

Rekomendacja nr 17/2011

**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 zespołów mielodysplastycznych przy
wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”,
rozumianego, jako wchodzącego w skład programu
terapeutycznego chemioterapii niestandardowej**

Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna), stosowanego w wyżej wymienionym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Jednocześnie Prezes Agencji podkreśla potrzebę znacznego obniżenia ceny produktu.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej uważa, że azacytydyna posiada potwierdzoną skuteczność kliniczną w terapii zespołów mielodysplastycznych u dorosłych pacjentów z grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka (wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego). Mając na uwadze powyższe, jak również uwzględniając potrzebę zwiększenia pacjentom dostępności do przedmiotowej terapii, poprzez umieszczenie azacytydyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, Prezes Agencji podkreśla potrzebę znacznego obniżenia ceny produktu.

Problem zdrowotny

Zespoły mielodysplastyczne (MDS), to heterogenna grupa chorób układu krwiotwórczego o charakterze klonalnym, nowotworowym. Charakterystyczne dla MDS są: nieefektywna hematopoeza oraz zmiany dysplastyczne komórek szpiku i krwi obwodowej, z powodu niezdolności tych niedojrzałych komórek do prawidłowego wzrostu i rozwoju. MDS mogą mieć postać pierwotną (gdy nie jest znany czynnik mutageny), lub wtórną, po narażeniu na szkodliwe czynniki środowiska (związki chemiczne, dym tytoniowy, promieniowanie jonizujące, metale ciężkie). MDS może też wystąpić po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym. W zaawansowanych postaciach 10-50% przypadków MDS ulega transformacji w ostrą białaczkę szpikową (ang. acute myeloid leukemia, AML). W zależności od typu i zaawansowania choroby czas przeżycia chorych z tym rozpoznaniem wynosi od kilku miesięcy do kilku lat.²

Rozpoznanie MDS ustala się po przeprowadzeniu badań diagnostycznych: morfologii krwi obwodowej z oceną rozmazu, określeniu liczby retikulocytów oraz biopsji szpiku z badaniem cytochemicznym. Wykonuje się także immunofenotyp komórek blastycznych oraz badania cytogenetyczne.²

Podstawą do rozpoznania MDS jest spełnienie 2 kryteriów wstępnych, tj.: występowania cytopenii, co najmniej 1 linii komórkowej (erytroidalnej, granulocytowej, megakariocytowej), i wykluczenia innych przyczyn cytopenii lub dysplazji, a także minimum 1 z kryteriów swoistych dla MDS, tj.: dysplazji, co najmniej 10% w danej linii komórkowej szpiku lub obecność >15% pierścieniowatych syderoblastów; obecność 5-19% blastów w szpiku, czy też typowych zmian cytogenetycznych (najczęstsze to: del (5q), monosomia 7, del (7q), trisomia 8).²

Do głównych powikłań związanymi z chorobą MDS należą: infekcje, krwawienia, niewydolność narządów wskutek niedotlenienia w przypadku ciężkiej niedokrwistości oraz transformacja w ostrą białaczkę szpikową.²

Zapadalność roczna na MDS w krajach europejskich wynosi 2,1-12,6/100 000, a w grupie wiekowej powyżej 70 roku życia 15-50/100 000; mediana wieku zachorowania wynosi: 60-75 lat. Występowanie MDS w krajach Europy waha się w zakresie 13,0-20,9/100 000 mieszkańców, przy czym MDS o pośrednim-2 lub wysokim ryzyku wg IPSS mieści się między 2,7-8,3/100 000. Osoby z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem wg IPSS stanowią 20-40% wszystkich pacjentów z MDS.²

