



Rekomendacja nr 30/2013

z dnia 25 lutego 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, przewlekłą białaczką mielomonocytową z 10-29% blastów w szpiku bez choroby mieloproliferacyjnej, a także ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją.

W opinii Prezesa Agencji wskazane jest pozostawienie azacytydyny w programie chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej progu efektywności kosztowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa, że azacytydyna (produkt leczniczy Vidaza) wykazuje skuteczność kliniczną w ww. wskazaniach, w zakresie całkowitej, częściowej lub hematologicznej odpowiedzi na leczenie oraz istotnie wydłuża przeżycie we wszystkich wskazaniach. Ponadto, dla subpopulacji pacjentów z AML istnieją dowody wskazujące, że terapia azacytydyną względem chemioterapii standardowej i najlepszego leczenia wspomagającego istotnie statystycznie wydłuża medianę przeżycia całkowitego.

Biorąc pod uwagę rokowania dla chorych dotkniętych zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową oraz ostrą białaczką szpikową, a także skuteczność ocenianej terapii, lek powinien być finansowany ze środków publicznych.

Warunkiem refundacji leku na dotychczasowych zasadach powinno być obniżenie jego ceny do ceny progowej, wskazanej w analizie kosztów-użyteczności.



Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z:

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

Zgodnie z wnioskiem lek miałby przestać być finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Zespoły mielodysplastyczne (MDS - *myelodysplastic syndrome*) to heterogenna grupa chorób układu krwiotwórczego o charakterze klonalnym, nowotworowym. Charakterystyczne dla nich 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 mutagenny lub wtórną, po narażeniu na szkodliwe czynniki środowiska (związki chemiczne, dym tytoniowy, promieniowanie jonizujące, metale ciężkie) lub po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym.

MDS są czasami określane stanem przedbiałaczkowym, ponieważ w zaawansowanych postaciach 10-50% przypadków ulega transformacji w AML. Dotyczy to 20% pierwotnych i 70% wtórnych postaci MDS.

Objawy występujące w przebiegu MDS są niecharakterystyczne i możliwe do zaobserwowania również w szeregu innych schorzeń, dlatego istotne jest przeprowadzenie prawidłowej diagnostyki. U większości chorych można zaobserwować: niedokrwistość i związane z nią osłabienie, męczliwość, bóle i zawroty głowy, bladeść skóry i śluzówek. Około 50% chorych w chwili rozpoznania nie zgłasza jednak żadnych dolegliwości i do zdiagnozowania choroby dochodzi przypadkowo. U około 20% pacjentów przy pomocy badania przedmiotowego można natomiast stwierdzić powiększenie śledziony, wątroby oraz węzłów chłonnych.

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 średnim-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.

W zależności od typu i zaawansowania choroby czas przeżycia chorych z tym rozpoznaniem wynosi od kilku miesięcy do kilku lat (mediana od 10 miesięcy w RAEB-2 do 116 miesięcy w MDS z izolowaną delecją 5q-).

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:

- 1) 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 AML 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 RA i zespołem 5q-) celowe jest opóźnienie decyzji o rozpoczęciu leczenia agresywnego i obserwacja oraz leczenie zachowawcze (objawowe). Postępowanie zachowawcze składa się z:
- leczenia wspomagającego, które obejmuje profilaktykę i leczenie zakażeń, w tym podawanie G-CSF, a także ze wskazań: 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, tzw. niskodawkowany arabinozyd cytozyny (cytarabinę; wg dwóch głównych sposobów dawkowania: 3-10 mg/m² 1-2x dziennie s.c. przez 2-3 tygodnie powtarzane, co 4-8 tygodni oraz 15-25 mg/m² 1x dziennie s.c. przez 10 dni powtarzane, co 4-8 tygodni), niskodawkowy hydroksykarbamid (1 g/d. p.o.) oraz etopozyd (50 mg p.o. 3x w tygodniu);
 - 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.
- 3) Allogeniczny przeszczep szpiku powinien być przeprowadzony u pacjentów <55. r.ż. posiadających rodzinno tkankowo zgodnego dawcę. W RA, RCMD i zespole 5q- u bardzo młodych chorych warto rozważyć wykonanie takiego zabiegu bez poprzedzającej go chemioterapii indukcyjnej, a z zastosowaniem kondycjonowania niemieloablacyjnego.

