



**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®)”**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadne 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.*

**Uzasadnienie**

Rada wzięta pod uwagę, że podstawą leczenia w ostrej białaczce limfoblastycznej są antracykliny, z reguły wchodzące w skład protokołów chemioterapii skojarzonej. Obecnie są to daunorubicyna i epirubicyna, a w ramach ratunkowego protokołu FLAG-Ida – idarubicyna. W razie niedostępności innych antracyklin (daunorubicyny i epirubicyny) idarubicyna może być lekiem zamiennym w protokołach leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej.

Ponadto lek jest stosunkowo rzadko stosowany, wobec czego usuwanie go z listy leków gwarantowanych będzie miało niewielkie skutki ekonomiczne. Lek jest podobnie skuteczny w opiniowanym wskazaniu jak inne antracykliny, choć istnieją pewne zastrzeżenia co do jego bezpieczeństwa w porównaniu z daunorubicyną (patrz analiza bezpieczeństwa).

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 29.01.2010 (znak pisma: MZ-PL-460-8365-193/GB/10) oraz raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Zavedos® (idarubicyna) leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej” nr AOTM-OT-0319.

**Problem zdrowotny**

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

W ostrej białaczce limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukemia-ALL, 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).<sup>2</sup>



W przebiegu ALL 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. Przyczyny powstania mutacji są najczęściej nieznanne. Sporadycznie udaje się ustalić obecność czynników determinujących mutacje prowadzące do rozwoju ALL. Do czynników tych należą: zakażenia niektórymi wirusami, promieniowanie jonizujące, substancje toksyczne (np. benzol, pestycydy).<sup>3</sup>

W odróżnieniu od przewlekłych białaczek, ostre białaczki rozwijają się w ciągu kilku tygodni i szybko determinują wystąpienie ciężkich objawów. Wobec tego szybkie rozpoznanie jest niezwykle istotne.<sup>3</sup>

Zakres niezbędnych badań w kierunku diagnostyki ALL obejmuje:<sup>2</sup>

- 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;
- 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).

### **Obecna standardowa terapia<sup>1,2</sup>**

Leczenie ALL polega na stosowaniu chemioterapii. Poza chemioterapią istotne znaczenie ma również 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).

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 przeszczepieniem szpiku). Leczenie jest ponadto zróżnicowane w zależności od typu białaczki.

W terapii wstępnej przed rozpoczęciem leczenia właściwego przez 3–7 dni stosuje się glikokortykosteroidy: prednizon (PRED) lub deksametazon.

Leczenie indukujące remisję (czterotygodniowy blok) obejmuje terapię z użyciem winkrystyny (VIN), antracykliny, glikokortykosteroidów i L-asparaginazy (L-Asp) w formie natywnej lub sprzężonej z glikolem polietylenowym (np. program PALG 4–2002).

Leczenie konsolidujące obejmuje: sekwencyjne podanie co najmniej 4 kursów chemioterapii obejmujących między innymi wysokie dawki cytarabiny (Ara-C), wysokie lub pośrednie dawki metotreksatu (MTX), cyklofosfamidu (CTX), etopozydu, 6-merkaptopuryny (6-MP) oraz ewentualnie L-asparaginazy i glikokortykosteroidów (np. program PALG 4–2002).

Leczenie poremisyjne (podtrzymujące) w grupie standardowego ryzyka można stosować przez 2 lata. Terapia obejmuje stosowanie: 6-MP codziennie, MTX raz w tygodniu; co 6 tygodni: antracyklinę, VIN i PRED.

Według zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego PUO leczenie nawrotu ALL u dzieci prowadzone jest według protokołu BFM ALL REZ 2002. Jest to protokół badania klinicznego przeprowadzonego przez ośrodki niemieckie (ClinicalTrials.gov NCT00114348). Zgodnie z tym protokołem chorych z pierwszym nawrotem kwalifikuje się do jednej z czterech grup ryzyka S1-S4 w zależności od: czasu wystąpienia wznowy, lokalizacji wznowy, immunofenotypu wznowy, kariotypu wznowy.

Plan leczenia zależy od grupy rokowniczej i składa się z indukcyjnej, konsolidacyjnej i leczenia podtrzymującego.

Plan leczenia dla grupy S1 obejmuje stosowanie po cytoredukcyjnej profazie z deksametazonem bloków indukcyjnych F1 i F2. W razie wznowy w OUN wprowadza się wzmocnioną terapię dokanałową. Dalsze leczenie prowadzi się w formie 6 bloków, zaczynających się od R2. Do tego leczenia dołącza się specyficzną lokalną terapię. Leczenie podtrzymujące trwa 12 miesięcy bez pulsów reindukcji i składa się z zalecanego cotygodniowo doustnego podawania MTX i codziennego podawania 6–merkaptopuryny (6–MP).

Plan leczenia dla grupy S2 obejmuje stosowanie po cytoredukcyjnej profazie z deksametazonem bloków indukcyjnych F1 i F2. Dalsze leczenie prowadzi się w formie 8 bloków, zaczynających się od R2. W razie wystąpienia pozaszpikowego do terapii włącza się specyficzne lokalne leczenie. U wszystkich dzieci z izolowaną lub złożoną wznową szpikową stosuje się profilaktycznie naświetlanie OUN w dawkach zależnych od wieku. Następnie przeprowadza się leczenie podtrzymujące remisję, trwające 24 miesiące z pulsami reindukcji (VP16). W przypadku dzieci zaliczonych do grupy S2, z zajęciem szpiku kostnego, należy pilnie sprawdzić, czy mają one rodzeństwo ze zgodnym HLA mogące być dawcami szpiku. Przeszczep można przeprowadzić po piątym bloku R. Jeżeli niemożliwe jest przeprowadzenie diagnostyki MRD z powodów technicznych lub logistycznych, należy określić wskazania do przeszczepu na podstawie znanych kryteriów (S2A–D).

Plan leczenia dla grupy S3 obejmuje stosowanie po cytoredukcyjnej profazie z deksametazonem bloków indukcyjnych F1 i F2. Dalsze leczenie przeprowadza się w formie trzech bloków, zaczynających się od R2. Należy szczególnie uważać w czasie trwania pierwszych czterech bloków. W grupie tej wskazanie do BMT jest obowiązkowe. Pilnie należy ustalić, czy istnieje dawca (w pierwszej linii spokrewniony, w drugiej — niespokrewniony) o zgodnym układzie HLA. Po osiągnięciu całkowitej remisji należy dokonać przeszczepu po trzecim bloku R. W przypadku braku odpowiedniego dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego powinno się przeprowadzić przeszczep eksperymentalny.

Grupę S4 obowiązują te same wytyczne jak grupę S3. Ważnym celem jest poprawa wskaźnika remisji przez zastosowanie bloków F. W przypadku nieuzyskania poprawy wskaźnika remisji w przebiegu badań w grupie S4 przewiduje się przeprowadzenie eksperymentalnej terapii indukującej.

U dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których doszło do nawrotu choroby po leczeniu chemioterapią i leczeniu podtrzymującym, należy rozważyć reindukcję wraz z allogenicznym przeszczepem szpiku kostnego. Chorzy, u których nie ma zgodności w zakresie antygenów HLA są odpowiednimi kandydatami do wzięcia udziału w badaniach klinicznych obejmujących autotransplantację, immunomodulację oraz innowacyjne chemioterapeutyki lub leki biologiczne. Niskie dawki radioterapii powinny zostać rozważone, jako leczenie paliatywne u chorych ze stwierdzonymi nawrotami z lub bez zmian poza centralnym układem nerwowym.

Powyższe zalecenia oparto na wytycznych klinicznych, zarówno polskich (PUO 2009,<sup>4,5</sup> PALG 2010<sup>6</sup>), jak i światowych (NCI 2010<sup>7,8</sup>).

#### **Opis świadczenia<sup>9</sup>**

Idarubicyna (Zavedos®), kod ATC: L01DB06, 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 zwiększa stopień jego penetracji do komórki w porównaniu do doksorubicyny i daunorubicyny. Została po raz pierwszy dopuszczona do obrotu 14 lipca 1993 r.

Idarubicyna jest produktem antymiototycznym i cytotoksycznym powszechnie stosowanym w chemioterapii w połączeniu z innymi substancjami. Produkt leczniczy Zavedos® jest wskazany w leczeniu następujących nowotworów: ostra białaczka nielimfoblastyczna (ANLL; określana również jako ostra białaczka szpikowa u dorosłych – idarubicyna wywołuje remisje zarówno w terapii pierwszego rzutu, jak i u chorych z nawrotami choroby lub nieodpowiadających na terapię); ALL u dorosłych i dzieci, jako lek drugiego rzutu.

Idarubicynę należy podawać dożylnie w postaci rozcieńczonego roztworu z proszku. Wlew należy wykonać w ciągu 5 do 10 minut przez wprowadzone wcześniej cewniki, przez które przepływa roztwór 0,9% sodu chlorku lub 5% dekstrozy. Bezpośrednie szybkie wstrzyknięcie produktu nie jest

zalecane, ze względu na ryzyko wynacznienia. W monoterapii w leczeniu ALL sugerowana dawka dla dorosłych wynosi: 12 mg/m<sup>2</sup> na dobę, dożylnie przez 3 dni; z kolei dla dzieci: 10 mg/m<sup>2</sup> na dobę, dożylnie, przez 3 dni. Konieczne jest dostosowanie sugerowanego dawkowania do zaburzeń hematologicznych u danego chorego, a w przypadku leczenia skojarzonego do dawek pozostałych leków cytotoksycznych.

Aktualnie idarubicyna jest finansowana w ramach katalogu substancji czynnych, stosowanych w chemioterapii nowotworów w następujących wskazaniach: nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego (C47, C47.0-9), nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich (C49, C49.0-9), nowotwory złośliwe nadnerczy (C74, C74.0-1, C74.9), nowotwór złośliwy umiejscowień innych i niedokładnie określonych (C76, C76.0-5, C76.7-8), inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych (C85, C85.0-1, C85.7, C85.9), białaczka limfatyczna (C91, C91.0-5, C91.7, C91.9), białaczka szpikowa (C92, C92.0-5, C92.7, C92.9), białaczka monocytowa (C93, C93.0-2, C93.7, C93.9), inne białaczki określonego rodzaju (C94, C94.0-5, C94.7), białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju (C95, C95.0-2, C95.7, C95.9), inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych (C96, C96.0-3, C96.7, C96.9), zespoły mielodysplastyczne (D46, D46.0-4, D46.7, D46.9).

### **Efektywność kliniczna<sup>1</sup>**

Podmiot odpowiedzialny przedłożył analizę efektywności klinicznej, zawierającą przegląd systematyczny badań pierwotnych. W oparciu o 2 RCT oraz 1 badanie nierandomizowane, dwuramienne dokonano oceny klinicznej skuteczności idarubicyny (IDA) w porównaniu z daunorubicyną (DAU) w leczeniu dzieci i dorosłych z ALL.

W badaniu skuteczności IDA w leczeniu dorosłych z ALL zarówno IDA (9 mg/m<sup>2</sup> przez 4 dni), jak i DUA (30 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni) w fazie indukcji były stosowane w schemacie z VIN+CTX+PRED. Analiza punktów końcowych związanych z osiągnięciem całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz niepowodzeniem leczenia pomiędzy chorymi przyjmującymi w fazie indukcji schemat zawierający IDA+VIN+CTX+PRED (IDA+CHEMIA) lub DUA+VIN+CTX+PRED (DUA+CHEMIA) wykazała brak istotnych statystycznie (i.s.) różnic pomiędzy grupami. W odniesieniu do przeżycia bez objawów choroby (DFS) wynik był granicznie nieistotny (IDA+CHEMIA: 31,1%, DUA+CHEMIA: 18,2%). Dla trzy- i pięcioletniego DFS z uwagi na brak wystarczających danych umożliwiających przeprowadzenie obliczeń nie można było określić i.s. wykazanej w badaniu różnicy wyników.

W badaniu skuteczności IDA w leczeniu dzieci z ALL, IDA (dawka 10 i 12,5 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni) oraz DUA (45 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni) stosowano w schemacie z VIN+L-Asp+PRED w fazie indukcji. Następnie chorzy otrzymywali przejściową terapię podtrzymującą (VIN+MTX+L-Asp), w trakcie której kwalifikowano chorych do przeszczepu szpiku kostnego. Dzieciom, które nie miały wskazania do wykonania przeszczepu, podawano terapię podtrzymującą, na którą składały się dwie fazy. Faza I: Ara-C+L-Asp+IDA lub DUA. Faza II: VIN+MTX+L-Asp. Analiza wyników dla punktów końcowych związanych z całkowitą drugą remisją, przeżywalnością chorych i nawrotem choroby w grupach IDA (IDA 10 i 12,5 mg/m<sup>2</sup>) i DAU wykazała w przypadku większości punktów końcowych brak i.s. różnic. Istotne statystycznie różnice na korzyść schematu IDA (12,5 mg/m<sup>2</sup>) odnotowano w przypadku rocznego prawdopodobieństwa osiągnięcia czasu wolnego od zdarzenia (EFS) [OR=3,18 (95% CI: 1,10;9,20)]. Wyniki dla dwuletniego EFS w podgrupie pacjentów, u których wykonano przeszczep szpiku nie wykazały i.s. różnicy pomiędzy grupami IDA i DAU w prawdopodobieństwie osiągnięcia dwuletniego EFS. Różnica była i.s. na korzyść IDA w podgrupie pacjentów, u których stosowano terapię podtrzymującą [OR=7,45 (95% CI: 1,26; 44,13)]. Analiza prawdopodobieństwa osiągnięcia drugiej całkowitej remisji nie wykazała i.s. różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

### **Bezpieczeństwo stosowania<sup>1</sup>**

Analizę bezpieczeństwa oparto na 6 badaniach (2 RCT). Dodatkowe źródło informacji stanowiła ChPL .

Analiza wyników związanych z występowaniem działań niepożądanych w grupach dorosłych chorych stosujących IDA+CHEMIA i DAU+CHEMIA wykazała i.s. różnice na korzyść schematu DAU w odniesieniu do częstości występowania infekcji (IDA: 27%, DUA: 11%) oraz zapalenia śluzówki jamy ustnej (IDA: 22%, DUA: 8%).

W ocenie bezpieczeństwa schematów IDA+CHEMIA vs DAU+CHEMIA w leczeniu dzieci z ALL i.s. różnice wystąpiły w przypadku porównania częstości występowania zgonów w fazie indukcji pomiędzy grupami IDA (10 i 12,5 mg/m<sup>2</sup>) i DAU [OR=9,14 (95% CI: 1,76; 47,47)] oraz IDA (12,5 mg/m<sup>2</sup>) i DAU [OR=20,31 (95% CI: 3,07; 134,25)] – w obu przypadkach różnica była na korzyść DAU. Ponadto i.s. różnice odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: infekcje zagrażające życiu dla porównań IDA (10 mg/m<sup>2</sup>) vs DAU [OR=15,71 (95% CI: 1,63; 151,88)], IDA (12,5 mg/m<sup>2</sup>) vs DAU [OR=10,48 (95% CI: 2,46; 44,70)], IDA (15 mg/m<sup>2</sup>) vs DAU [OR=7,86 (95% CI: 1,30; 47,34)] oraz łącznie grupami IDA (10 i 12,5 mg/m<sup>2</sup>) vs DAU [OR=11,79 (95% CI: 3,29; 42,16)] – we wszystkich przypadkach przewaga na korzyść DAU; zgony w fazie indukcji dla porównania IDA (15 mg/m<sup>2</sup>) vs DAU [OR=33,35 (95% CI: 3,98; 282,04)] – przewaga DAU; zgony w fazie indukcji w podgrupie chorych z zajęciem OUN dla porównania IDA (12,5 mg/m<sup>2</sup>) vs DAU [OR=403,43 (95% CI: 2,10; 77 585,45)] – przewaga DAU; czas trwania hospitalizacji dla porównania IDA (10 i 12,5 mg/m<sup>2</sup>) vs DAU [OR=14,00 (95% CI: -23,65; 51,65)] – przewaga DAU. Dodatkowo działaniami niepożądanymi najczęściej raportowanymi były: infekcje, nudności i wymioty.

Zgodnie z ChPL leczenie antracyklinami niesie ze sobą ryzyko kardiotoxyczności, która może objawiać się powikłaniami wczesnymi (tj. ostrymi) lub późnymi (tj. opóźnionymi). 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. Jednakże objawy te z reguły nie zwiększają ryzyka kardiotoxyczności późnej, rzadko są istotne klinicznie i zazwyczaj nie stanowią wskazania do przerwania leczenia idarubicyną. Natomiast powikłania późne to: kardiotoxyczność późna zwykle rozwijająca 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. Późna kardiomiopatia manifestuje się obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) i (lub) objawami zastoinowej niewydolności serca (CHF), takimi jak duszność, obrzęk płuc, obrzęki ortostatyczne, powiększenie serca i wątroby, oliguria, wodobrzusze, wysięk opłucnowy oraz rytm cwałowy serca. Obserwowano również podostre objawy w postaci zapalenia osierdzia/mięśnia sercowego. Najcięższą postacią kardiomiopatii wywołanej stosowaniem antracyklin jest zagrażająca życiu zastoinowa niewydolność serca, będąca efektem toksyczności zależnej od wielkości dawki kumulacyjnej. Z kolei u niemowląt oraz dzieci podatność na kardiotoxyczność antracyklin wydaje się być większa, dlatego też konieczne jest prowadzenie długoterminowych, okresowych badań czynności serca u tych pacjentów.<sup>9</sup>

#### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika<sup>1</sup>**

Analiza ekonomiczna, przedłożona przez podmiot odpowiedzialny, dotyczyła oszacowania efektywności kosztowej zastosowania IDA, finansowanej w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, w porównaniu z DAU u chorych na ALL w Polsce. Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta. Przyjęto 28-dniowy horyzont czasowy.

Przeprowadzono zestawienie kosztów i konsekwencji oraz analizę kosztów-efektywności. Oceniano odsetki unikniętych zdarzeń niekorzystnych, do których zaliczono: odsetek unikniętych infekcji w co najmniej 3. stopniu nasilenia (populacja dorosłych); odsetek unikniętych infekcji w 4. stopniu nasilenia (populacja dzieci); odsetek unikniętych zapaleń śluzówki jamy ustnej (populacja dorosłych) W analizie uwzględniono koszty leków oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

Na podstawie analizy w populacji dorosłych różniący koszt całkowity IDA oszacowano na █████ zł, a w przypadku DAU █████ zł. Natomiast w populacji dzieci różniący koszt całkowity IDA oszacowano na █████ zł, a w przypadku DAU █████ zł. Koszt leczenia działań niepożądanych w populacji dorosłych przyjmujących IDA oszacowano na █████ zł, a w przypadku DAU █████ zł. Z kolei w populacji dzieci przyjmujących IDA koszt leczenia działań niepożądanych oszacowano na █████ zł, a w przypadku DAU █████ zł.

Według podmiotu odpowiedzialnego IDA w porównaniu z DAU pod względem generowanych kosztów związanych z częstością występowania infekcji w 4. stopniu nasilenia w populacji dzieci jest technologią mniej opłacalną. Natomiast w populacji dorosłych, zarówno pod względem częstości występowania infekcji w co najmniej 3. stopniu nasilenia, jak i częstości występowania zapaleń śluzówki jamy ustnej, IDA może generować dodatkowe korzyści zdrowotne. W dolnej granicy 95% przedziału ufności parametr ICER przyjmuje wartości [redacted] zł za uniknięcie infekcji oraz [redacted] zł za uniknięcie zapalenia śluzówki jamy ustnej. Wartości parametrów ICER w górnej granicy 95% przedziałów ufności oznaczają, że IDA jest technologią mniej efektywną kosztowo.

Wyniki analizy wskazują, że dla każdego z ocenianych efektów zdrowotnych IDA jest technologią mniej opłacalną w stosunku do DAU. IDA jest zarówno droższa, jak i generuje więcej niekorzystnych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych, względem DAU.

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy NFZ dla 3-letniego horyzontu czasowego. Analiza miała na celu określenie wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o kontynuacji finansowania IDA w leczeniu chorych na ALL w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne, tj. koszt stosowania antracyklin, natomiast nie wzięto pod uwagę kosztów leczenia działań niepożądanych. Rozpatrywano dwa nowe scenariusze: I – zakładający zaprzestanie finansowania terapii IDA oraz kontynuowanie terapii chorych na ALL przy zastosowaniu pozostałych antracyklin finansowanych w leczeniu ALL: epirubicyny [redacted], daunorubicyny [redacted], dokсорubicyny [redacted], dokсорubicyny lizosomalnej [redacted] oraz mitoksantronu [redacted], oraz II – zakładający zaprzestanie finansowania terapii idarubicyną oraz kontynuowanie terapii chorych na ALL wyłącznie lekami z grupy antracyklin liposomalnych (dokсорubicyna lizosomalna – [redacted]).

W przypadku realizacji założeń scenariusza I, wydatki NFZ, w porównaniu z ponoszonymi obecnie w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym), ulegną zmniejszeniu o [redacted] zł w I roku, [redacted] zł w II roku oraz [redacted] zł w III roku. W przypadku realizacji założeń scenariusza II, wydatki NFZ, w porównaniu z ponoszonymi obecnie w wariantcie prawdopodobnym, ulegną zmniejszeniu o [redacted] zł w I roku, [redacted] zł w II roku oraz [redacted] zł w III roku.

Na podstawie wyników analizy można przypuszczać, że kontynuacja finansowania IDA w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów będzie wiązała się z wyższymi wydatkami NFZ w porównaniu z realizacją założeń scenariusza nowego I bądź II.

Należy zaznaczyć, że wartości z przedstawionej analizy podmiotu wnioskującego (za 2010 r.) dotyczące leków z grupy antracyklin wykorzystywanych w leczeniu ALL znacząco odbiegają od danych NFZ (2010 r.). Dodatkowo dane płatnika dotyczą wyłącznie wskazania C91.0, tj. ALL (zgodnie z przedmiotem zlecenia MZ), zaś dane podmiotu odpowiedzialnego oparto na danych sprzedażowych, które uniemożliwiają wyodrębnienie odsetka pacjentów stosujących IDA oraz pozostałe leki z grupy antracyklin w poszczególnych wskazaniach. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że zgodnie z katalogiem substancji czynnych stosowanych w chemioterapii IDA może być stosowana także w wielu innych chorobach (off label).

Francuskie HAS (2006)<sup>10</sup> rekomenduje finansowanie w ramach leczenia szpitalnego idarubicynę w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, u pacjentów powyżej 60 roku życia oraz w przypadkach gdy istnieją przeciwwskazania do chemioterapii dożylniej oraz ryzyko związane z występowaniem przedłużonej aplazji jest większe niż potencjalne korzyści.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski  
Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

## Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Zavedos® (idarubicyna) leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej” nr AOTM-OT-0319. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, sierpień 2011.
2. Szczeklik A, et.al. Wybrane zagadnienia onkologii klinicznej. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
3. Europejska Sieć Białaczkowa. Informacja dla dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną European LeukemiaNet 2006. [www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)
4. Kowalczyk JR. Ostra białaczka limfoblastyczna. Polska Unia Onkologii (PUO) 2009. [www.onkologia.zalecenia.med.pl](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl)
5. Chybicka A. Zalecenia w zakresie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwszej wznowie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. Polska Unia Onkologii (PUO) 2009. [www.onkologia.zalecenia.med.pl](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl)
6. Hołowiecki J. Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych. Ostre białaczki limfoblastyczne. Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) 2010. [www.onkologia.zalecenia.med.pl](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl)
7. National Cancer Institute. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). NCI 2010. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page1>
8. National Cancer Institute Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). NCI 2010. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page1>
9. Charakterystyka produktu leczniczego Zavedos®.
10. Haute Atorite de Sante (HAS). Zavedos 5 mg, capsules Bottle of 1 capsule (CIP code: 365 749-1); Zavedos 10 mg, capsules Bottle of 1 capsule (CIP code: 365 751-6); Zavedos 25 mg, capsules Bottle of 1 capsule (CIP code: 365 748-5) 2006. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/ct\\_1866\\_zavedos\\_ang\\_2008-07-23\\_09-31-8\\_526.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/ct_1866_zavedos_ang_2008-07-23_09-31-8_526.pdf)