



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 23/2011 z dnia 28 marca 2011r.
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub
zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia
gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład
programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej)
„Leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu
produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, poprzez umieszczenie preparatu Vidaza, w tym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny preparatu Vidaza.

Uzasadnienie stanowiska

W przedstawionej analizie klinicznej leczenie azacytydyną w porównaniu do leczenia standardowego istotnie statystycznie wydłużało całkowity czas przeżycia, czas do wystąpienia ostrej białaczki szpikowej (*acute myeloid leukemia*, AML), częstość całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie jako lek sierocy, azacytydyna ma małe szanse wykazać się kosztową efektywnością przy progu 3 x PKB *per capita*. Niemniej, mając na uwadze skuteczność kliniczną, Rada widzi potrzebę uproszczenia zasad dostępu do leku.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011” nr AOTM-OT-0390.

Problem zdrowotny

Zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) są stosunkowo niedawno wyodrębnioną kategorią nowotworowych chorób krwi, która jeszcze później została zaliczona do schorzeń nowotworowych i dlatego nie jest objęta statystykami tych chorób. Nieznana jest zatem dokładna częstość ich występowania, na co dodatkowo nakładają się zmiany w ich klasyfikacji, która nie uzyskała jeszcze ostatecznego kształtu. Można przypuszczać, że w Polsce



na różne formy MDS zapada około 2000 osób rocznie. Są to choroby występujące w każdym wieku, ale ich częstość zwiększa się w miarę starzenia, kiedy również zwiększa się częstość wtórnych MDS rozwijających się u rekonwalescentów po radio- lub chemioterapii.

Istotą zespołów mielodysplastycznych jest obecność nowotworowego klonu komórek krwi, który cechuje szybkie tworzenie i natychmiastowa śmierć komórek, ale jednocześnie tłumienie normalnego krwiotworzenia. To powoduje obraz chorobowy, w którym przeważają niedobory prawidłowych krwinek, najczęściej niedokrwistość, a komórki nowotworowe są stosunkowo nieliczne. Zespoły mielodysplastyczne mogą ewoluować w kierunku ostrych białaczek szpikowych i z tego powodu bywają też określane jako stany przedbiałaczkowe. W sumie MDS reprezentują spektrum od chorób bardzo zbliżonych do aplazji szpiku, po choroby bardzo podobne do ostrych białaczek. Ogólnie rzecz ujmując, są to choroby trudno poddające się leczeniu i u osób młodych rokujące bardzo źle. Jednakże przebieg jest bardzo różnorodny — istnieją chorzy na MDS z wieloletnim przeżyciem bez leczenia.¹

Obecna standardowa terapia

Miejscami rozpoznawania i leczenia MDS są kliniki hematologii i oddziały hematologiczne dysponujące odpowiednimi możliwościami diagnostycznymi, w szczególności zatrudniające doświadczonego hematopatologa i posiadające pracownię cytogenetyczną, a także możliwości lecznicze odpowiednie do sytuacji. Chorzy kwalifikujący się do leczenia transplantacyjnego powinni być kierowani do ośrodków dysponujących tą metodą leczenia. Pacjenci >65. r.ż. i młodszy chorzy nie kwalifikujący się do leczenia transplantacyjnego mogą być leczeni na oddziałach hematologicznych, a schyłkowe etapy choroby można leczyć na oddziałach internistycznych bliskich miejsca zamieszkania.¹

Nie ma ogólnie przyjętych, opartych na wynikach badań zasad postępowania leczniczego w MDS, dlatego większość międzynarodowych zespołów ekspertów zaleca objęcie chorego badaniem klinicznym, jeśli jest dostępne.¹

Podstawową decyzją jest określenie, czy pacjenta należy leczyć agresywnie, czy zachowawczo. U wszystkich chorych <65 lat powinno się rozważyć terapię agresywną. U osób z niskim wskaźnikiem rokowniczym celowe jest opóźnienie decyzji o rozpoczęciu leczenia agresywnego i obserwacja oraz leczenie zachowawcze (objawowe). Progresa choroby lub pierwotna choroba z pośrednim i wysokim wskaźnikiem rokowniczym jest wskazaniem do terapii agresywnej, takiej samej jak w ostrej białaczce szpikowej (indukcja remisji, konsolidacja). Dalsze postępowanie zależy od tego, czy chory ma rodzinnego tkankowo zgodnego dawcę komórek krwiotwórczych (szybki allogeniczny przeszczep szpiku), czy nie (leczenie jak w ostrych białaczkach). Pacjenci, którzy nie uzyskują remisji całkowitej po agresywnej chemioterapii, i osoby, u których choroba nawraca po wcześniejszej remisji, powinny być leczone zachowawczo.¹