Ostre białaczki szpikowe (AML – *acute myelogenous leukemia*) są heterogenną grupą nowotworów złośliwych układu białokrwinkowego. Charakteryzują się obecnością klonu transformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów różnicowania granulocytowo-monocytowego i erytroblastycznego oraz zaburzoną wytwarzaniem prawidłowych komórek krwi. W wyniku niekontrolowanej proliferacji klonalnej komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach.

Ostre białaczki szpikowe stanowią ok. 30% wszystkich białaczek i 80% ostrych białaczek u osób dorosłych. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zachorowalność na ostre białaczki szpikowe znacznie wzrasta z wiekiem, szczególnie po 70-tym roku życia, natomiast pierwszy szczyt chorobowości występuje w okresie młodości.

Obraz kliniczny choroby obejmuje następujące objawy: ogólne, związane z niedokrwistością, upośledzeniem odporności (zakażenia), a także objawy skazy krwotocznej (plamica, wynaczynienia, krwawienia, zaburzenia krzepnięcia i zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego), leukostazy (zaburzenia mikrokrążenia, głównie naczyń mózgowych i płucnych), nacieczenia narządów przez komórki białaczkowe, bóle kości i stawów, ból brzucha i objawy otrzewnowe.

Leczenie AML obejmuje:

- 1) indukcję remisji całkowitej (usunięcie masy guza); dodatkowo powtórzonej w przypadku uzyskania jedynie częściowej remisji;
- 2) konsolidację remisji (usunięcie minimalnej choroby resztkowej); u chorych wysokiego ryzyka możliwa wczesna transplantacja komórek krwiotwórczych;
- 3) leczenie pokonsolidacyjne w celu utrwalenia stanu remisji i zabiegania nawrotom choroby, dostosowane do stopnia ryzyka nawrotu, podtypu białaczki i stanu biologicznego pacjenta, w tym:

- allotransplantacja hematologicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) stosowana u pacjentów w CR1 z grupy dużego i pośredniego ryzyka w dobrym stanie biologicznym (młodszy wiek, brak chorób współistniejących); chorych w kolejnych remisjach niezależnie od grupy ryzyka, chorych w PR lub we wczesnej fazie wznowy białaczki; u osób starszych lub biologicznie słabszych stosuje się odmianę allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem; allo-HSCT niewskazana u chorych z rozwiniętą chorobą lub w stanie terminalnym;
 - autotransplantację hematologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT) stosowana u chorych w CR1, z grup pośredniego i korzystnego ryzyka, u których nie jest możliwa allo-HSCT z powodu braku dawcy lub występowania przeciwwskazań biologicznych;
 - leczenie podtrzymujące remisję u chorych z małym ryzykiem nawrotu, chorych w starszym wieku i w złym stanie ogólnym; stanowi opcję dla chorych z przeciwwskazaniami do HSCT;
 - obserwacja + kontrola OUN;
- 4) leczenie postaci opornych: terapia II linii podana w zaleceniach, leczenie w ramach programów badawczych, leczenie paliatywne;
- 5) leczenie nawrotów choroby: leczenie reindukujące remisję I lub II linii (zależnie od czasu wznowy i jej charakteru), leczenie w ramach programów badawczych, leczenie paliatywne.

Zgodnie z wytycznymi European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), brak wskazań do przeszczepienia hematologicznych komórek krwiotwórczych dotyczy głównie przypadków, gdy według aktualnych danych inne leczenie daje dobre wyniki lub choroba jest zbyt zaawansowana albo stan chorego zbyt ciężki (np. chorzy bez remisji, w podeszłym wieku, ze współistniejącymi chorobami).

