



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 269/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie
azacytydyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:
C92; C92.0; C92.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w
ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia, obejmującego podawanie azacytydyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C92.0; C92.7, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, z wyłączeniem wskazań rejestracyjnych.

Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia, obejmującego podawanie azacytydyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodów ICD-10: C92, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie

Dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje międzynarodowe wskazują, że stosowanie azacytydyny może przynosić istotne korzyści kliniczne u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML), szczególnie w przypadku AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją. Skuteczność substancji wyraża się między innymi poprawą takich punktów końcowych jak mediany całkowitego czasu przeżycia, wskaźnik 2-letniego przeżycia, odsetek pacjentów uniezależnionych od transfuzji krwinek czerwonych oraz odsetek całkowitej i częściowej remisji. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny. Lek jest refundowany w zdecydowanej większości krajów UE, w tym również w krajach o podobnym do Polski PKB. Pomimo statusu azacytydyny jako leku sierocznego, należy jednak podjąć starania w kierunku obniżenia ceny preparatu do progu opłacalności kosztowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: azacytydyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92 - białaczka szpikowa; C92.0 - ostra białaczka szpikowa; C92.7 - inna białaczka szpikowa.

Należy podkreślić fakt, że azacytydyna była już tematem prac w AOTM. W odniesieniu do leczenia ostrych białaczek szpikowych wydano następujące dokumenty:



- Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 24/2011 z dnia 28 marca 2011 r. oraz Rekomendacja nr 18/2011 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 ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. oraz 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.

W ww. dokumentach uznano za uzasadnione utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego w ocenianych wskazaniach. W Stanowisku i Rekomendacji z dnia 25 lutego 2013 zaznaczono dodatkowo, iż warunkiem refundacji leku powinno być obniżenie jego ceny do poniżej progu opłacalności, wykazanego w analizie efektywności kosztowej.

Problem zdrowotny

Nazwa białaczka odnosi się do grupy chorób nowotworowych układu krwiotwórczego charakteryzujących się nieprawidłową proliferacją, dojrzewaniem i uwalnianiem krwinek białych ze szpiku kostnego i innych tkanek układu krwiotwórczego, naciekami narządowymi i obecnością niedojrzałych postaci tych komórek we krwi obwodowej. W zależności od przewagi różnych morfologicznie rodzajów komórek ulegających patologicznemu rozrostowi rozróżnia się wiele postaci białaczek. Generalnie ze względu na obraz i przebieg kliniczny dzieli się je na ostre i przewlekłe.

Białaczki ostre charakteryzują się proliferacją głównie komórek blastycznych, które utraciły zdolność różnicowania się i dojrzewania, natomiast białaczki przewlekłe proliferacją głównie komórek dojrzałych. W zależności od pochodzenia i charakteru komórek proliferujących oraz innych czynników wywołujących zaburzenia układu krwiotwórczego wyróżnia się całą gamę schorzeń sklasyfikowanych jako postaci białaczek.

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

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 odmiany 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).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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 (MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. International Prognostic Scoring System, IPSS),
- przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,
- ostrą białaczką szpikową 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 sierociego stosowanego w chorobach rzadkich w odniesieniu do zespołów mielodysplastycznych (2002 rok), oraz ostrej białaczki szpikowej (2007 rok).

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla azacytydyny w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową, nie kwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych są: najlepsze leczenie wspomagające (BSC), lub najlepsze leczenie wspomagające ze standardową chemioterapią (BSC + IC), lub najlepsze leczenie wspomagające z niskimi dawkami cytarabiny (BSC + LDC).

Według rekomendacji Polskiej Unii Onkologii z 2011r., polichemioterapia indukująca remisję u chorych z ostrą białaczką szpikową jest zwykle oparta na skojarzeniu antracykliny podawanej przez 3 dni oraz arabinozydu cytozyny (Ara-C) stosowanego przez 7 dni (tzw. program 3 + 7), przy czym stosuje się różne warianty tego leczenia.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania azacytydyny w leczeniu białaczek szpikowych, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia.

Z uwagi na fakt, iż ocena efektywności klinicznej azacytydyny we wskazaniu ostra białaczka szpikowa, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, została zawarta w poprzednich raportach AOTM, w ramach prac analitycznych przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w bazach medycznych. Podczas wyszukiwania i późniejszej selekcji publikacji zastosowano ograniczenia umożliwiające uwzględnienie

wyłącznie dowodów o najwyższym poziomie wiarygodności i mogących mieć istotny wpływ na dalszą ocenę. Poszukiwano wyników nowych opublikowanych badań. Z uwagi na konstrukcję zlecenia, podczas selekcji publikacji wykluczono badania dotyczące MDS.