Agresywna chemioterapia w MDS jest obarczona większymi powikłaniami niż w ostrej białaczce szpikowej. Wynika to z faktu, że klon nowotworowy silniej tłumia normalną hematopoezę, co oznacza znacznie większe koszty leczenia wspomagającego tej fazy terapii. Po zakończeniu konsolidacji, w razie utrzymywania się remisji całkowitej, należy przeszczepić szpik. Jeśli istnieją przeciwwskazania lub brak zgody na przeszczepienie szpiku, stosuje się leczenie podtrzymujące, jak w ostrej białaczce szpikowej.¹

Leczenie mające na celu „unormalnienie” klonu nowotworowego obejmuje różne metody postępowania. Na poszczególne metody reaguje 10–20% chorych, a reakcję można określić tylko po podjęciu próby leczenia. W zależności od sytuacji wyjściowej pacjenta, doświadczenia i możliwości ośrodka oraz reakcji chorego stosuje się:¹

- chemioterapię,
- leki indukujące różnicowanie komórek, m.in. azacytydynę,
- leki immunomodulujące.

Oceniana terapia

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

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

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

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

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

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

Efektywność kliniczna

Celem analizy było porównanie efektywności klinicznej azacytydyny ze standardowymi schematami leczenia u pacjentów z MDS, z grupy pośredniego-2 oraz wysokiego ryzyka według IPSS (MDSp2/w), niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Włączono 1 RCT (AZA-001, bez zaślepienia; Jadad 3/5),⁴ oceniające skuteczność azacytydyny pod względem całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem standardowym (najlepsze leczenie wspomagające, standardowa chemioterapia i niskie dawki cytarabiny) u chorych MDSp2/w. Włączono również 1 badanie z randomizacją (CALGB 9221, bez zaślepienia; Jadad 2/5),^{5,6} które

porównywało efektywność kliniczną azacytydyny z najlepszym leczeniem wspomagającym u pacjentów z MDS.

W badaniu AZA-001⁴ leczenie azacytydyną w porównaniu do leczenia standardowego istotnie statystycznie wydłużało całkowity czas przeżycia (HR=0,58; 95%CI (0,43;0,77); p=0,0001), czas do wystąpienia AML (HR=0,50; 95%CI (0,35; 0,70); p<0,0001), częstość całkowitej odpowiedzi na leczenie (OR=2,37; 95%CI (1,16; 5,02), p=0,015), częstość częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=3,27; 95%CI (1,35; 7,89); p=0,009); częstość odpowiedzi na leczenie ogółem, wpływało na poprawę hematologiczną ogółem (OR=2,41; 95%CI (1,52; 3,83), p<0,0001), poprawę hematologiczną w zakresie linii erytrocytarnej oraz w zakresie linii płytkowej, zmniejszało ryzyko zgonu ogółem (OR=0,48; 95%CI (0,31;0,76)) oraz ryzyko rezygnacji z badania ogółem (OR=0,53; 95%CI (0,34;0,83)). Nie wykazano istotności statystycznej dla punktów końcowych: całkowity czas przeżycia AZA vs SDC, czas do wystąpienia AML dla porównania AZA vs SDC, stabilna postać choroby, istotna poprawa hematologiczna w zakresie linii leukocytarnej, zgon podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia, rezygnacja z badania z powodu hematologicznych działań niepożądanych, zwiększenia stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 dla trombocytopenii i anemii oraz wystąpienie AML.

W badaniu CALGB 9221^{5,6} zastosowanie AZA w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (*best supportive care* –BSC) istotnie statystycznie wydłużało m.in. 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 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; zwiększało odsetki całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz ryzyko transformacji w AML. Nie wykazano znamienności statystycznej w zakresie różnicy mediany całkowitego czasu przeżycia pacjentów leczonych od początku AZA vs BSC.

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

Bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

W badaniu AZA-001⁴ leczenie standardowe miało lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z azacytydyną pod względem 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 (różnica istotna statystycznie).

W badaniu CALGB 9221^{5,6} infekcje związane z leczeniem wystąpiły u 20% pacjentów, a nudności i wymioty u 4%. Opisano również jeden przypadek zgonu związanego z leczeniem. Najczęściej występującym działaniem toksycznym AZA była mielosupresja. W oparciu o kryteria CALGB leukopenia stopnia 3 lub 4 wystąpiła u 59% (43% wg nowych kryteriów), granulocytopenia u 81% (58% wg nowych kryteriów), trombocytopenia u 70% (52% wg nowych kryteriów) pacjentów w grupie AZA. Toksyczność występowała krótkotrwale, a pacjenci wracali do normy do czasu rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia.

W okresie maj-listopad 2009 r. w PSUR7 zanotowano 352 raporty dotyczące 684 działań niepożądanych. W raportach dotyczących działań niepożądanych częściej (6,82%) niż we wcześniejszych okresach (3,61%) notowane były nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy). Większość zdarzeń zgłaszanych w raportach dotyczyło pacjentów, u których MDS przekształcił się w AML.³

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analizę ekonomiczną (kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, z horyzontem czasowym 25 lat, co odpowiada horyzontowi dożywności, wykorzystując wyniki analizy klinicznej oraz schemat modelu decyzyjnego opracowanego i udostępnionego przez podmiot odpowiedzialny. W obliczeniach zastosowano zaproponowaną przez producenta obniżoną cenę leku. Analiza została oceniona jako w większości zgodna z Wytycznymi HTA; w zestawieniu kosztów nieprawidłowo włączono dodatkowe koszty wynikające ze zwiększonej liczby wizyt u lekarza POZ, które są w rzeczywistości kosztami nieróżniącymi dla pacjentów leczonych azacytydyną i komparatorami.³

W populacji pacjentów z MDSp2/w stosowanie azacytydyny wiązało się z wyższymi kosztami przy wyższych efektach klinicznych, przy czym ICER dla AZA vs BSC oszacowano na ok. 101 tys. PLN/LYG (od 69 tys. do 183 tys. PLN/LYG w scenariuszu optymistycznym i pesymistycznym), a ICUR dla AZA vs BSC na ok. 119 tys. PLN/QALY (od 54 tys. do 846 tys. PLN/QALY w scenariuszu optymistycznym i pesymistycznym; ok. 116 tys. PLN/QALY w probabilistycznej analizie wrażliwości) – są więc granicznie akceptowalne (przy progu WHO 3xPKB *per capita*), ze znaczną niepewnością co do rzeczywistego wyniku.³

W analizie wpływu na budżet systemu ochrony zdrowia rozważono, w perspektywie 2 lat, scenariusz istniejący (stosowanie Vidazy® w programie leczenia MDSp2/w w ramach chemioterapii niestandardowej) i scenariusz nowy, różniący się obniżoną ceną leku. Populację w analizie oszacowano na 110-125 osób; oszacowania ekspertów, którzy jednak podkreślają brak danych epidemiologicznych, są zbliżone lub nieco wyższe. Wydatki płatnika w I i II roku, w scenariuszu aktualnym, oszacowano na >32 mln zł i >38,5 mln zł, przy czym na leczenie AZA+BSC – ok. 19,5 mln zł i ok. 23,8 mln zł. Po obniżeniu ceny leku całkowite wydatki zmalałyby do odpowiednio ok. 28 i ok. 33,6 mln zł: o ok. 4 (2,7-5,3) i ok. 5 (3,4-6,6) mln zł w roku I i II. Nie rozważano innych niż obecny sposobów finansowania ani wpływu zmiany ceny AZA na jej udział w rynku. W analizie bez uzasadnienia przyjęto dłuższy czas hospitalizacji, zwiększoną liczbę wizyt u lekarza POZ

w przypadku komparatorów, w grupie intensywnej chemioterapii wliczono dodatkowe hospitalizacje związane z transfuzjami – co złożyło się na zawyżone oszacowanie kosztów terapii-komparatorów.³

Odnaleziono 6 rekomendacji finansowych dotyczących stosowania azacytydyny w zarejestrowanych wskazaniach, w tym 5 pozytywnych z 4 krajów (Kanada, Nowa Zelandia, Australia, Francja) i 1 negatywną (Szkocja). Odnaleziono rekomendację NICE z marca 2011: pozytywną pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.

Piśmiennictwo:

1. Jędrzejczak WW, Kulczkowski K, Podolak-Dawidziak M, Urbaniak-Kujda D. Zespoły mielodysplastyczne. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układów krwiotwórczego i limfoidalnego. Jędrzejczak WW et. al. Polska Unia Onkologii, 2009 r. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vidaza®
3. „Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011” nr AOTM-OT-0390.
4. Fenax P et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(4):562-9.
5. Silverman LR, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol. 2002;20(10):2429-40.
6. Kornblith AB, et al. Impact of Azacitidine on the Quality of Life of Patients With Myelodysplastic Syndrome Treated in a Randomized Phase III Trial: A Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol 2002;20(10):2441-2452.