Przewlekła białaczka mielomonocytoza (CMML - *chronic myelomonocytic leukemia*) należy do grupy chorób mielodysplastyczno/mieloproliferacyjnych (MDS/MPD), która została utworzona w ramach klasyfikacji chorób mieloidalnych WHO dla schorzeń, które mają zarówno cechy dysplastyczne, jak i proliferacyjne stwierdzone w momencie rozpoznania i które trudno jest zakwalifikować do grupy mielodysplazji lub mieloproliferacji. Jest to klonalna choroba układu krwiotwórczego, która charakteryzuje się przewlekłą monocytózą we krwi obwodowej, nieobecnością chromosomu PH i zmutowanego genu BCR-ABL oraz blastozą szpiku $\leq 20\%$.

CMML najczęściej dotyczy osób powyżej 60 r. ż., często przebiega bezobjawowo i jest rozpoznawana przypadkowo na podstawie morfologii krwi, utraty masy ciała, zmęczenia, występowania nocnych potów, nacieków skóry i dziąseł, splenomegalii (50%) i hepatomegalii (do 20%), zwykle tylko w przypadkach z leukocytozą i objawami ogólnymi, obserwuje się również znaczne wysięki (osierdziowe, opłucnowe, brzuszne i dostawowe) związane z dużą monocytózą we krwi obwodowej.

Zapadalność roczna na CMML wynosi 0,5/100 000. Średni wiek w chwili rozpoznania to 75 lat. Mężczyźni chorują 2 razy częściej niż kobiety.

Średni czas przeżycia pacjentów z CMML z $<5\%$ blastów w szpiku wynosi 53 m-ce oraz 16 m-cy dla osób z 5-20% blastów.

Leczenie w CMML obejmuje:

- 1) Leczenie substytucyjne (BSC) - u chorych > 60 r.ż. na ogół nie stosuje się intensywnego leczenia przeciwnowotworowego, a jedynie przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych i płytkowych;
- 2) Przeszczepianie komórek krwiotwórczych – do rozważenia u chorych młodych, mających dawcę zgodnego w układzie HLA;
- 3) Chemioterapia – leczenie cytotoredukcyjne – najczęściej hydroksymocznikiem (15-20 mg/kg/d) lub 6-merkaptopuryną (50-200 mg/kg/d). Mniej skuteczny jest etopozyd. W przypadkach z pęknięciem chromosomu 5 w miejscu q33 (gdzie zlokalizowany jest gen PDGFRB)

i z powstaniem genów fuzyjnych o właściwościach kinaz tyrozynowych podaje się imatynib 400 mg/d.

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.

Produkt leczniczy azacytydyna jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z:

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

W ramach prac Komitetu Medycznych Produktów Sierocych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Product*) przy EMA, preparat azacytydyny uzyskał status leku sierocego stosowanego w chorobach rzadkich w odniesieniu do zespołów mielodysplastycznych (2002 rok), oraz ostrej białaczki szpikowej (2007 rok).

Azacytydyna jest obecnie finansowana w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.

Lek jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu w 24 krajach UE i EFTA, w tym w 3 krajach o zbliżonych do Polski PKB (Estonia, Litwa, Słowacja).

Alternatywna technologia medyczna

W leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z MDS, AML i CMML, alternatywę dla leczenia przy pomocy azacytydyny stanowi:

- najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC) lub
- najlepsze leczenie wspomagające z intensywną chemioterapią (BSC + IC) lub
- najlepsze leczenie wspomagające z niskimi dawkami cytarabiny (BSC + LDAC).

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w Polsce stosuje się obecnie:

- małe dawki cytarabiny – najczęściej stosowana technologia w MDS i CMML;
- leczenie indukujące (intensywna chemioterapia, zwykle daunorubicyna + cytarabina) – najczęściej stosowane w AML;
- wyłącznie leczenie wspomagające - brak aktywnego leczenia (dotyczy pacjentów niekwalifikujących się do allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych).

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy było porównanie efektywności klinicznej azacytydyny ze standardowymi schematami leczenia u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, z grupy pośredniego-2 oraz wysokiego ryzyka według IPSS, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Zestawiono wyniki dla terapii z zastosowaniem:

- azacytydyny i standardowej chemioterapii – badanie AZA-001 (publikacja Fanaux 2009, Fanaux 2010);
- azacytydyny i najlepszego leczenia wspomagającego – badanie CALGB 9221 (publikacje: Silverman 2002, Kornblith 2002 oraz Silverman 2006).

