ICER i ICUR w porównaniu do analizy podstawowej w granicach: (*porównanie AZA vs BSC*): od -23 471 zł/LYG (-23%) dla parametru: „stopa dyskontowa: 5% dla kosztów, 0% dla efektów”, do 308 249 zł/LYG (+306%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”; od -35 398 zł/QALY (-30%) dla parametru: „użyteczność + błąd standardowy dla

azacytydyny", do 306 619 zł/QALY (+257%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”; (porównanie AZA vs LDC): od -19 020 zł/LYG (-26%) dla parametru: „krzywe przeżycia całkowitego typu Gompertza”, do 261 832 zł/LYG (+358%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”; od -25 685 zł/QALY (-30%) dla parametru: „użyteczność + błąd standardowy dla azacytydyny”, do 267 511 zł/QALY (+312%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”; (porównanie AZA vs SDC): od -16 022 zł/LYG (-25%) dla parametru: „stopa dyskontowa: 5% dla kosztów, 0% dla efektów”, do 267 177 zł/LYG (+423%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”; od -21 077 zł/QALY (-27%) dla parametru: „użyteczność + błąd standardowy dla azacytydyny”, do 278 961 zł/QALY (+358%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”.²

Uzyskane w analizie probabilistycznej wyniki nie odbiegają znacząco od wyników analizy podstawowej.²

Leczenie azacytydyną pozostaje terapią droższą i zarazem bardziej efektywną: średnia wartość współczynnika ICUR dla porównań terapii azacytydyną ze schematami BSC, LDC i IC wynosi odpowiednio: 115 740 zł/QALY, 85 719 zł/QALY i 66 600 zł/QALY.²

W scenariuszach skrajnych zmiana wartości współczynnika ICER dla scenariusza optymistycznego w stosunku do wariantu podstawowego dla porównania AZA z BSC, LDC i IC wynosi odpowiednio: -31 662 zł/LYG (-31,43%), -45 545 zł/LYG (-62,31%) i -18 979 zł/LYG (-30,04%). Natomiast dla scenariusza pesymistycznego zmiana w stosunku do wariantu podstawowego dla porównania ww. schematów leczenia wynosi odpowiednio: 82 405 zł/LYG (+81,53%), 60 328 zł/LYG (+82,53%) i 89 772 zł/LYG (+142,09%).²

Zmiana współczynnika ICUR dla scenariusza optymistycznego w stosunku do wartości analizy podstawowej przedstawia się następująco: -65 007 zł/QALY (-54,47%), -60 229 zł/QALY (-70,16%) i -38 434 zł/QALY (-49,36%), odpowiednio dla porównania AZA z BSC, LDC i IC.²

Natomiast dla scenariusza pesymistycznego w stosunku do wartości analizy podstawowej przedstawia się następująco: 727 041 zł/QALY (+609,20%), 383 952 zł/OALY (+447,25%) i 730 515 zł/QALY (+938,24%), odpowiednio dla porównanych schematów leczenia.²

Wpływ na budżet płatnika

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia kontynuacji refundacji preparatu azacytydyna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zgodnie z przedstawioną przez podmiot odpowiedzialny analizą wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku kontynuacji finansowania leczenia ostrej białaczki szpikowej azacytydyną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej na niezmiennych warunkach, wydatki płatnika w pierwszym roku wynosiłyby ponad 8,2 mln zł, przy czym na leczenie AZA+BSC płatnik wydałby około 3,4 mln zł. W drugim roku całkowite wydatki to ponad 10 mln zł, w tym na leczenie AZA + BSC niecałe 5 mln zł.

W przypadku scenariusza nowego i obniżenia przez podmiot odpowiedzialny ceny azacytydyny, całkowite wydatki na leczenie pacjentów z AML będą wynosiły ponad 7,5 mln zł, w tym na leczenie AZA + BSC około 2,7 mln zł, a w drugim roku ponad 9 mln zł (około 3,6 mln zł za leczenie pacjentów w grupie AZA + BSC). W przypadku obniżenia ceny azacytydyny wydatki płatnika publicznego zmniejszyłyby się w stosunku do scenariusza istniejącego o 0,72 mln zł w pierwszym roku oraz o 0,95 mln zł w drugim roku.

Analiza scenariuszy skrajnych wykazała, iż w przypadku scenariusza minimalnego w dwóch latach przyjętego horyzontu czasowego oszczędności dla budżetu wyniosą odpowiednio: 796 tys. zł i 1,055 mln zł, natomiast w przypadku scenariusza maksymalnego odpowiednio 631 tys. zł oraz 836 tys. zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Zidentyfikowano 6 pozytywnych rekomendacji klinicznych odnośnie stosowania azacytydyny w ostrej białaczkę szpikowej z 5 krajów (Stany Zjednoczone, Kanada, Hiszpania, Niemcy, Holandia). Zidentyfikowano 5 rekomendacji finansowych odnośnie stosowania azacytydyny w zarejestrowanych wskazaniach, w tym 4 pozytywne z 3 krajów (Nowa Zelandia, Australia, Francja) i 1 negatywną (Szkocja).²

U chorych w wieku ≥ 60 lat, z PS 0-2 i PS>2, w tym zarówno pacjentów z: AML nie wywodzącym się z MDS, AML de novo oraz korzystnymi markerami molekularnymi/cytogenetycznymi, jak i AML wywodzącym się z MDS, AML wtórnym oraz niekorzystnymi markerami molekularnymi/cytogenetycznymi National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2011), rekomenduje m.in. azacytydynę, jako chemioterapię o niskiej intensywności w ramach indukcji, a po stwierdzeniu całkowitej remisji również, jako terapię konsolidującą co 4-6 tygodni aż do progresji. NCCN wskazuje również możliwość zastosowania czynników demetylujących (w tym azacytydyny), w ramach badania klinicznego w celu redukcji liczby blastów przy mniejszej toksyczności, niż w przypadku chemioterapii indukcyjnej u pacjentów w wieku <60r.ż. z AML poprzedzoną MDS (przy braku wcześniejszej terapii azacytydyną), z planowanym HSCT. Jednocześnie NCCN podkreśla brak jasnych przesłanek wskazujących na korzyści z zastosowania chemioterapii indukcyjnej przed HSCT zamiast samego HSCT u pacjentów z MDS wysokiego ryzyka i AML z niską liczbą blastów.

Hiszpański Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH, 2010), uważa, że azacytydyna to przełom w leczeniu MDS w porównaniu z innymi dostępnymi możliwościami leczenia. Terapię azacytydyną można rozpocząć u: dorosłych pacjentów z: MDS z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem wg skali IPSS oraz CMML z 10-29% blastów w szpiku kostnym w przypadku braku choroby mieloproliferacyjnej (leukocyty <13x10⁹); pacjentów, którzy nie są kandydatami do przeszczepienia krwiotwórczych komórek progenitorowych; pacjentów z ECOG 0-2.

German MDS Study Group (2010), uważa, że pacjenci z wysokim ryzykiem MDS, jak określono w IPSS (pośrednie-2 i wysokie), podobnie, jak pacjenci z CMML – II wg WHO, którzy nie są kwalifikowani do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, powinni być rozważani, jako kandydaci do leczenia azacytydyną. Pacjenci spełniający kryteria dla RAEB-t wg klasyfikacji FAB (Frencz-American-British), (20-29% blastów w szpiku), mogą być rozważani, jako kandydaci do leczenia azacytydyną.

Health Canada (HC, 2010), wskazuje na profil korzyści i ryzyka azacytydyny, który jest korzystny w leczeniu dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem MDS według IPSS i AML z 20-30% blastów z wieloliniową dysplazją wg klasyfikacji WHO. Canadian Consortium on Evidence-Based Care in MDS (CCEBC-MDS, 2010), rekomenduje azacytydynę, jako pierwszą linię terapii u wszystkich pacjentów z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem MDS według IPSS, włączając sklasyfikowanych przez WHO pacjentów z AML (20-30% blastów), u których nie można przeprowadzić natychmiast allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Holenderski College voor zorgverzekeringen (CVZ, 2009) zaleca w leczeniu MDS stosowanie azacytydyny, która powinna zostać ujęta w wykazie substancji dotyczących „drogich leków w szpitalach”. Podczas leczenia pacjentów z MDS z pośrednim-2 oraz wysokim ryzykiem wg IPSS, w tym pacjentów z CMML i pacjentów z AML z 20-30% blastów i dysplazjami wielu linii, azacytydyna ma wartość terapeutyczną, pod warunkiem, że pacjenci nie kwalifikują się do przeszczepów komórek macierzystych.

Nowozelandzki The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, 2010), rekomenduje finansowanie azacytydyny w ramach Pharmaceutical Schedule w leczeniu pacjentów z MDS z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem, CMML lub AML związanym z MDS. Azacytydyna jest finansowana w wykazie Cancer Exceptional Circumstances dla małej populacji pacjentów z MDS lub AML uzależnionych od transfuzji Cancer Treatments Subcommittee of The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (CaTSoP, 2009).

Australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 2009), zarekomendował wprowadzenie na listę azacytydyny w sekcji 100 (Wysokospecjalistyczne Leki), Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), w leczeniu pacjentów z MDS lub CMML lub AML, którzy spełniają pewne kryteria na podstawie wysokiego, ale akceptowalnego inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. W rekomendacji PBAC zaznaczył, że wnioskodawca zaoferował dalszą redukcję ceny.

Franuski Haute Autorité de Santé (HAS, 2009), zarekomendował umieszczenie azacytydyny na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i usługach publicznych dla różnych wskazań (zarejestrowanych), i dawek. Azacytydyna jest preferowanym sposobem leczenia dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych oraz z MDS o pośrednim-2 lub wysokim ryzyku zgodnie z IPSS.

Azacytydyna nie jest rekomendowana przez Scottish Medicines Consortium (SMC, 2010), w ramach NHS Scotland do stosowania w zarejestrowanych wskazaniach, w tym w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Producent nie przedstawił analizy ekonomicznej i uzasadnienia dla kosztów leczenia w powiązaniu do korzyści zdrowotnych, które byłyby wystarczające do uzyskania akceptacji przez SMC.

Zgodnie z projektem rekomendacji (final appraisal determination), National Institute for Clinical Excellence (NICE, 2011), azacytydyna jest rekomendowana, jako opcja terapeutyczna u dorosłych pacjentów z MDS z pośrednim-2 i wyższym ryzykiem według skali IPSS, CMML z 10-29% blastów bez zaburzeń mieloproliferacyjnych lub AML z 20-30% blastami z wieloliniową dysplazją wg klasyfikacji WHO, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, jeżeli producent dostarczy azacytydynę z uzgodnionym rabatem w celu poprawy dostępu pacjenta do systemu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19 kwietnia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, uzupełnionego pismem z dnia 22 listopada 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-351/GB/10), na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki

zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 24/2011 z dnia 28 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 24/2011 z dnia 28 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”.
2. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej: AOTM-OT-0391. Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową.