



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 24/2011 z dnia 28 marca 2011r.
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)”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”.

Uzasadnienie stanowiska

Radzie przedstawiono analizę kliniczną dotyczącą leczenia azacytydyną chorych z ostrą białaczką szpikową wg klasyfikacji WHO, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, w porównaniu do leczenia standardowego. Jednak na skutek zmiany w 2008 r. klasyfikacji białaczek, obecne oszacowania efektywności klinicznej muszą się opierać na analizach w podgrupach badań pierwotnych, są więc obarczone znaczną niepewnością. Jednocześnie jako lek sierocy, azacytydyna ma małe szanse wykazać się kosztową efektywnością przy progu 3 x PKB *per capita*. Ponadto przedstawione oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego opiera się na znacznie niższej niż wskazana przez ekspertów liczbie kwalifikujących się chorych.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011” nr AOTM-OT-0391.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki szpikowe (ang. *acute myeloblastic leukemia*, AML) to heterogenna grupa złośliwych nowotworowych schorzeń krwi, które bez leczenia powodują śmierć chorego w ciągu kilku tygodni. Powodowane są one przez mutacje różnych genów. Tam, gdzie mutacja jest znana, dana białaczka jest określona przez miejsce tej mutacji, w pozostałych przypadkach – przez rodzaj komórek, który



dominuje w obrazie klinicznym. Rocznie w Polsce na ostre białaczki szpikowe zapada około 700 osób dorosłych.¹

Obecnie, zgodnie z wprowadzoną w 2008 r. klasyfikacją WHO, ostrą białaczkę rozpoznaje się, jeśli liczba blastów w szpiku wynosi >20%, a nie >30%, jak to przyjmowały zasady podziału FAB (klasyfikacja French-American-British,). Oznacza to rezygnację z postaci zespołu „MDS RAEB w transformacji”, który jest obecnie traktowany jako ostra białaczka.¹ Zmiana klasyfikacji wpłynęła na wiarygodność analiz danych dotyczących efektywności klinicznej azacytydyny (AZA), stwarzając konieczność retrospektywnej analizy podgrup badania wykonanego w okresie stosowania klasyfikacji FAB.

Obecna standardowa terapia

Rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia ostrych białaczek powinno być prowadzone wyłącznie w wyspecjalizowanych jednostkach o najwyższym poziomie referencyjności, które uzyskały akredytację potwierdzającą odpowiedni standard. Paliatywne i objawowe (przetaczanie składników krwi) leczenie w przypadku oporności na terapię, a także osób bardzo starych lub niezdolnych do transportu, prowadzi się na oddziale internistycznym najbliższym miejsca zamieszkania pacjenta.¹

Wyróżnia się następujące fazy postępowania w ostrych białaczkach:¹

- ustalenie dokładnego rozpoznania, czynników ryzyka i wybór leczenia;
- leczenie indukujące remisję całkowitą (CR);
- konsolidacja remisji (ta faza u chorych wysokiego ryzyka może obejmować wczesną transplantację komórek krwiotwórczych);
- leczenie po uzyskaniu remisji całkowitej dostosowane do stopnia ryzyka i stanu biologicznego:
 - allotransplantacja szpiku lub komórek krwiotwórczych z krwi (ang. *peripheral blood stem cell transplant*, BMT/PBSCT),
 - autotransplantacja komórek krwiotwórczych z krwi lub szpiku (ang. *autologous peripheral blood stem cell transplant*, APBSCT)/*autologous bone marrow transplantation*, ABMT),
 - leczenie podtrzymujące remisję,
 - obserwacja i szybkie leczenie w razie objawów wznowy;
- leczenie postaci opornych:
 - leczenie drugiej linii podane w zaleceniach,
 - leczenie w ramach programów badawczych,
 - leczenie paliatywne;
- leczenie nawrotów choroby:
 - leczenie reindukujące remisję pierwszej linii lub drugiej linii (zależnie od czasu wznowy i jej charakteru),
 - leczenie w ramach programów badawczych,
 - leczenie paliatywne.

Oceniana terapia

Azacytydyna (Vidaza®): grupa farmakoterapeutyczna – lek przeciwnowotworowy; analog pirymidyn; kod ATC: L01BC07.²

Vidaza® jest wskazana do leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, z:²

- zespołami mielodysplastycznymi (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS)
- przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML) z 10-29% blastów szpiku bez choroby mieloproliferacyjnej,
- ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

W 2002 r. EMA uznała preparat Vidaza® za lek sierocy w odniesieniu do MDS, a w 2007 r. w odniesieniu do AML (CMML kwalifikowano tym czasie jako rodzaj MDS).³

Azacytydyna działa przeciwnowotworowo poprzez wielorakie mechanizmy, w tym cytotoksyczność wobec nieprawidłowych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym i hipometylację DNA. Działania cytotoksyczne leku mogą wynikać m.in. z zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączania do RNA i DNA oraz aktywacji szlaków odpowiedzi na uszkodzenie DNA. Komórki nieproliferujące są względnie niewrażliwe na azacytydynę. Hipometylacja DNA nieprawidłowo metylowanych genów zaangażowanych w normalną regulację cyklu komórkowego, różnicowanie i szlaki śmierci komórkowej mogą prowadzić do ponownej ekspresji genów oraz przywrócenia komórkom nowotworowym zdolności do supresji nowotworu.²

Zalecana dawka początkowa dla pierwszego cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów to 75 mg/m² powierzchni ciała, we wstrzyknięciu podskórnym, codziennie przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia). Zalecane jest leczenie pacjentów przez co najmniej 6 cykli. Leczenie należy kontynuować, dopóki pacjent będzie odnosił z niego korzyści lub do progresji choroby.²

Efektywność kliniczna

Celem analizy efektywności klinicznej było stwierdzenie, czy zastosowanie azacytydyny (AZA) w terapii pacjentów z ostrą białaczką szpikową wg klasyfikacji WHO (20-30% blastów i wieloliniowa dysplazja), niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, jest skuteczniejsze i ma lepszy profil bezpieczeństwa niż leczenie standardowe (najlepsze leczenie wspomagające, standardowa chemioterapia i niskie dawki cytarabiny) oraz niż najlepsze leczenie wspomagające.³

W jedynej odnalezionej publikacji,⁴ prezentującej retrospektywną analizę podgrup z jedyne badania RCT azacytydyny (badanie AZA-001, bez zaślepienia; Jadad 3/5), wykonanego w okresie stosowania klasyfikacji FAB, wykazano, iż zastosowanie AZA istotnie statystycznie wydłużyło medianę całkowitego czasu przeżycia (OS) w porównaniu z innymi schematami leczenia:

- leczeniem standardowym (CCR) (HR=0,47; 95%CI (0,28; 0,79); p=0,005),
- najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) (HR=0,48; 95%CI (0,24; 0,94); p=0,03)

Mediana OS w grupie pacjentów przyjmujących AZA była o 8,5 miesiąca, 5,7 miesiąca i 7,5 miesiąca dłuższa niż otrzymujących odpowiednio CCR, BSC i LDC (niskie dawki cytarabiny). Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi AZA nad intensywną chemioterapią (IC).

Zastosowanie azacytydyny powodowało istotny statystycznie wzrost wskaźnika 2-letnich przeżyć w porównaniu z CCR i BSC, ale nie z LDC i IC. Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy grupami, w których stosowano AZA i CCR, pod względem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Zastosowanie AZA w porównaniu z leczeniem standardowym zwiększało uniezależnienie od transfuzji krwinek czerwonych: OR=3,45; 95%CI (1,35; 9,18); NNT=5. Nie uzyskano istotności statystycznej w zakresie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do punktu końcowego „niezależnienie od transfuzji płytek krwi”.

Wyniki innych retrospektywnych analiz^{5,6} podgrup z badań jednoramiennych, II lub III fazy są trudne do interpretacji.

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych zalecających stosowanie azacytydyny w AML (Stany Zjednoczone, Kanada, Hiszpania, Niemcy, Holandia).³

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL działania niepożądane możliwie lub prawdopodobnie związane z podawaniem azacytydyny wystąpiły u 97% pacjentów.²

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi AZA 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

Najczęściej występującymi (u >2% chorych) ciężkimi działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi w badaniach klinicznych były neutropenia z gorączką (8,0%) oraz niedokrwistość (2,3%). Rzadziej zgłaszane ciężkie działania niepożądane obejmowały posocznicę neutropeniczną, zapalenie płuc, trombocytopenię i zdarzenia krwotoczne (np. krwotok mózgowy).²

W badaniu AZA-001⁴ nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi AZA vs CCR w zakresie takich punktów końcowych, jak hematologiczne działania niepożądane (neutropenia, trombocytopenia, anemia), rezygnacja z badania ogółem oraz rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych. Istotna statystycznie różnica na korzyść AZA dotyczyła gorączki wymagającej antybiotykoterapii – RR=0,51; 95%CI (0,29; 0,78); p=0,003. Całkowita liczba dni spędzonych w szpitalu w przeliczeniu na pacjenta/rok w grupie AZA wynosiła 26, natomiast w ramieniu CCR – 50,9 dni/pacjenta/rok (RR=0,48; 95%CI (0,44; 0,52); p<0,0001).

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi przez podmiot odpowiedzialny stosowanie AZA wiązało się z wyższymi kosztami oraz większymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do każdego innego analizowanego schematu leczenia: BSC, LDC, IC. Obniżona wiarygodność wyników analizy efektywności klinicznej (retrospektywna analiza w podgrupach) implikuje niską wiarygodność liczbowych oszacowań uzyskanych w analizie ekonomicznej.³

W analizie wpływu na budżet systemu ochrony zdrowia rozważono, w perspektywie 2 lat, scenariusz istniejący (stosowanie Vidazy® w programie leczenia ostrej białaczki szpikowej z 20-30% blastów i wieloliniowa dysplazją w ramach chemioterapii niestandardowej) i scenariusz nowy, różniący się obniżoną ceną leku. Populację w analizie oszacowano na 20-25 osób w kolejnych latach; oszacowania ekspertów, którzy jednak podkreślają brak danych epidemiologicznych,

są wyższe: ok. 100 chorych/rok. Wydatki płatnika w I i II roku, w scenariuszu aktualnym, oszacowano na >8,2 mln zł i >10 mln zł, przy czym na leczenie AZA+BSC – ok. 3,4 mln zł i ok. 5 mln zł. Po obniżeniu ceny leku całkowite wydatki zmalałyby do odpowiednio 7,5 i 9 mln zł: o ok. 0,72 (0,63-0,8) i ok. 0,95 (0,84-1,1) mln zł w roku I i II. Nie rozważano innych niż obecny sposobów finansowania ani wpływu zmiany ceny AZA na jej udział w rynku. W analizie bez uzasadnienia przyjęto dłuższy czas hospitalizacji, zwiększoną liczbę wizyt u lekarza POZ w przypadku komparatorów, w grupie intensywnej chemioterapii wliczono dodatkowe hospitalizacje związane z transfuzjami – co złożyło się na zawyżone oszacowanie kosztów terapii-komparatorów.³

Odnaleziono 5 rekomendacji ws. finansowania azacytydyny w zarejestrowanych wskazaniach, w tym 4 pozytywne z 3 krajów (Nowa Zelandia, Australia, Francja) i 1 negatywną (Szkocja).³

Piśmiennictwo:

1. Hołowiecki J. Ostre białaczki szpikowe. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układów krwiotwórczego i limfoidalnego. Jędrzejczak WW et. al. Polska Unia Onkologii, 2009 r. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vidaza®
3. „Azacytydyna (Vidaza®) leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011” nr AOTM-OT-0391.
4. Fenaux P et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(4):562-9.
5. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 2006;24(24):3895-903.
6. Sudan N, Rossetti JM, Shadduck RK, et al. Treatment of acute myelogenous leukemia with outpatient azacitidine. Cancer. 2006;107(8):1839-43.