Nie odnaleziono badań dla azacytydyny w przebiegu innych chorób z grupy C92. Odnaleziono doniesienia na temat zastosowania w leczeniu kryzy blastycznej w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej (opis 5 pacjentów).

Nie odnaleziono badań umożliwiających wnioskowanie w odniesieniu do wskazań rejestracyjnych, omówionych w poprzednich rekomendacjach.

Terapia pomostowa (przed HSCT)

Odnaleziono badania odnoszące się do podawania azacytydyny (jako terapia pomostowa) u pacjentów poddawanych HSCT w przebiegu MDS lub CMML, świadczące o potencjalnej korzyści leku u części pacjentów (Field 2010, Field 2012). Nie odnaleziono takich badań dla AML.

Pacjenci z AML >30% blastów

Aktualnie jest prowadzone badanie III fazy u pacjentów w wieku > 65 lat z nowo rozpoznaną AML lub wtórną AML z >30% blastów (wyniki- luty 2014 r.).

Pacjenci po HSCT

Odnaleziono 2 badania kliniczne niskiej jakości, przeprowadzone na małych grupach (badanie I fazy de Lima 2010, 45 pacjentów oraz badanie III fazy bez randomizacji RELAZA 2012, 20 pacjentów), które wykazały, że stosowanie azacytydyny może przynosić potencjalne korzyści kliniczne u pacjentów z AML (lub MDS), którzy przeszli allogeniczny HSCT.

W badaniu Relaza 2012 u 16 pacjentów (80%) zaobserwowano odpowiedź na leczenie w postaci wzrostu chimeryzmu dawcy (CD34+) $\geq 80\%$ (n = 10, 50%) lub stabilizacji choroby (n = 6, 30%) w postaci braku nawrotu choroby.

Autorzy badania de Lima 2010 wskazują, że azacytydyna podawana w dawce 32 mg/m² na dobę przez 5 dni w 4 cyklach 30-dniowych może być skuteczną terapią i jest związana z akceptowalnym poziomem toksyczności po HSCT.

Pacjenci > 65 lat

W badaniu I/II fazy, Al-Ali HK 2012 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania azacytydyny u 40 pacjentów (średnia wiek 72 lata) z ostrą białaczką szpikową (AML) niekwalifikujących się lub opornych na chemioterapię. Po medianie czasu obserwacji 13 miesięcy, odpowiedź (całkowita remisja, częściowa remisja, poprawa hematologiczna) wynosiła 50% i 10% u nowo zdiagnozowanych i nawrotowych pacjentów (p = 0,008). Autorzy badania wnioskujeją, że azacytydyna jest aktywna i dobrze tolerowana u pacjentów w podeszłym wieku z nowo zdiagnozowaną AML.

W dużym badaniu I fazy, Quintás-Cardama 2012 przeanalizowano wyniki 671 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych z nowo rozpoznaną AML. Pacjenci byli leczeni intensywną chemioterapią (n=557; idarubicyna+ wysokie dawki cytarabiny) i azacytydynę (n=47) lub decytabiną (n=67). Odpowiedź całkowita pacjentów otrzymujących chemioterapię vs AZA/DEC (wyniki podano łącznie) wyniosła 42% i 28% (p= 0.001), 8 tygodniowa śmiertelność wyniosła 18% i 11%, (P=0.75). Dwuletnie przeżycie bez progresji choroby wyniosło 28% vs 39%, (P=0.843), natomiast mediana przeżycia (6.7 vs 6.5 m-ca, P=0.413) i była podobna w obu grupach. Wyniki badania pokazują, że terapia epigenetyczna (AZA/DEC) są związana z podobnym przeżyciem jak przy intensywnej chemioterapii u starszych pacjentów z nowo rozpoznaną AML.

Badania rejestrowe

Odnaleziono również 3 badania rejestrowe, które oceniały skuteczność praktyczną stosowania azacytydyny u pacjentów z AML: duńskie badanie Van der Helm 2011 (90 pacjentów, również pacjenci z MDS i CMML), włoskie badanie Murillo 2012 (82 pacjentów) oraz austriackie badanie Pleyer 2013 (155 pacjentów).

Wyniki wszystkich ww. badań wskazują, że podawanie azacytydyny może być skuteczną terapią u pacjentów z AML przede wszystkim w odniesieniu do całkowitego odsetka uzyskanych odpowiedzi (w tym całkowitej bądź częściowej: 32-45%). Dodatkowo, autorzy badania Pleyer 2013 wskazują, że

azacytydyna wydaje się być dobrze tolerowaną i skuteczną terapią u pacjentów z AML, szczególnie u starszych pacjentów, wcześniej leczonych z poziomem blastów w szpiku > 30% (stosowanie off-label).

Poprzednie raporty i rekomendacje AOTM zawierają szczegółowe omówienie profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej. W badaniu 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 istotną statystycznie różnicę na korzyść AZA w takich punktach końcowych jak:

- gorączka wymagająca antybiotykoterapii – RR 0,51 (0,29; 0,78), $p=0,003$,
- hospitalizacje – RR 0,79 (0,62; 1,0), $p=0,05$ (wynik na granicy istotności statystycznej).

Całkowita liczba dni spędzonych w szpitalu w przeliczeniu na pacjento-rok w grupie AZA wynosiła 26, natomiast w ramieniu CCR 50,9 dni/pacjento-rok (RR 0,48 (95% CI: 0,44; 0,52), $p<0,0001$)”.

Dodatkowa analiza uwzględniająca retrospektywne badanie Sudan 2006 (oceniające stosowanie AZA jako terapii pierwszego rzutu u pacjentów z AML zgodnie z definicją WHO) wskazuje, że najczęściej występowały takie działania niepożądane jak: neutropenia z gorączką, zapalenie płuc, zgon z powodu zakażenia po 3 osoby, małopłytkowość z krwawieniem, półpasiec, anoreksja, ropień okołodbytnicy, wysypka po 1 osobie.

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane (> 2%), zaobserwowane w kluczowym badaniu (AZA-001) i zgłaszane również w badaniach wspomagających (CALGB 9221 i CALGB 8921), obejmują neutropenię z gorączką (8,0%) oraz niedokrwistość (2,3%). Inne ciężkie działania niepożądane obejmowały zakażenia, takie jak posocznica neutropeniczna i zapalenie płuc (w niektórych przypadkach prowadzące do śmierci), trombocytopenię i zdarzenia krwotoczne (np. krwotok mózgowy).

Charakterystyka Produktu Leczniczego Vidaza (azacytydyna) wskazuje, że leczenie azacytydyna powinien rozpocząć 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 niepożdanymi 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).

Dodatkowe odnalezione badania nie zmieniają wnioskowania odnośnie opisanego we wcześniejszych rekomendacjach profilu bezpieczeństwa azacytydyny.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Prezesa NFZ, refundacja azacytydyna dotyczyła w 2012 r./2013 r. w 88%/91% pacjentów z rozpoznaniem C92.0 (ostra białaczka szpikowa). Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia (stan na 1 listopada 2013 r.) wskazanie to zostało objęte refundacją (w zakresie wskazań wymienianych w CHPL).

W odniesieniu do wskazań zleconych do oceny przez Ministra Zdrowia (C92, C92.0 oraz C92.7) w roku 2012 do NFZ wpłynęło 27 wniosków i wydano 43 zgody na sfinansowanie terapii w ramach chemioterapii niestandardowej na łączną kwotę 7,7 mln zł. W I połowie 2013 r. wpłynęło natomiast 21 wniosków i wydano 36 zgód na łączną kwotę 4,75 mln zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Poprzednie raporty i rekomendacje AOTM zawierają szczegółowe omówienie rekomendacje odnośnie wskazania C92.0 ostra białaczka szpikowa wydane do lutego 2013. Odnaleziono 8

rekomendacji dla AML (Hiszpania, Holandia, Niemcy, Kanada - 2 rek., USA, Wielka Brytania, 1 rekomendacja międzynarodowa), wszystkie były rekomendacjami pozytywnymi. W większości dotyczyły AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją.

Na potrzeby niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dla ostrej białaczki szpikowej oraz dodatkowo innych białaczek szpikowych.

Odnaleziono dodatkowo 2 rekomendacje kliniczne, wskazujące na zasadność stosowania azacytydyny w AML. Nie odnaleziono rekomendacji dla azacytydyny w przebiegu innych chorób z grupy C92.

European Society for Medical Oncology, ESMO 2013 - pacjenci z chorobami współtowarzyszącymi i osoby starsze nie kwalifikujące się do leczenia intensywną chemioterapią powinni otrzymywać najlepsze leczeniem objawowe (BSC) lub paliatywne leczenie systemowe, które może zawierać cytarabinę w niskich dawkach lub leki demetylujące takie jak decytabina lub azacytydyna.

AlbertaHealth Service, USA 2011 - azacytydyna może być bezpiecznie podana po przeszczepieniu komórek macierzystych. Terapia może być związana z wydłużeniem przeżycie w podgrupie pacjentów z "powolną" progresją AML (azacytydyna jest stosowana w połączeniu z infuzją limfocytów dawcy).

Poprzednie raporty i rekomendacje AOTM zawierają omówienie 7 rekomendacji wydanych dla AML. Wszystkie rekomendacje są pozytywne. W wyniku ponownego wyszukiwania, nie odnaleziono innych dokumentów.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....

Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Raport w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie azacytydyny we wskazaniach: C92; C92.0; C92.7 dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej, AOTM-BP-431-19(2)/2013, grudzień 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 30 grudnia 2013r.