Oba badania miały średnią wiarygodność.

Populacja pacjentów w badaniu AZA-001 obejmowała chorych z oporną na leczenie niedokrwistością z nadmiarem blastów, oporną na leczenie niedokrwistością z nadmiarem blastów w stanie transformacji lub przewlekłą białaczką mielomonocytową czyli wszystkie trzy grupy wskazań będące przedmiotem zlecenia.

Badanie AZA-001 wykazało dla wszystkich trzech wskazań, że leczenie azacytydyną w porównaniu do leczenia standardowego (ang. *conventional care regimens*, CCR), istotnie statystycznie:

- wydłuża całkowity czas przeżycia (HR=0,58 [95% CI:0,43;0,77], p=0,0001), w tym także dla schematów leczenia, tj.: azacytydyna (AZA) vs najlepsze leczenie wspomagające, (HR=0,58 [95% CI:0,49;0,85], p=0,0045) i AZA vs niskie dawki cytarabiny (ang. *low dose cytarabine*, LDAC), (HR=0,36 [95% CI:0,20;0,65], p=0,0006);
- wydłuża czas do wystąpienia transformacji AML (HR=0,50 [95% CI:0,35;0,70], p<0,0001), w tym również dla schematu leczenia, tj.: AZA 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 vs IC, czas do wystąpienia AML dla porównania AZA vs LDAC oraz AZA vs IC, stabilna postać choroby dla porównania AZA vs CCR, istotna poprawa hematologiczna w zakresie linii leukocytarnej dla porównania AZA vs CCR, a także 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;
- częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=8,12 [95% CI:2,92;22,57]), która wystąpiła jedynie w grupie pacjentów otrzymujących AZA;
- 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, tj.: 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 istotności statystycznej odnośnie mediany całkowitego czasu przeżycia pomiędzy pacjentami leczonymi od początku AZA 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).

Publikacja Fenaux 2010 jest retrospektywną analizą subpopulacji włączonych do badania AZA-001, w której wyodrębniono subpopulację pacjentów ze zdiagnozowaną AML na podstawie nowej klasyfikacji WHO. Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania azacytydyny w terapii pacjentów z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją wg klasyfikacji WHO, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, w porównaniu z leczeniem standardowym oraz w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym. Wyniki tej analizy wskazują, że:

- AZA istotnie statystycznie wydłużyła czas całkowitego przeżycia, zwiększyła wskaźnik 2-letniego przeżycia w porównaniu do CCR oraz BSC. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla tych dwóch punktów końcowych w porównaniach AZA vs LDAC, IC. Nie wykazano istotności statystycznej różnicy pomiędzy AZA i CCR odnośnie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.
- Zastosowanie AZA vs CCR prowadziło do większego uniezależnienia się od transfuzji preparatów krwinek czerwonych. Nie wykazano istotności statystycznej dla różnicy w przetoczeniach preparatów płytkowych.

Celem wtórnej analizy wyników badania AZA-001 opisanej w publikacji Silverman 2011 było określenie czasu do pierwszej odpowiedzi oraz sprawdzenie czy kontynuacja leczenia powoduje poprawę uzyskanej odpowiedzi. Wyniki analizy wtórnej dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź w badaniu AZA-001 wskazują, że pomimo wystąpienia większości odpowiedzi w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia, kontynuacja leczenia AZA prowadzi do dalszej poprawy w odpowiedzi u prawie połowy pacjentów (48%). Dane te zdaniem autorów publikacji mogą wskazywać na zasadność kontynuowania terapii AZA u pacjentów, u których występuje odpowiedź.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań poświęconych skuteczności praktycznej terapii azacytydyną we wnioskowanym wskazaniu.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z wynikami z publikacji Fanaux 2009, azacytydyna istotnie statystycznie zmniejsza szansę wystąpienia zgonu ogółem (OR=0,48 [CI 95% 0,31; 0,76]) oraz szansę rezygnacji z badania ogółem (OR=0,53 [CI 95% 0,34; 0,83]), 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).

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.

Zgodnie z publikacją Silverman 2002, z zastosowanym leczeniem (porównanie AZA vs BSC) związane były: infekcje (20% pacjentów) oraz nudności i wymioty (4% chorych). Opisano również jeden przypadek zgonu związanego z leczeniem.

Najczęściej występującym działaniem toksycznym związanym ze stosowaniem AZA była mielosupresja. W grupie AZA wystąpiła także: leukopenia stopnia 3 lub 4 (u 59% osób wg kryteriów CALGB; u 43% wg nowych kryteriów), granulocytopenia (u 81% wg kryteriów CALGB i u 58% wg nowych kryteriów) i trombocytopenia (u 70% wg kryteriów CALGB i 52% wg nowych kryteriów). Toksyczność występowała krótkotrwale, a pacjenci wracali do poziomu normy do czasu rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia.

Publikacja Silverman 2006 opisuje, że u pacjentów, u których zastosowano AZA nastąpiło przesunięcie wartości hematologicznych wg kryteriów NCI-CTC z poziomu 0-2 (obserwowanego u większości pacjentów przed leczeniem) do poziomu 3-4 (odsetek pacjentów był największy podczas pierwszego cyklu leczenia i zmniejszał się w kolejnych cyklach). Podanie AZA związane było ze zwiększeniem cytopenii u <78% pacjentów.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że AZA 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.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: trombocytopenia, anemia i nudności.

W subpopulacji pacjentów z AML (Fenaux 2010) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przyjmującymi AZA vs CCR odnośnie takich punktów końcowych, jak hematologiczne działania niepożądane (neutropenia, trombocytopenia, anemia), rezygnacja z badania ogółem oraz rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych.

Wykazano natomiast istotną statystycznie różnicę na korzyść azacytydyny w takich punktach końcowych, jak: gorączka wymagająca antybiotykoterapii [RR 0,51 (0,29;0,78), p=0,003] oraz hospitalizacje [RR 0,79 (0,62;1,0), p=0,05 - wynik na granicy istotności statystycznej].

W retrospektywnym badaniu Sudan 2006, przeprowadzonym na populacji 15 pacjentów, oceniającym stosowanie azacytydyny, jako terapii pierwszego rzutu u pacjentów z AML (zgodnie z definicją WHO), najczęściej występowały: neutropenia z gorączką, zapalenie płuc, zgon z powodu zakażenia.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Vidaza (azacytydyna) wskazuje, że leczenie azacytydyną powinien rozpoczynać i kontrolować lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu chemioterapii. Przed każdym cyklem leczenia 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.

Działania niepożądane uważane za możliwe lub prawdopodobnie związane z podawaniem azacytydyny wystąpiły u 97% pacjentów według ChPL Vidaza. 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).

Przeciwwskazania do stosowania leku Vidaza zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego to: stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zaawansowane nowotwory złośliwe wątroby, laktacja.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena opłacalności zastosowania azacytydyny, w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej, w leczeniu dorosłych pacjentów z MDS, AML i CMML.

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

^a Przeliczono na cenę zbytu netto na podstawie średniej kwoty refundowanego leku za mg, równej 16,39 w 2012 zgodnie z danymi NFZ.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 14 pozytywnych rekomendacji klinicznych z 8 krajów oraz 2 międzynarodowe, odnośnie stosowania azacytydyny w leczeniu MDS z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem wg IPSS .

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 2011), rekomenduje azacytydnę w leczeniu pacjentów z MDS, którzy zostali zdyskwalifikowani z leczenia intensywnego, i u których leczenie substytucyjne jest niewystarczające.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013), rekomenduje azacytydnę do podawania podskórnego w leczeniu pacjentów z AML powyżej 60 r. ż. jako opcję terapii o niskiej intensywności. Azacytydyna jest rekomendowana w leczeniu nowo zdiagnozowanej AML u starszych pacjentów z 0-2 punktów w skali ECOG z/bez towarzyszących schorzeń (lekozależna AML/MDS/ niekorzystnymi markerami cytogenetycznymi lub molekularnymi) jako jedna z opcji leczenia. Azacytydyna jest także rekomendowana u starszych pacjentów z AML z wynikiem PS>2 lub PS0-3 z współtowarzyszącymi schorzeniami. Azacytydyna jest rekomendowana przez NCCN także w leczeniu MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z klasyfikacją IPSS u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych lub, u których wystąpił nawrót choroby po przeszczepie.

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 z AML (20- 30% blastów), u których nie można przeprowadzić natychmiast allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (HSCT).

European Society of Medical Oncology (ESMO, 2010), wskazuje pacjentów z MDS, jako kandydatów do leczenia inhibitorami metylotransferaz DNA, np. azacytydyną, lub decytabiną. Azacytydyna została zatwierdzona na podstawie wyników dotyczących skuteczności klinicznej także przez European LeukemiaNet (LeukemiaNet, 2009) w leczeniu pacjentów starszych z AML z 20-30% blastów.

Francuska rekomendacja (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 leczenia azacytydyną, ale jej ocena musi być kontynuowana w celu lepszego poznania 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 Comité d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalaria (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 (MDS SG, 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.

Brytyjski National Institute for Clinical Excellence (NICE, 2011) rekomenduje azacytydynę jako opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów dorosłych niekwalifikujących się przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS), lub przewlekłą białaczką mielomonocytową z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, lub ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO. NICE stwierdza, że stosowanie azacytydyny wprowadza istotną zmianę w terapii pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, biorąc pod uwagę zagadnienia związane z terapiami end-of-life. Także 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.

Zidentyfikowano także 8 rekomendacji finansowych z 6 krajów odnośnie stosowania azacytydyny w leczeniu MDS, AML i CMML, przy czym wszystkie były pozytywne.

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. Natomiast kanadyjska rekomendacja Community Economic Development (CED, 2011) CED rekomenduje finansowanie azacytydyny w leczeniu zespołów mielodysplastycznych w odniesieniu do określonych kryteriów (zespół mielodysplastyczny o pośrednim-2 i wysokim ryzyku oraz ostra białaczka szpikowa z 20-30% blastów), przy czym wzięto pod uwagę wykazanie przedłużenia przeżycia u pacjentów MDS wysokiego ryzyka, mając jednocześnie na uwadze wysokie koszty terapii.

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), na podstawie wysokiego, ale akceptowalnego inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ICER), zarekomendował wprowadzenie azacytydyny na listę Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) w sekcji 100 (kat. leki wyskospecjalistyczne), w leczeniu pacjentów z MDS lub CMML lub AML, którzy spełniają pewne kryteria.

Francuski Haute Autorite de Sante (HAS, 2009), zarekomendował umieszczenie azacytydyny na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i usługach publicznych dla różnych wskazań (zarejestrowanych), i dawek.

Brytyjski National Institute for Clinical Excellence (NICE, 2011) uznał efektywność kosztową azacytydyny przy uwzględnieniu zaproponowanego PAS (ang. *Patient Access Scheme*), jeżeli producent dostarczy azacytydynę po obniżonej cenie.

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2010), rekomenduje azacytydynę do stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu dorosłych pacjentów niekwalifikujących się przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS), lub przewlekłą białaczką mielomonocytową z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, lub ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO. Terapię azacytydyną uznano za prowadzącą do znacznego wzrostu przeżycia całkowitego w porównaniu do konwencjonalnego leczenia pacjentów z wcześniej nie leczonym MSD o wysokim ryzyku. Wzięto także pod uwagę korzyści wynikające z *Patient Access Scheme* (PAS) poprawiającego efektywność kosztową leku.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.11.2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-16019-20/GB/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi, (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. International Prognostic Scoring System, IPSS), przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. chronic myelomonocytic leukaemia, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), podtrzymanego pismem z dnia 25.01.2013 Ministra Zdrowia (znak: MZ-PLA-460-17684-1/DJ/13), na podstawie art. 31e ust. 1a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 46/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu

pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową.
2. Analiza Nr: AOTM-OT-431-4/2012. Podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
3. Analiza Nr: AOTM-OT-0391. Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
4. Analiza Nr: AOTM-OT-0390. Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego.