



Rekomendacja nr 60/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 22 sierpnia 2011 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną idarubicinum (Zavedos)”

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną idarubicinum (Zavedos®)”. Warunkiem pozostawienia dotychczasowego sposobu finansowania jest obniżenie ceny leku do poziomu daunorubicyny.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej¹, iż zasadne jest pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną idarubicinum (Zavedos®)” pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu daunorubicyny.

Antracykliny są podstawą leczenia w ostrej białaczce limfoblastycznej i z reguły wchodziły w skład protokołów chemioterapii skojarzonej. W leczeniu używane są aktualnie daunorubicyna i epirubicyna, a w ramach ratunkowego protokołu FLAG-Ida – idarubicyna. Idarubicyna jest stosunkowo rzadko stosowana, w związku z tym usunięcie jej z wykazu świadczeń gwarantowanych będzie miało niewielkie skutki ekonomiczne. Ze względu na skuteczność idarubicyny podobną do skuteczności innych antracyklin, finansowanie leku powinno mieć miejsce pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu daunorubicyny.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki to grupa chorób, które wiążą się z niekontrolowanym namnażaniem zmienionych nowotworowo, niedojrzałych komórek (blastów), które powstają w szpiku kostnym.²

W ostrej białaczce limfoblastycznej (ICD-10: C91.0) komórki nowotworowe związane są z prekursorami (limfoblastami) limfocytów linii B lub T. Składają się z komórek blastycznych małego i średniego rozmiaru, z niewielką ilością cytoplazmy o zróżnicowanej gęstości chromatyny



i niewielkimi jąderkami. Usytuowane są one głównie w szpiku i krwi (ostre białaczki limfoblastyczne linii B lub T (ALL-B/T), a w mniejszych ilościach również w węzłach i tkankach pozawęzłowych (chłoniaki limfoblastyczne linii B lub T (LBL – B/T)).²

W przebiegu ALL (ang. acute lymphoblastic leukemia- ostra białaczka limfoblastyczna) w limfoblastach powstają zmiany genetyczne (mutacje), które blokują dojrzewanie tych komórek, powodują nadmierne ich namnażanie i gromadzenie się w szpiku oraz innych narządach. Mutacje następują w genach, w których zapisane są informacje związane z funkcjonowaniem komórek organizmu.²

W odróżnieniu od przewlekłych białaczek, ostre białaczki rozwijają się w trakcie zaledwie kilku tygodni i szybko determinują wystąpienie ciężkich objawów. Wobec tego szybkie rozpoznanie jest niezwykle istotne.²

Zakres niezbędnych badań w kierunku diagnostyki nowotworu: badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną i w razie potrzeby badaniami charakteru komórek z użyciem metod biologiczno-molekularnych lub cytometrii (na podstawie wyników wykonanych badań ocenia się obecność czynników zagrożenia i określa wstępnie przynależność do grup wysokiego lub standardowego ryzyka; ostateczna stratyfikacja uwzględnia również odpowiedź na leczenie, w tym ocenę minimalnej choroby resztkowej) oraz badania HLA klasy I i II chorego (i rodziców, jeśli to możliwe) oraz rodzeństwa w specjalistycznych pracowniach (w przypadku konieczności poszukiwania dawcy niespokrewnionego — wykonane z użyciem techniki biologii molekularnej o wysokiej rozdzielczości).²

Na podstawie danych uzyskanych od ekspertów, ostra białaczka limfoblastyczna u ludzi starszych to ok. 100 nowych zachorowań w ciągu roku (dane z analizy PALG). Na podstawie danych uzyskanych z NFZ, pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91.0 leczonych idarubicyną (pozajelitowo) w 2008 roku było 9, w 2009 – 19, a w 2010 – 16.

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia to według ekspertów klinicznych przedwczesny zgon, a terapia idarubicinum ratuje życie i prowadzi do poprawy stanu zdrowia.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej polega na stosowaniu chemioterapii. Poza chemioterapią istotne znaczenie ma również tzw. leczenie wspomagające, które obejmuje: przetaczanie składników krwi (koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu płytek krwi), stosowanie antybiotyków i innych leków w tym czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF).²

Leczenie ALL składa się zazwyczaj z kilku etapów: leczenia indukcyjnego, leczenia konsolidującego i leczenia podtrzymującego (w przypadku dużego ryzyka nawrotu choroby, leczenie podtrzymujące może być zastąpione wykonaniem przeszczepu szpiku). Leczenie jest ponadto zróżnicowane w zależności od typu białaczki.²

Istnieją następujące zalecenia ogólne: zasady leczenia indukcyjnego remisję i konsolidującego są podobne w białaczkach wywodzących się z linii B lub T; w szczególności źle rokującej białaczce z t(9; 22) i genem fuzyjnym BCR/ABL należy możliwie wcześnie dążyć do wykonania przeszczepu allogenicznego szpiku; w podtypie dojrzałych komórek B (morfologicznie L3- białaczka z komórek Burkitta) leczenie jest inne i polega na podaniu serii wysoko dawkowych kursów chemioterapii.²

Terapia wstępna²

Przez 3–7 dni przed rozpoczęciem leczenia właściwego stosuje się glikokortykosteroidy (prednizon lub deksametazon). Celem jest wstępna redukcja masy nowotworowej, co zmniejsza ryzyko wystąpienia zespołu lizy guza.

Leczenie indukujące remisję²

Czterotygodniowy blok indukujący remisję obejmuje terapię z użyciem winkrystyny, antracykliny, glikokortykosteroidów i L-asparaginazy w formie natywnej lub sprężonej z glikolem polietylenowym (np. program PALG 4–2002). Skutki leczenia ocenia się w badaniu mielogramu wykonywanym pomiędzy 28. a 35. dniem, z oceną stanu MRD2 (choroba resztkowa). W przypadku braku remisji po pierwszym leczeniu indukującym stosuje się leczenie drugiej linii, np. FLAM (fludarabina, mitoksantron, arabinozyd cytozyny). Wprowadzono też nowy analog puryn nelarabinę, za pomocą której można uzyskać remisję u części chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek T oporną lub nawrotową po wcześniejszym leczeniu.

Leczenie wspomagające²

Jest takie jak w ostrych białaczkach szpikowych. W leczeniu wspomagającym stosuje się kilka poniższych zasad. Dekontaminacja przewodu pokarmowego odbywa się przy pomocy leków: kotrymoksazolu, nystatyny, neomycyny lub zestawów alternatywnych. Przy gorączce neutropenicznej bez określonego miejsca zakażenia (FUO, fever of unknown origin) należy pobrać krew do badania bakteriologicznego i zastosować antybiotyki w zestawie przewidzianym w aktualnym algorytmie postępowania empirycznego. W razie nieskuteczności określonej kombinacji leków w okresie do 72 godzin przechodzi się do kolejnej opcji. Po uzyskaniu wyniku posiewu i antybiogramu stosuje się leczenie celowane.

Leczenie konsolidujące²

Obejmuje ono sekwencyjne podanie co najmniej 4 kursów chemioterapii: między innymi stosowanie wysokich dawek Ara-C (arabinozyd cytozyny, cytarabina), wysokich lub pośrednich dawek MTX, cyklofosfamidu, etopozydu, 6-merkaptopuryny (6-MP) oraz ewentualnie L-asparaginazy i glikokortykosteroidów (np. program PALG 4–2002). U chorych z t(9; 22) i BCR/ABL uzasadnione jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (imatinib, dasatinib) równolegle do chemioterapii. Profilaktycznie podaje się G-CSF/GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) w celu umożliwienia terminowego stosowania kolejnych kursów chemioterapii.

Leczenie poremisyjne (podtrzymujące)²

W grupie standardowego ryzyka można stosować leczenie podtrzymujące przez 2 lata: 6-MP codziennie, MTX raz w tygodniu (czasem trzeba dostosować dawki do leukocytozy); co 6 tygodni: antracyklina, winkrystyna i prednizon.

W grupie podwyższonego ryzyka, która obejmuje ponad 80% dorosłych pacjentów z ALL, zaleca się przeprowadzenie allogenicznej transplantacji szpiku od zgodnego, w zakresie antygenów HLA (antygen zgodności tkankowej), dawcy rodzinnego lub transplantację od dobranego w zakresie HLA dawcy niespokrewnionego; w przypadku braku dawcy pozostaje transplantacja autologicznych komórek krwiotwórczych (doświadczenia ośrodków są różne). U chorych z t(9; 22) i BCR/ABL (bardzo wysokie ryzyko) uzasadnione jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (dasatinib, imatinib) do czasu allogenicznej transplantacji szpiku.

Według PUO (Polska Unia Onkologii, 2009) w przypadku leczenia dorosłych leczenie ALL jest oparte na intensywnej polichemioterapii. Ogólną zasadą jest dążenie do przestrzegania przewidzianych programem dawek cytostatyków, a także terminów stosowania kolejnych kursów terapii. Odstępstwa od protokołu zwiększają ryzyko nieuzyskania remisji oraz nawrotu choroby. Leczenie składa się z następujących etapów: z indukcji, leczenia konsolidującego, leczenia poremisyjnego oraz leczenia wspomagającego. PUO zaleca przeprowadzenie allogenicznej transplantacji szpiku w grupie podwyższonego ryzyka, 4 tygodniowy blok w leczeniu indukującym remisję oraz 2 letnie leczenie poremisyjne w grupie standardowego ryzyka.²

Według PUO w przypadku leczenia dzieci w skład wszystkich nowoczesnych protokołów leczenia wchodzi następujące fazy: indukcja, wczesna konsolidacja, późna intensyfikacja remisji,

postępowanie zapobiegające rozwojowi białaczki ośrodkowego układu nerwowego i postępowanie podtrzymujące remisję. Leczenie ALL jest odmienne w grupach mniejszego i większego ryzyka.²

Leczenie indukujące remisję oraz konsolidacyjne (PUO, 2009)²

Obecnie w Polsce w ramach Polskiej Grupy Pediatricznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków u pacjentów nowozdiagnozowanych stosuje się program leczenia ALL IC BFM 2002 oparty na strategii BFM. Zastosowane bloki chemioterapii różnią się w zależności od tego, do której grupy ryzyka przypisano pacjenta. W leczeniu indukcyjnym zastosowany protokół I który zawiera w schemacie daunorubicynę. W terapii reindukcji mają zastosowanie alternatywnie protokół II lub III, które zawierają w schemacie doksyribicynę. W fazie konsolidacji zastosowany blok HR-2 także zawierają daunorubicynę, stosowany jest wyłącznie w leczeniu pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

Leczenie nawrotowej ostrej białaczki limfoblastycznej (PUO, 2009)²

W tej sytuacji stosuje się protokół stosowany w większości krajów europejskich tj. BFM ALL- REZ 2002. Na podstawie jego zaleceń chorzy z pierwszym nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej są kwalifikowani do jednej z czterech grup ryzyka (S1-S4). Wyłącznie w fazie konsolidacji we wszystkich czterech grupach ryzyka stosuje się blok R2 zawierający w schemacie daunorubicynę. Brak odpowiedzi na leczenie stwierdza się u pacjentów, u których na początku 5 bloku (2 blok R2) nie uzyskano pełnej remisji. W takim przypadku można podjąć próbę zastosowania terapii ratującej w postaci protokołu IDA-FLAG.

Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), 2010²

U chorych powyżej 55 r.ż. , u których nie stwierdzono obecności chromosomu Filadelfia w ramach leczenia pierwszego rzutu zastosowanie znajduje schemat chemioterapeutyczny zawierający idarubicynę. Druga linia leczenia w tej grupie chorych to leczenie paliatywne.

Opis wnioskowanego świadczenia

Idarubicyna jest antracykliną wbudowującą się w cząsteczkę DNA, wchodzącą w interakcję z enzymem topoizomerazą II, co powoduje hamowanie syntezy kwasów nukleinowych. Zmiana w pozycji 4 cząsteczki antracykliny nadaje związkowi wysoki poziom lipofilności, a w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stopnia jego penetracji do komórki w porównaniu do doksyribicyny i daunorubicyny.²

Oprócz produktu Zavedos zidentyfikowano również inny produkt leczniczy zawierający substancję czynną idarubicynę: Idarubicin Teva (podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.). Podmiot odpowiedzialny przekazał do AOTM informację, że lek nie został jeszcze wprowadzony do obrotu na terenie Polski (planowane wprowadzenie w 2012 r.) oraz, że lek nie jest dostępny w obrocie w krajach Unii Europejskiej oraz Europejskiego Stowarzyszenia Wolnego Handlu (EFTA).²

Substancja czynna idarubicyna (proszek do roztworu do iniekcji) jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów NFZ – w ramach umowy: leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Umowa ta jest realizowana w trybie ambulatoryjnym, hospitalizacji oraz hospitalizacji jednodniowej. Wycena za 1 mg leku wynosi 9,2 punkta (dane z 2010 roku). Maksymalna dawka dzienna zaakceptowana przez Konsultantów Krajowych to 45 mg/m².²

Wskazania zarejestrowane w Polsce

Zavedos® (5 mg; 10 mg), 2008: ostra białaczka limfoblastyczna (ALL - ang. acute lymphocytic leukemia) u dorosłych i dzieci, jako lek drugiego rzutu ; ostra białaczka nielimfoblastyczna (ANLL ang. acute nonlymphocytic leukemia; określana również, jako ostra białaczka szpikowa – AML ang. acute myeloid leukemia).²

Idarubicin TEVA (idarubicin hydrochloride) (1mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, zarejestrowana w 2010 r.) jest wskazany w: leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML ang. acute myeloid leukemia) u osób dorosłych w celu uzyskania remisji u wcześniej nieleczonych pacjentów lub u pacjentów z nawrotem lub oporną postacią białaczki oraz w leczeniu nawrotów ostrej białaczki limfoblastycznej, jako lek drugiego rzutu u dorosłych i dzieci.²

Wniosek Ministra Zdrowia dotyczy leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej.²

We wnioskowanym wskazaniu (kod ICD-10: C91.0 - ostra białaczka limfoblastyczna) poszczególne substancje czynne tj. mitoxantronum, doxorubicinum, epirubicinum, daunorubicinum są finansowane przez NFZ w ramach umowy leczenia szpitalne chemioterapie.²

Efektywność kliniczna

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa idarubicyny w leczeniu dzieci i dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL – ang. acute lymphoblastic leukemia).²

Populację stanowili chorzy ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną – dorośli i dzieci, bez chromosomu Filadelfia leczeni idarubicyną. Komparatorem mogła być dowolna antracyklina (spośród finansowanych w Polsce). Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa idarubicyny było możliwe tylko z daunorubicyną. Dla żadnego z pozostałych, przyjętych komparatorów, w związku z brakiem odpowiednich badań, takie porównanie nie było możliwe.²

W wyniku przeszukania głównych baz informacji medycznej zidentyfikowano 7 publikacji (6 badań) spełniających kryteria włączenia do analizy.²

W odniesieniu do problemu zdrowotnego rozpatrywanego w analizie przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego (ostra białaczka limfoblastyczna) oraz w wyniku przeprowadzonego przez AOTM wyszukiwania w bazach PubMed, EMBASE oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials nie odnaleziono badań pierwotnych innych niż uwzględnione w analizie za wyjątkiem badania: Weiss MA. Treatment of adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL). Leukemia 1997; 11 Suppl 4:S28-S30, do którego nie uzyskano dostępu.²

Jakość wyników badań była niska bądź bardzo niska – badania randomizowane: 1/5 do 3/5 w skali Jadad, badania nierandomizowane: 5/8 do 7/8 w skali NICE lub 6/9 w skali NOS (The Newcastle-Ottawa Scale).²

Ocenę efektywności klinicznej oparto na badaniach klinicznych odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przez autorów analizy wyszukiwania: Thomas 2004; CCG-1884 (Feig 1996, Feig 1997), Feig 1992.²

W przedstawionej analizie klinicznej dla idarubicyny przeprowadzono ocenę skuteczności dla porównań: idarubicyna w terapii skojarzonej z chemioterapią vs. daunorubicyna w terapii skojarzonej z chemioterapią; idarubicyna w monoterapii (bad. jednoramienne); idarubicyna w terapii skojarzonej z chemioterapią (bad. jednoramienne).²

Problem heterogeniczności badań: schematy chemioterapeutyczne zastosowane w badaniach włączonych do analizy cechowały się znaczną różnorodnością. Włączone do analizy podmiotu odpowiedzialnego badania nie pozwalają na przeprowadzenie porównań uzyskanych wyników oraz metaanalizy. W badaniach w różnych fazach leczenia zastosowano różne dawki leku (od 9 mg/m² do 45 mg/m²), a porównań dokonywano dla innych schematów lekowych.²

Idarubicyna w leczeniu dorosłych z ALL (Thomas 2004)²

W badaniu Thomas 2004 zarówno idarubicyna (9 mg/m² przez 4 dni), jak i daunorubicyna (30 mg/m² przez 5 dni) były stosowane w schemacie z winkrystyną, cyklofosfamidem i prednizonem, tylko w fazie indukcji. Analiza punktów końcowych związanych z osiągnięciem całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz niepowodzeniem leczenia pomiędzy chorymi przyjmującymi w fazie indukcji schemat

zawierający idarubicynę lub daunorubicynę wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W odniesieniu do przeżycia bez objawów choroby wynik był granicznie nieistotny. Dla trzy i pięcioletniego DFS (przeżycie wolne od objawów choroby) z uwagi na brak wystarczających danych umożliwiających przeprowadzenie obliczeń nie można było określić znamienności statystycznej.

Idarubicyna w leczeniu dzieci z ALL (badanie CCG-1884: Feig 1996 – dzieci z nawrotem choroby; oraz Feig 1997 – dzieci po uzyskaniu CR2; badanie Feig 1992 – dzieci z nawrotem choroby)²

W badaniu Feig 1992 analiza prawdopodobieństwa osiągnięcia drugiej całkowitej remisji nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy żadnymi z analizowanych grup.

W badaniu Feig 1996 analiza wyników dla punktów końcowych związanych z całkowitą drugą remisją, przeżywalnością chorych i nawrotem choroby w grupach idarubicyny (10 mg i 12,5 mg) i daunorubicyny wykazała w przypadku większości punktów końcowych brak istotnych statystycznie różnic. Istotne statystycznie różnice odnotowano w przypadku rocznego EFS (przeżycie wolne od zdarzenia) pomiędzy grupami idarubicyna 12,5 mg i daunorubicyna (przewaga idarubicyny 12,5 mg). W badaniu Feig 1997 wyniki dla dwuletniego EFS (przeżycie wolne od zdarzenia) w podgrupie pacjentów, u których wykonano przeszczep szpiku nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w prawdopodobieństwie osiągnięcia dwuletniego EFS pomiędzy grupami idarubicyna i daunorubicyna. Różnica była istotna statystycznie na korzyść idarubicyny w podgrupie pacjentów u których stosowano terapię podtrzymującą.

Bezpieczeństwo stosowania

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)³

Wczesne (tj. ostre) powikłania: wczesne objawy toksycznego wpływu idarubicyny na serce obejmują głównie tachykardię zatokową i (lub) nieprawidłowości w zapisie EKG, takie jak niespecyficzne zmiany odcinka ST-T. Opisywano również przypadki tachyarytmii, w tym przedwczesnych skurczów komorowych i tachykardii komorowej, bradykardii oraz bloku przedsionkowo-komorowego i bloku odnogi pęczka Hisa. Objawy te z reguły nie zwiększają ryzyka kardiotoxyczności późnej, rzadko są istotne klinicznie i zazwyczaj nie stanowią wskazania do przerwania leczenia idarubicyną.

Późne (tj. opóźnione) powikłania: kardiotoxyczność późna zwykle rozwija się w późniejszym okresie leczenia lub w ciągu 2 - 3 miesięcy po jego zakończeniu. Jej objawy obserwowano jednak również po kilku miesiącach, a nawet latach po zakończeniu terapii.

Toksyczność hematologiczna: idarubicyna wykazuje nasilone działanie mielosupresyjne. U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali terapeutyczną dawkę produktu, dochodzi do ciężkiej mielosupresji. Donoszono o przypadkach wtórnych białaczek u pacjentów leczonych antracyklinami (z poprzedzającym stanem przedbiałaczkowym lub bez). Idarubicyna ma działanie immunosupresyjne – powoduje podwyższoną podatność na infekcje. Podobnie jak w przypadku innych produktów cytostatycznych, podczas stosowania idarubicyny obserwowano epizody zakrzepowego zapalenia żył oraz powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zatorowość płucną.

Dane z badań klinicznych

Ocenę profilu bezpieczeństwa idarubicyny oparto na 6 badaniach: Thomas 2004 (RCT); CCG-1884 (Feig 1996, Feig 1997) (RCT); Feig 1992 (badanie dwuramienne nierandomizowane); Bernstein 1997 (badanie jednoramienne); Giona 1997 (badanie jednoramienne); Neuendank 1997 (badanie jednoramienne).²

W badaniu Thomas 2004 do badania włączano chorych zarówno Ph-, jak i Ph+ (chromosom Filadelfia i/lub rearanżacje BCR-ABL zidentyfikowano u 23% chorych). Wyniki dotyczą zatem całej próby objętej badaniem.²

W przedstawionej analizie klinicznej dla idarubicyny przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa stosowania dla porównań: idarubicyna w terapii skojarzonej z chemioterapią vs. daunorubicyna w

terapii skojarzonej z chemioterapią; idarubicyna w monoterapii; idarubicyna w terapii skojarzonej z chemią.²

Idarubicyna w leczeniu dorosłych z ALL (Thomas 2004)²

Analiza wyników związanych z występowaniem działań niepożądanych w grupach chorych stosujących idarubicynę i daunorubicynę wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść daunorubicyny w odniesieniu do częstości występowania infekcji oraz zapalenia śluzówki jamy ustnej.

Idarubicyna w leczeniu dzieci z ALL²

W badaniu Feig 1996 istotne statystycznie różnice wystąpiły w przypadku porównania częstości występowania zgonów w fazie indukcji pomiędzy grupami idarubicyna (łącznie obie grupy: idarubicyna 10 mg i 12,5 mg) i daunorubicyna oraz idarubicyna 12,5 mg i daunorubicyna. W obu przypadkach różnica była na korzyść daunorubicyny.

W badaniu Feig 1992 istotne statystycznie różnice odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: infekcje zagrażające życiu dla porównań idarubicyna 10 mg vs daunorubicyna, idarubicyna 12,5 mg vs daunorubicyna, idarubicyna 15 mg vs daunorubicyna oraz łącznie grupami idarubicyna 10 mg i 12,5 mg vs daunorubicyna (we wszystkich przypadkach przewaga na korzyść daunorubicyna); zgony w fazie indukcji dla porównania idarubicyna 15 mg vs daunorubicyna (przewaga daunorubicyny); zgony w fazie indukcji w podgrupie chorych z zajęciem OUN dla porównania idarubicyna 12,5 mg vs daunorubicyna (przewaga daunorubicyny); czas trwania hospitalizacji dla porównania łącznie grupy idarubicyna 10 mg i 12,5 mg vs daunorubicyna (przewaga daunorubicyny).

W badaniach jednoramiennych (Bernstein 1997, Neuendank 1997 i Giona 1997) działaniami niepożądanymi najczęściej raportowanymi w tych publikacjach były: infekcje oraz nudności i wymioty.

Inne informacje

W Kanadzie (informacja dotycząca bezpieczeństwa stosowania idarubicyny dożylnie; Health Canada; 2009) substancja czynna idarubicyna podawana dożylnie przeznaczona jest do stosowania pod nadzorem lekarzy doświadczonych w stosowaniu chemioterapii. Poważne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą w szczególności: mielosupresji (zahamowanie czynności szpiku kostnego); kardiotoxyczności.²

Kardiotoxyczność antracyklin: doniesienia naukowe poruszają problem kardiotoxyczności antracyklin, ujawniający się w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu. Wskazują na konieczność monitorowania pracy serca podczas leczenia onkologicznego.²

Autorzy analiz nie przedstawili danych dotyczących porównania dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem antracykliny i leku z innej grupy.²

Efektywność kosztowa

Celem analizy była ocena opłacalności idarubicyny stosowanej u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) w Polsce, finansowanej w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.²

Populację stanowili dorośli oraz dzieci chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL). Interwencją była idarubicyna, a komparatorem daunorubicyna. Doboru komparatora autorzy analizy dokonali w oparciu o analizę problemu decyzyjnego i analizę kliniczną, w której odnaleziono wyłącznie badania porównujące idarubicynę względem daunorubicyny. Maksymalna dawka dzienna przedstawiona w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, zaakceptowana przez Konsultantów Krajowych dla daunorubicyny wynosi 60 mg/m² p.c. zaś dla idarubicyny 45 mg/m² p.c. W analizie wrażliwości uwzględniono maksymalną dawkę dzienną idarubicyny na poziomie 9,9

mg/m² p.c. (dorośli) i 11 mg/m² p.c. (dzieci), zaś daunorubicyny na poziomie 33 mg/m² p.c. (zalecana dobową dawkę wg ChPL dla idarubicyny wynosi 12 mg/m² p.c. i 10 mg/m² p.c. odpowiednio u dorosłych i dzieci). W badaniach klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo idarubicyny u dzieci stosowano różne dawki idarubicyny: 10, 12,5 oraz 15 mg/m² p.c. na dobę. W analizie ekonomicznej uwzględniono istotne różnice w punktach końcowych z porównania idarubicyny 10 mg/m² p.c. i daunorubicyny 30 mg/m² p.c. W uzasadnieniu decyzji autorzy analizy odnieśli się do dawkowania idarubicyny u dzieci przedstawionego w ChPL oraz bezpieczeństwa stosowania wyższych dawek.²

Analiza została przeprowadzona z perspektywy wspólnej (płatnik publiczny i pacjent). Wg autorów analizy koszty ponoszone przez pacjenta są nieznaczące, w konsekwencji nie zostały wyodrębnione. Horyzont czasowy wynosił 28 dni. Założono, że wszystkie różnice w efektach klinicznych obserwowanych technologii można zaobserwować w fazie indukcji, trwającej 28 dni, a w tym czasie ujawniają się również wszystkie różniące koszty terapii porównywanych technologii. Poza tym horyzontem czasowym nie zaobserwowano żadnych różnic, zarówno pod względem kosztów, jak i efektów zdrowotnych. Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności oraz zestawienie kosztów i konsekwencji. Oceniane efekty zdrowotne- uniknięte zdarzenia niekorzystne, do których zaliczono: odsetek unikniętych infekcji w co najmniej 3. stopniu nasilenia (populacja dorosłych; Thomas 2004); odsetek unikniętych infekcji w 4. stopniu nasilenia (populacja dzieci; Feig 1992); odsetek unikniętych zapaleń śluzówki jamy ustnej (populacja dorosłych; Thomas 2004).²

Przeprowadzone w przeglądzie systematycznym (PS) porównania skuteczności klinicznej idarubicyny i daunorubicyny nie wykazały istotnych różnic w obrębie ocenianych punktów końcowych.²

Nie odnaleziono publikacji oceniających jakość życia chorych na ALL leczonych idarubicyną bądź daunorubicyną.²

Uwzględniono koszty leków oraz koszty leczenia działań niepożądanych. Przyjęto, że podanie antracyklin (idarubicyny i daunorubicyny) nie powoduje konieczności dodatkowej hospitalizacji chorych, w konsekwencji nie generuje dodatkowych kosztów związanych z podaniem leku. W uwzględnionych w przeglądach systematycznych w badaniach klinicznych idarubicyna i daunorubicyna były stosowane w wielolekowych schematach chemioterapii i były podawane w dniach hospitalizacji chorych w związku z przyjęciem pozostałych leków stosowanych w schemacie.²

Koszty leków

W populacji dorosłych koszt idarubicyny wynosi ■ PLN (dawka dobową 16 mg.), koszt daunorubicyny wynosi ■ PLN (dawka dobową 54 mg.). W populacji dzieci koszt idarubicyny wynosi ■ PLN (dawka dobową 9 mg.), koszt daunorubicyny wynosi ■ PLN (dawka dobową 27 mg.). Koszt idarubicyny za mg wynosi ■ PLN, daunorubicyny za mg – ■ PLN.²

Koszty działań niepożądanych w co najmniej 3. stopniu nasilenia

W analizie przyjęto, że koszty leków stosowanych w leczeniu infekcji są uwzględniane w koszcie hospitalizacji. Koszt hospitalizacji hematologicznej wynosi ■ PLN. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 18/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 kwietnia 2011 r. koszt hospitalizacji hematologicznej u dzieci wynosi 15 pkt. Uwzględniono koszty leków oraz wizyt ambulatoryjnych w przychodni specjalistycznej. Koszt leczenia zakażeń górnych dróg oddechowych wynosi ■ PLN. W badaniu szacowano średni ambulatoryjny koszt leczenia zakażeń górnych dróg oddechowych ogółem, w PS zaobserwowano istotną różnicę w częstości występowania ciężkiego zapalenia śluzówki jamy ustnej.²

Koszty całkowite (uwzględniające koszt leczenia działań niepożądanych)

W populacji dorosłych koszt idarubicyny wynosi ■ PLN, koszt daunorubicyny wynosi ■ PLN. W populacji dzieci koszt idarubicyny wynosi ■ PLN, koszt daunorubicyny wynosi ■ PLN.²

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

Częstość występowania infekcji ≥ 3 . st. nasilenia u dorosłych oszacowano na 27% dla idarubicyny i 11% dla daunorubicyny, częstość występowania zapalenia śluzówki jamy ustnej na 22% dla idarubicyny i 8% dla daunorubicyny. Częstość występowania infekcji w 4 st. nasilenia u dzieci oszacowano na 80% dla idarubicyny i 23% dla daunorubicyny.²

Wyniki analizy kosztów-efektywności

Idarubicyna została zdominowana przez daunorubicynę. Koszt inkrementalny w populacji dorosłych dla częstości występowania infekcji ≥ 3 . st. i częstości występowania zapaleń jamy ustnej oszacowano na ■ PLN każdy. Koszt inkrementalny w populacji dzieci dla częstości występowania infekcji 4 st. oszacowano na ■ PLN.²

Wyniki analizy wrażliwości

Niezależnie od zmiany wartości parametrów w przeprowadzonej analizie wrażliwości, wartość współczynnika ICER wskazuje, iż pod względem częstości występowania: zapaleń śluzówki jamy ustnej w populacji dorosłych, infekcji w co najmniej 3. stopniu nasilenia w populacji dorosłych, infekcji w 4. stopniu nasilenia w populacji dzieci - idarubicyna jest technologią zdominowaną przez daunorubicynę.²

Wyniki wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości

Wg autorów analizy idarubicyna w porównaniu z daunorubicyną pod względem częstości występowania infekcji w 4. stopniu nasilenia w populacji dzieci - jest zawsze technologią „zdominowaną”. W populacji dorosłych, zarówno pod względem częstości występowania infekcji w co najmniej 3. stopniu nasilenia, jak i częstości występowania zapaleń śluzówki jamy ustnej, idarubicyna może generować dodatkowe korzyści zdrowotne. W dolnej granicy 95% przedziału ufności parametr ICER przyjmuje wartości ■ PLN za uniknięcie infekcji oraz ■ PLN za uniknięcie zapalenia śluzówki jamy ustnej 4. Wartości parametrów ICER w górnej granicy 95% przedziałów ufności oznaczają, że idarubicyna jest technologią „zdominowaną”. Uzyskane w probabilistycznej analizie wrażliwości wartości ICER przekraczają 3x PKB per capita.²

Wpływ na budżet płatnika

Celem analizy było określenie wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o kontynuacji finansowania idarubicyny w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.²

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Horyzont czasowy wynosił 3 lata. Populację stanowili chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną leczeni obecnie idarubicyną.²

Pacjentów z rozpoznaniem białaczki limfoblastycznej (ostrej) na podstawie danych z Krajowej Bazy Danych Nowotworowych było w 2008 roku 1531.²

W oparciu o prognozowaną wielkość sprzedaży idarubicyny oraz przyjętą przez autorów analizy w modelu średnią dawkę idarubicyny, oszacowano wielkość populacji leczonej ocenianą substancją czynną. W wariancie prawdopodobnym w roku 2006 i latach kolejnych stwierdzono odpowiednio: ■, ■, ■, ■, ■ osób leczonych idarubicyną i oszacowano, że w 2011 roku i latach kolejnych populacja ta wyniesie ■, ■ i ■ osób.

Na podstawie danych sprzedażowych (listopad 2005 – październik 2010) autorzy analizy dokonali prognozy liczby sprzedanych miligramów leku za pomocą funkcji regresji na lata 2011-2013. Przyjęto założenie, że całkowita sprzedaż idarubicyny dotyczy leczenia ostrej białaczki nielimfoblastycznej i ostrej białaczki limfoblastycznej (brak możliwości określenia na podstawie danych sprzedażowych odsetka chorych stosujących idarubicynę poza wskazania przedstawionymi w ChPL).²

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z katalogiem substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów idarubicyna może być stosowana także w wielu innych chorobach (off label).²

Liczba sprzedanych miligramów idarubicyny w latach 2006-2010 wyniosła odpowiednio: ■ mg, ■ mg, ■ mg, ■ mg i ■ mg. W wariantcie prawdopodobnym oszacowano, że w latach 2011- 2013 liczba ta wyniesie odpowiednio ■ mg, ■ mg i ■ mg.

Brak jest oszacowania liczby osób dla których istniałoby wskazanie do stosowania wnioskowanej technologii (podano jedynie prognozowaną wielkość sprzedaży oraz dane dot. liczby pacjentów z rozpoznaniem med. C91.0 KRN za rok 2008).²

Analizowano scenariusze: „aktualny” – idarubicyna jest finansowana ze środków publicznych w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów; „nowy I” – zaprzestanie finansowania terapii idarubicyną; chorzy leczeni dotąd idarubicyną otrzymają leczenie przy zastosowaniu pozostałych antracyklin finansowanych w leczeniu ALL: epirubicyny (■%), daunorubicyny (■%), doksorubicyny (■%), doksorubicyny lizosomalnej (■%) oraz mitoksatronu (■%); „nowy II” – zaprzestanie finansowania terapii idarubicyną; chorzy leczeni dotąd idarubicyną otrzymają leczenie przy zastosowaniu wyłącznie antracyklin w postaci lizosomalnej (doksorubicyna lizosomalna (■%).²

Koszty stosowania antracyklin

Koszt stosowania idarubicyny za mg i średni koszt terapii oszacowano odpowiednio na ■ PLN i ■ PLN, koszt epirubicyny za mg i średni koszt terapii oszacowano odpowiednio na – ■ PLN i ■ PLN, koszt daunorubicyny (import docelowy) za mg i średni koszt terapii oszacowano odpowiednio na – ■ PLN i ■ PLN, koszt doksorubicyny za mg i średni koszt terapii oszacowano odpowiednio na – ■ PLN i ■ PLN, koszt doksorubicyny liposomalnej za mg i średni koszt terapii oszacowano odpowiednio na – ■ PLN i ■ PLN, koszt mitoksatronu (import docelowy) za mg i średni koszt terapii oszacowano odpowiednio na – ■ PLN i ■ PLN.²

Wyniki analizy

W przypadku realizacji założeń scenariusza „nowego I”, zakładającego zaprzestanie finansowanie idarubicyny oraz kontynuowanie terapii chorych na ALL pozostałymi lekami z grupy antracyklin, wydatki płatnika publicznego, w porównaniu z ponoszonymi obecnie w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym), ulegną zmniejszeniu o ■ PLN (■ PLN; ■ PLN) w I roku, ■ PLN (■ PLN; ■ PLN) w II roku oraz ■ PLN (■ PLN; ■ PLN) w III roku. W przypadku realizacji założeń scenariusza „nowego II”, zakładającego zaprzestanie finansowanie idarubicyny oraz kontynuowanie terapii chorych na ALL wyłącznie lekami z grupy antracyklin liposomalnych, wydatki płatnika publicznego, w porównaniu z ponoszonymi obecnie w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym), ulegną zmniejszeniu o ■ PLN (■ PLN; ■ PLN) w I roku, ■ PLN (■ PLN; ■ PLN) w II roku oraz ■ PLN (■ PLN; ■ PLN) w III roku.²

Informacje z innych źródeł

Wartości z przedstawionej analizy podmiotu wnioskującego (za 2010 r.) znacząco odbiegają od danych NFZ (za 2010 r.) dotyczących leków z grupy antracyklin wykorzystywanych w leczeniu ALL. Na uwadze należy mieć fakt, iż dane płatnika dotyczą wyłącznie wskazania C91.0 tj. ALL (zgodnie z przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia), zaś dane autorów analizy oparto na danych sprzedażowych, które uniemożliwiają wyodrębnienie odsetka pacjentów stosujących idarubicynę oraz pozostałe leki z grupy antracyklin w poszczególnych wskazaniach.²

Według NFZ liczba pacjentów leczonych lekami i koszt terapii wynoszą odpowiednio w roku 2009 i 2010: dla idarubicyny- 19 osób (124 tys. PLN) i 16 osób (136 tys. PLN), epirubicyny – 180 osób (363 tys. PLN) i 163 osób (288 tys. PLN), dla daunorubicyny (import docelowy)– 240 osób (139 tys. PLN) i 202 osób (81 tys. PLN), dla doksorubicyny– 266 osób (35 tys. PLN) i 214 osób (26 tys. PLN), dla doksorubicyny liposomalnej– 2 osoby (14 tys. PLN) i 1 osoba (566 PLN), dla mitoksatronu (import

docelowy)– 44 osób (11 tys. PLN) i 39 osób (10 tys. PLN), doksorubicyną liposomalną pegylowaną nie była leczona żadna osoba w latach 2009 i 2010. Udział w rynku leków z grupy antracyklin przedstawia się następująco według oszacowań: idarubicyna- 25%, epirubicyna – 52%, daunorubicyna – 15%, doksorubicyna – 5%, mitokanstron – 4%, doksorubicyna liposomalna pegylowana – 0%.²

Należy zaznaczyć, że na podstawie sprawozdawczości NFZ nie można ustalić szczegółowej charakterystyki pacjentów ani też w jakim stadium choroby pacjenci byli leczeni poszczególnymi lekami, w tym idarubicyną.²

Podsumowanie – analiza wpływu na budżet

Przedstawione wyniki analizy wpływu na budżet sugerują, że kontynuacja finansowania idarubicyny w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów będzie wiązała się z wyższymi wydatkami ze strony płatnika publicznego w porównaniu z realizacją założeń scenariusza nowego I bądź II. Zaprzestanie finansowania idarubicyny w leczeniu ALL przyczyniłoby się do zmniejszenia wydatków płatnika publicznego od ■ PLN do ■ PLN w zależności od scenariuszy i realizowanych w ich ramach wariantów.²

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną, która zaleca stosowanie idarubicyny w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej.

Stany Zjednoczone, National Cancer Institute (NCI), 2010²

A. Dorośli:

Chorzy wcześniej nieleczeni: zalecenia leczenia ALL wskazują, że większość obecnie stosowanych protokołów indukcji ALL obejmuje zastosowanie m.in. prednizonu, winkrystyny i antracyklin, w schematach stosuje się także asparaginazę lub cyklofosfamid. Terapie to zapewniają całkowitą odpowiedź na poziomie 60-90%.

B. Dzieci:

Leczenie indukujące remisję u nowozdiagnozowanych chorych: u chorych z grupy wysokiego ryzyka stosuje się intensywniejszą terapię (cztery lub pięć leków), która może przynieść poprawę wskaźnika przeżycia wolnego od zdarzeń. Terapia indukcyjna u tych chorych zazwyczaj składa się ze schematów zawierających: antracykliny (np. daunorubicyna) w połączeniu z winkrystyną, prednizonem/deksametazonem oraz L-asparaginazą. Dla chorych z grup o standardowym lub niskim ryzyku terapia składająca się z czterech leków nie jest konieczna, pod warunkiem zastosowania odpowiednich terapii postindukcyjnych (terapia konsolidacyjna i podtrzymująca). Terapia indukcyjna w grupie chorych wysokiego ryzyka jest również bardziej intensywna w porównaniu do schematów terapeutycznych w grupie standardowego ryzyka i zazwyczaj składa się z wyższych skumulowanych dawek wielu leków, zawierających antracykliny i/lub preparaty alkilujące.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Odnaleziono jedną rekomendację finansową, która zaleca finansowanie idarubicyny w leczeniu ostrej białaczki ze środków publicznych.

Francja, Haute Autorité de Santé (HAS), 2006²

Produkt leczniczy Zavedos (idarubicin hydrochloride) w dawkach 5 mg, 10 mg, 25 mg w postaci kapsułek został wpisany na listę leków refundowanych (poziom refundacji: 100%) i finansowany jest ze środków ubezpieczenia zdrowotnego we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa bez hiperleukocytozy, identyfikowana zgodnie z klasyfikacją FAB (The French-American-British), z wyłączeniem AML3 (acute myeloid leukemia 3), u pacjentów powyżej 60 roku życia oraz

w następujących przypadkach gdy: istnieją przeciwwskazania do chemioterapii dożylniej i/lub długi pobyt w szpitalu; istnieje ryzyko związane z występowaniem przedłużonej aplazji jest większe niż potencjalne korzyści.

Idarubicyna jest finansowana ze środków publicznych w następujących krajach: Szwecja, Czechy, Słowacja, Nowa Zelandia, Australia (wydawany za odpłatnością ryczałtową w wysokości 34,20 \$), natomiast produktu nie refunduje Finlandia.²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29 stycznia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-193/GB/10) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki limfatycznej przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną idarubicinum (Zavedos)”, na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 75/2011 z dnia 22 sierpnia 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną idarubicinum (Zavedos®)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 75/2011 z dnia 22 sierpnia 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej przy wykorzystaniu produktu leczniczego zawierającego substancję czynną idarubicinum (Zavedos®)”
2. Raport AOTM-OT-0319, Zavedos® (idarubicyna) leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej, Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, 2011.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.