Trudno jest określić liczebność populacji chorych na MDS w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów nie obejmuje tych rozpoznań, Polski Rejestr Chorych na MDS wykazuje brak danych z części województw wschodnich i południowych oraz północno-zachodnich. Zapytani przez analityków AOTM eksperci kliniczni² odnośnie zapadalności i chorobowości w Polsce wskazują różne wartości: od 50-100 osób rocznie, poprzez 75 osób/rok, do 700 osób rocznie. Chorobowość szacują na poziomie od 150 do 1100 osób.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Nie ma ogólnie przyjętych, opartych na wynikach badań, zasad postępowania leczniczego w MDS. Większość międzynarodowych zespołów ekspertów zaleca objęcie chorego badaniem klinicznym, jeśli tylko jest ono dostępne, a chory spełnia kryteria włączenia do niego. Podstawą jest określenie sposobu leczenia – agresywnego lub zachowawczego.²

Terapię agresywną powinno się rozważyć u wszystkich chorych <65 lat. Jest ona wskazana w przypadku progresji choroby lub pierwotnej choroby z pośrednim i wysokim wskaźnikiem rokowniczym. Leczenie jest takie samo, jak w ostrej białaczce szpikowej i składa się z indukcji remisji, a następnie jej konsolidacji. W przypadku przeciwwskazań lub braku zgody na przeszczepienie szpiku stosuje się podtrzymywanie, jak w AML.²

Leczenie zachowawcze stosuje się u pacjentów, którzy nie uzyskują remisji całkowitej po agresywnej chemioterapii i osób, u których choroba nawraca po wcześniejszej remisji. U osób z niskim wskaźnikiem rokowniczym (najogólniej chorzy z niedokrwistością oporną na leczenie i zespołem 5q-), celowe jest opóźnienie decyzji o rozpoczęciu leczenia agresywnego i obserwacja oraz leczenie zachowawcze (objawowe).²

Postępowanie zachowawcze składa się z: leczenia wspomagającego, które obejmuje profilaktykę i leczenie zakażeń, w tym podawanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów, a także w przypadku wskazań, podawania koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych oraz erytropoetyny; leczenia usiłującego „unormalnić” klon nowotworowy, a co za tym idzie wydłużyć przeżycie i poprawić jakość życia. W zależności od

sytuacji wyjściowej pacjenta, doświadczenia i możliwości ośrodka oraz indywidualnej reakcji chorego na podjętą próbę leczniczą stosuje się: chemioterapię – niskie dawki arabinozydu cytozyny; niskie dawki hydroksykarbamidu oraz etopozyd; leki indukujące różnicowanie komórek, tj.: azacytydynę, decytabinę, amifostynę, retinoidy, witaminę D3 i analogi; leki immunomodulujące: immunoablację, jak w aplazji szpiku u chorych z hipoplastycznym szpikiem, lenalidomid w zespole 5q- czy talidomid.²

Allogeniczny przeszczep szpiku powinien być przeprowadzony u pacjentów <55. r. ż., posiadających rodzinno tkankowo zgodnego dawcę. W niedokrwistości odpornej na leczenie, cytopenii odpornej na leczenie z wieloliniową dysplazją, i zespole 5q- u bardzo młodych chorych warto rozważyć wykonanie takiego zabiegu bez poprzedzającej go chemioterapii indukcyjnej, a z zastosowaniem kondycjonowania niemieloablacyjnego.²

Komparatorami dla azacytydyny w leczeniu pacjentów z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem MDS, nie kwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych są: najlepsze leczenie wspomagające (BSC - ang. best supportive care), lub najlepsze leczenie wspomagające ze standardową chemioterapią (BSC+SDC - ang. standard chemotherapy), lub najlepsze leczenie wspomagające z niskimi dawkami cytarabiny (BSC+LDC - ang. low dose cytarabine).²

Zgodnie z informacjami otrzymanymi z Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2009-2010 w ramach leczenia wspomagającego stosowano: darbepoetynę alfa, erytropoetynę oraz czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów, czyli filgrastym, lenograstym i pegfilgrastym.²

Inne substancje czynne finansowane przez NFZ w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów w MDS to: cytarabina, busulfan, cyklofosfamid, dakarbazyna, daunorubicyna, etopozyd, fludarabina, hydroksykarbamid, idarubicyna, merkaptopuryna, metotreksat, mitoksantron, talidomid. Dodatkowo w ramach katalogu NFZ finansuje: kladrybinę i tioguaninę w odpornej niedokrwistości z nadmiarem blastów (RAEB), oraz odpornej niedokrwistości z nadmiarem blastów z transformacją (RAEB-t).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 Indeks Prognostycznym, 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 „sierocego” 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 zespołami mielodysplastycznymi. Jest to populacja szersza niż wynika bezpośrednio ze wskazań rejestracyjnych (pacjenci dorośli, nie kwalifikujący się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z IPSS).

Efektywność kliniczna

Celem analiz było porównanie efektywności klinicznej azacytydyny ze standardowymi schematami leczenia u pacjentów z MDS, z grupy pośredniego-2 oraz wysokiego ryzyka według IPSS, nie kwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Do analizy klinicznej podmiotu odpowiedzialnego włączono 1 randomizowane badanie kliniczne – AZA - 001, oceniające skuteczność azacytydyny pod względem całkowitego przeżycia w porównaniu z trzema najpowszechniej stosowanymi sposobami leczenia MDS z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem wg IPSS. Włączono również 1 badanie z randomizacją – CALGB 9221 – Cancer and Leukemia Group B, które porównywało efektywność kliniczną azacytydyny z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), u pacjentów z MDS.

Badanie AZA-001 wykazało, że leczenie azacytydyną w porównaniu do leczenia standardowego (CCR - ang. conventional care regimes), istotnie statystycznie:

- wydłuża całkowity czas przeżycia (HR=0,58 [95% CI:0,43;0,77], p=0,0001), również dla schematów leczenia, tj.: azacytydyna (AZA C) vs najlepsze leczenie wspomagające (BSC - ang. best supportive care), (HR=0,58 [95% CI:0,49;0,85], p=0,0045) i AZA C vs niskie dawki cytarabiny (LDC - ang. low dose cytarabine), (HR=0,36 [95% CI:0,20;0,65], p=0,0006);
- wydłuża czas do wystąpienia AML (HR=0,50 [95% CI:0,35;0,70], p<0,0001), również dla schematu leczenia, tj.: AZA C vs BSC (HR=0,41 [95% CI:0,27;0,63], p<0,0001);
- poprawia wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie (OR=2,37 [95% CI:1,16; 5,02], p=0,015);
- poprawia wystąpienie częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=3,27 [95% CI:1,35;7,89], p=0,009);
- poprawia wystąpienie odpowiedzi na leczenie ogółem, czyli całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz stabilnej postaci choroby (OR=2,57 [95% CI:1,63;4,07], p<0,0001), jak również całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=3,00 [95% CI:1,67;5,52], p=0,0001);

- wpływa na poprawę hematologiczną ogółem (OR=2,41 [95% CI:1,52;3,83], $p<0,0001$);
- wpływa na istotną poprawę hematologiczną w zakresie linii erytrocytarnej (OR=5,49 [95% CI:2,94;10,60], $p<0,0001$);
- wpływa na istotną poprawę hematologiczną w zakresie linii płytkowej (OR=2,99 [95% CI:1,57;5,84], $p=0,0003$);
- zmniejsza szansę wystąpienia zgonu ogółem (48%);
- zmniejsza szansę rezygnacji z badania ogółem (53%).

Nie wykazano istotności statystycznej dla punktów końcowych, tj.: całkowity czas przeżycia dla porównania AZA C vs standardowa chemioterapia (SDC- ang. standard chemotherapy), czas do wystąpienia AML dla porównania AZA C vs SDC, stabilna postać choroby, istotna poprawa hematologiczna w zakresie linii leukocytarnej, zgonu podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia, rezygnacji z badania z powodu hematologicznych działań niepożądanych, hematologicznych działań niepożądanych w stopniach 3 i 4 wg NCT-CTC dla trombocytopenii i anemii, zwiększenia stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 również dla trombocytopenii i anemii oraz wystąpienia AML.

W badaniu CALGB 9221 wykazano, iż zastosowanie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego istotnie statystycznie: wydłuża medianę czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii (Me=9,1 [95% CI:5,6;11] vs Me=3,8 [95% CI:3,5;4,0], $p<0,0001$), i medianę czasu do wystąpienia transformacji w AML lub zgonu (Me=21 [95% CI:16;27] vs Me=12 [95% CI:8;15], $p=0,007$), również u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, czyli RAEB, RAEB-t lub CMML (19 miesięcy [95% CI: 13; 21] vs 8 miesięcy [95% CI: 4; 13], $p=0,004$).

Ponadto azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego była znamienne statystycznie skuteczniejsza odnośnie następujących punktów końcowych:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie (OR=7,33 [95% CI:1,63;33,07] $p=0,01$), która wystąpiła jedynie w grupie otrzymującej AZA C;
- częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=8,12 [95% CI:2,92;22,57]), która wystąpiła jedynie w grupie pacjentów otrzymujących AZA C;
- poprawy stanu zdrowia (OR=10,38 [95% CI:3,73;35,37]);
- odpowiedzi na leczenie ogółem, czyli całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz poprawy stanu zdrowia (OR=26,77 [95% CI:7,62;90,35], $p=0,0001$);
- transformacji w AML (OR=0,28 [95% CI:0,12;0,62], $p=0,001$);
- odpowiedzi trójliniowej (OR=8,86 [95% CI:3,71;21,15]), która wiąże się z istotnie
- większą poprawą jakości życia (w stosunku do grupy leczenia wspomagającego), dla objawów, t.j.: zmęczenie, duszność, sprawność fizyczna (zgodnie z EORTC) oraz emocje pozytywne i zaburzenia psychiczne (zgodnie z MHI). Różnice pozostały znamienne po skorygowaniu wyników o liczbę wykonanych transfuzji RBC (z wyjątkiem MHI – zaburzenia psychiczne 9, gdzie skorygowany $p=0,038$ wykazał brak istotności statystycznej na poziomie $p=0,017$).

Nie wykazano znamienności statystycznej odnośnie mediany całkowitego czasu przeżycia pomiędzy pacjentami leczonymi od początku AZA C vs BSC ($p=0,10$), nie podano informacji o jej istotności dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, czyli RAEB, RAEB-t lub CMML (18 miesięcy vs 13 miesięcy). Medianę czasu do wystąpienia wstępnej odpowiedzi oraz najlepszej odpowiedzi, a także czasu trwania odpowiedzi podano jedynie dla pacjentów leczonych azacytydyną, było to odpowiednio 64 i 93 dni oraz 15 miesięcy (95% CI: 11;20).²

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z wynikami z publikacji Fanaux 2009, azacytydyna istotnie statystycznie zmniejsza szansę wystąpienia zgonu ogółem (48%), oraz szansę rezygnacji z badania ogółem (53%), w porównaniu do grupy leczenia standardowego. Leczenie standardowe miało lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do leczenia azacytydyną w przypadku hematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 wg NCT-CTC dla neutropenii oraz zwiększenia stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 także dla neutropenii (różnice istotne statystycznie).²

Istotności statystycznej nie wykazano w przypadku wystąpienia: zgonu podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia, rezygnacji z badania z powodu hematologicznych działań niepożądanych, hematologicznych działań niepożądanych w stopniach 3 i 4 wg NCT-CTC dla trombocytopenii i anemii, zwiększenia stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 również dla trombocytopenii i anemii oraz wystąpienia AML.²

Niekompletność danych dotyczących bezpieczeństwa w badaniu CALGB 9221 nie pozwoliła na przeprowadzenie analizy statystycznej. Podano jedynie informacje, że infekcje ocenione, jako związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 20% pacjentów, a nudności i wymioty u 4% chorych. Opisano również jeden przypadek zgonu związanego z leczeniem. Najczęściej występującym działaniem toksycznym związanym ze stosowaniem azacytydyny była mielosupresja. W oparciu o kryteria CALGB leukopenia stopnia 3 lub 4 wystąpiła u 59%, granulocytopenia u 81%, trombocytopenia u 70% pacjentów w grupie azacytydyny. W wyniku przyjęcia nowych kryteriów oceny toksyczności hematologicznej leukopenię 3 lub 4 stopnia odnotowano u 43%, granulocytopenię u 58%, a trombocytopenię u 52% pacjentów otrzymujących azacytydynę. Toksyczność występowała krótkotrwale, a pacjenci wracali do poziomu normy do czasu rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia.²

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (Silverman 2006), wykazała, że u pacjentów, u których zastosowano azacytydynę nastąpiło przesunięcie wartości hematologicznych wg kryteriów NCI-CTC z poziomu 0-2 (obserwowanego u większości pacjentów przed leczeniem), do poziomu 3-4. Podanie azacytydyny związane było ze zwiększeniem cytopenii u < 78% pacjentów (protokół CALGB 9221). Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przesunięcie wartości hematologicznych z poziomu 0- 2 do poziomu 4 był największy podczas pierwszego cyklu leczenia i zmniejszył się w kolejnych cyklach.²

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że azacytydyna nie wpływa na zwiększenie występowania infekcji u pacjentów. Istotne z klinicznego punktu widzenia infekcje (płuc, dróg moczowych, czy krwi), jakie zaobserwowano podczas badania CALGB 9221, były charakterystyczne dla pacjentów z MDS. U pacjentów najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: trombocytopenia, anemia i nudności.²

W Rejestrze działań niepożądanych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego azacytydyna w okresie 19 maja-18 listopada 2009 r. (PSUR 7), zanotowano 352 raporty dotyczące 684 działań niepożądanych w wyniku spontanicznych zgłoszeń medyków, badań klinicznych, rejestrów pacjentów, literatury medycznej oraz innych. Rozkład najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych był podobny dla okresu objętego PSUR 7 (684) i łącznej ich liczby (*ang. cumulative totals*; 2793). Raporty dotyczące działań niepożądanych – nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), wg SOC (system klasyfikacji MedDRA), były częściej notowane (6,82%), niż we wcześniejszych okresach (3,61%). Większość zdarzeń zgłaszanych w raportach dotyczyło pacjentów, u których MDS przekształcił się w AML. W okresie objętym PSUR 7 zanotowano 90 raportów dotyczących śmierci, w tym w 47 opisano główne przyczyny zgonu, a w pozostałych 43 – zidentyfikowano progresję choroby, jako główną przyczynę zgonu (14 raportów), oraz nie

podano informacji o jego głównej przyczynie (29 raportów). Podczas raportowanego okresu zgony były spowodowane w 40% przez infekcje, następnie przez nowotwory (21%), zaburzenia serca (13%), zaburzenia układu nerwowego (11%), i inne. Głównymi przyczynami śmierci była: AML (n=9), posocznica, w tym grzybicza sepsa i wstrząs septyczny (n=8), oraz krwotok mózgu, w tym krwotok śródczaszkowy i podpajęczynówkowy (n=4).²

Z informacji uzyskanych z Charakterystyki Produktu Leczniczego wynika, że działania niepożądane uważane za możliwie lub prawdopodobnie związane z podawaniem produktu leczniczego azacytydyna wystąpiły u 97% pacjentów. 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

Efektywność kosztowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Horyzont czasowy przyjęto na poziomie 25 lat (odpowiada on horyzontowi dożywności). Ocenę opłacalności stosowania azacytydyny w zespołach mielodysplastycznych wykonano w ramach analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności. Analizę ekonomiczną wykonano na podstawie analizy efektywności klinicznej oraz schematu modelu decyzyjnego Markowa.²

W populacji pacjentów z MDS z grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wg skali IPSS, stosowanie azacytydyny wiąże się z wyższymi kosztami przy równocześnie wyższych efektach. Wartość współczynnika ICER (wyrażającego inkrementalny koszt zyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu aktualnej praktyki przez badaną opcję terapeutyczną), wyniósł dla porównań: azacytydyna vs najlepsze leczenie wspomagające (BSC) – 100,74 tys. zł/LYG, azacytydyna vs niskie dawki cytarabiny (LDC) – 73,1 tys. zł/LYG, azacytydyna vs standardowa chemioterapia (SDC) – 63,18 tys. zł/LYG oraz azacytydyna vs leczenie standardowe (CCR) – 87,16 tys. zł/LYG.²

Analiza kosztów-użyteczności stosowania azacytydyny w porównaniu z rozważanymi opcjami terapeutycznymi wykazała, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR), przy zastąpieniu wymienionych praktyk przez badaną opcję terapeutyczną, wynosi: 119,34 tys. zł/QALY dla porównania azacytydyna vs najlepsze leczenie wspomagające, 85,85 tys. zł/QALY dla porównania azacytydyna vs niskie dawki cytarabiny i 77,86 tys. zł/QALY dla porównania azacytydyna vs standardowa chemioterapia oraz 103,63 tys. zł/QALY dla porównania azacytydyna vs leczenie standardowe.²

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała zmianę wartości współczynnika ICER i ICUR w porównaniu do analizy podstawowej w granicach: dla porównania AZA C 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)” oraz od -35,39 tys. zł/QALY (-30%) dla parametru: „użyteczność + błąd standardowy dla azacytydyny”, do 306,62 tys. zł/QALY (+257%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”; dla porównania AZA C vs LDC: od -19,02 tys. zł/LYG (-26%) dla parametru: „krzywe przeżycia całkowitego typu Gompertza” do 261,83 tys. zł/LYG (+358%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)” oraz od -25,68 tys. zł/QALY (-30%) dla parametru: „użyteczność + błąd standardowy dla azacytydyny” do 267,51 tys. zł/QALY (+312%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”; dla porównania AZA C vs SDC: od -16,02 tys. zł/LYG (-25%) dla parametru: „stopa dyskontowa: 5% dla kosztów, 0% dla efektów” do 267,17 tys. zł/LYG

(+423%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”, oraz od -21,07 tys. zł/QALY (-27%) dla parametru: „użyteczność + błąd standardowy dla azacytydyny” do 278,96 tys. 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. Leczenie z udziałem leku azacytydyna pozostaje terapią droższą i zarazem bardziej efektywną: średnia wartość współczynnika ICUR dla porównań azacytydyny ze schematami BSC, LDC i SDC wynosi odpowiednio: 115,74 tys. zł/QALY, 85,72 tys. zł/QALY i 66,60 tys. zł/QALY.²

W scenariuszu optymistycznym, zmiana procentowa wartości współczynnika ICER w stosunku do wariantu podstawowego dla porównania AZA C vs BSC, vs LDC i vs SDC wynosi odpowiednio: -31%, -62% i -30%. Procentowa zmiana współczynnika ICUR w stosunku do wartości analizy podstawowej przedstawia się następująco: -54%, -70% i -49%, odpowiednio dla porównania AZA C z vs BSC, vs LDC i vs SDC.²

W scenariuszu pesymistycznym, zmiana procentowa wartości współczynnika ICER w stosunku do wariantu podstawowego dla porównania AZA C vs BSC, vs LDC i vs SDC wynosi odpowiednio: +82%, +83% i +142%. Procentowa zmiana współczynnika ICUR w stosunku do wartości analizy podstawowej przedstawia się następująco: +609%, +447% i +938%, odpowiednio dla porównania AZA C vs BSC, vs LDC i vs SDC.²

Wpływ na budżet płatnika

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia dotyczącą refundacji azacytydyny przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne dla 2-letniego horyzontu czasowego.

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze: „istniejący”, tj. refundacja azacytydyny w programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej i „nowy”, w sytuacji kontynuacji refundacji leku po obniżeniu ceny preparatu.²

W przyjętym modelu koszty leczenia obejmowały koszty chemioterapeutyków oraz ich podania, koszty transfuzji elementów morfotycznych, koszty monitorowania leczenia (porady specjalistyczne, lekarz pierwszego kontaktu) oraz koszty leczenia działań niepożądanych (hospitalizacja). Wielkość populacji polskiej oraz udziały obecnie stosowanych terapii MDS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wg IPSS oszacowano na podstawie opinii ekspertów.²

Zgodnie z przedstawioną przez podmiot odpowiedzialny analizą wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku kontynuacji refundacji leczenia MDS azacytydyną w programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej na niezmiennych warunkach wydatki płatnika w pierwszym roku wynosiłyby ponad 32 mln zł, przy czym na leczenie AZA+BSC płatnik wydałby prawie 19,5 mln zł. W drugim roku wydatki to ponad 38,5 mln zł, w tym na leczenie azacytydyną ponad 23,8 mln zł. W przypadku scenariusza nowego i obniżenia przez podmiot odpowiedzialny ceny azacytydyny, łączne wydatki na leczenie pacjentów z MDS będą wynosiły ponad 28 mln zł, w tym na leczenie AZA C+BSC ponad 15,3 mln zł, a w drugim roku ponad 33,6 mln zł (18,9 mln koszt leczenia pacjentów w grupie azacytydyny).²

W przypadku obniżenia ceny azacytydyny wydatki płatnika publicznego zmniejszyłyby się w stosunku do scenariusza istniejącego o 4,09 mln PLN w pierwszym roku i o 4,94 mln PLN w drugim roku.²

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 12 pozytywnych rekomendacji klinicznych odnośnie stosowania azacytydyny głównie w leczeniu MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzykiem wg IPSS z 8 krajów (Polska, Stany Zjednoczone, Kanada, Wielka Brytania, Francja, Hiszpania, Niemcy, Holandia) i 1 międzynarodową. Zidentyfikowano 6 rekomendacji finansowych odnośnie stosowania azacytydyny w zarejestrowanych wskazaniach, w tym 5 pozytywnych z 4 krajów (Kanada, Nowa Zelandia, Australia, Francja) i 1 negatywną (Szkocja).²

Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT, 2010), podaje, że chorzy z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego MDS nie zakwalifikowani do allotransplantacji komórek krwiotwórczych mają wskazania do leczenia lekiem demetylującym – azacytydyną. Wszyscy chorzy, w zależności od potrzeb powinni otrzymywać leczenie wspomagające: przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych, antybiotykoterapię+/- G-CSF, chelatory żelaza. Również Polska Unia Onkologii (PUO, 2009), przewiduje w zależności od sytuacji wyjściowej pacjenta, doświadczenia i możliwości ośrodka oraz indywidualnej reakcji chorego na podjętą próbę leczniczą, stosowanie m.in. leków indukujących różnicowanie komórek, w tym azacytydyny.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2011, 2010), rekomenduje azacytydynę do leczenia pacjentów z MDS m.in. z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem wg IPSS, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Terapia azacytydyną/decytabiną lub uczestnictwo w badaniu klinicznym to opcje zalecane pacjentom z wysokim ryzykiem MDS, którzy mieli nawrót choroby po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Health Canada (HC, 2010), informuje, że profil korzyści i ryzyka produktu azacytydyna 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. Również 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 w AML (20- 30% blastów), u których nie można przeprowadzić natychmiast allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

European Society of Medical Oncology (ESMO, 2010), wskazuje pacjentów z MDS, jako kandydatów do leczenia inhibitorami metylotransferaz DNA, np. azacytydyną, lub decytabiną.

Merseyside and Cheshire Cancer Network (MCCN, 2010) z Wielkiej Brytanii, wskazuje azacytydynę, jako opcję do rozważenia u chorych z MDS z pośrednim-2/wysokim ryzykiem wg IPSS, którzy mają ≥ 60 lat m.in. w przypadku, gdy nie ma dawcy do przeszczepu szpiku.

Francuski Prescrire, 2010, określa terapię azacytydyną kategorią: „wnosi coś”. W praktyce u pacjentów nie kwalifikujących się do przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych z niekorzystnym rokowaniem, uzasadnione wydaje się zastąpienie obecnych tradycyjnych metod azacytydyną, ale jej ocena musi być kontynuowana w celu lepszej oceny bilansu ryzyka i korzyści. U chorych z MDS i związanymi z nim zaburzeniami z niekorzystnym rokowaniem, dodanie azacytydyny do leczenia objawowego przedłuża przeżycie o kilka miesięcy w porównaniu z tradycyjnym leczeniem (wg badania porównawczego o niskiej wiarygodności).

Hiszpański Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH, 2010), uważa azacytydynę za przełom w leczeniu MDS w porównaniu z innymi dostępnymi możliwościami leczenia. Leczenie azacytydyną można rozpocząć u: dorosłych pacjentów z: MDS z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem wg skali IPSS; CMML z 10-29% blastów w szpiku kostnym w przypadku braku choroby mieloproliferacyjnej (leukocyty $<13 \times 10^9$); AML z 20-39% blastów z wieloma dysplazjami wg WHO; pacjentów, którzy nie są kandydatami do przeszczepienia krwiotwórczych komórek progenitorowych (HPT); pacjentów z ECOG 0-2. Również Consell Assessor de Tractaments Farmacològics d'Alta Complexitat (CATFAC, 2010), rekomenduje stosowanie azacytydyny w leczeniu osób ze zdiagnozowanym MDS.

German MDS Study Group (2010), jako kandydatów do leczenia azacytydyną przewiduje pacjentów z wysokim ryzykiem MDS, jak określono w IPSS (pośrednie-2 i wysokie), z CMML – II wg WHO, którzy nie są kwalifikowani do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, oraz pacjenci spełniający kryteria dla RAEB-t wg klasyfikacji FAB (20-29% blastów w szpiku).

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 w przypadku, gdy pacjenci nie kwalifikują się do przeszczepów komórek macierzystych.

W Kanadzie (Ministry of Health and Long-Term Care, 2010), azacytydyna jest finansowana w leczeniu MDS w ramach Cancer Care Ontario's New Drug Funding Program.

Nowozelandzki Cancer Treatments Subcommittee of The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (CaTSoP, 2009), wskazuje, że azacytydyna jest obecnie finansowana w wykazie Cancer Exceptional Circumstances dla małej populacji pacjentów z MDS lub AML uzależnionych od transfuzji. Stwierdzono, że azacytydyna jest teraz standardem leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem MDS. 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.

Australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 2009), zarekomendował wprowadzenie na listę azacytydyny w sekcji 100 (Wysoko Specjalistyczne 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 (ICER). W rekomendacji PBAC zaznaczył, że brak jest innego efektywnego leczenia MDS, dlatego istnieje wysoka kliniczna potrzeba dla zastosowania azacytydyny. W tym kontekście inkrementalne współczynniki efektywności kosztów (ICERy), które znajdowały się pomiędzy 45 tys.\$ i 75 tys.\$ za QALY były uznane za akceptowalne. Zaznaczono także, iż wnioskodawca zaoferował dalszą redukcję ceny.

Francuski 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.

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2010), nie rekomenduje azacytydyny w ramach NHS Scotland do stosowania w zarejestrowanych wskazaniach, w tym w leczeniu dorosłych pacjentów z MDS z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Potwierdza, że terapia azacytydyną

powoduje znaczące przedłużenie całkowitego przeżycia w porównaniu do konwencjonalnych schematów postępowania u wcześniej nieleczonych pacjentów z MDS z wysokim ryzykiem, jednak producent nie przedstawił analizy ekonomicznej i uzasadnienia dla kosztów leczenia w powiązaniu do korzyści zdrowotnych, które byłyby wystarczające do uzyskania akceptacji przez SMC.

Ponadto zgodnie z projektem rekomendacji (ang. 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 zespołów mielodysplastycznych 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 23/2011 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 zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 23/2011 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 zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”.
2. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej: AOTM-OT-0390. Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych.