



Rekomendacja nr 103/2013

z dnia 12 sierpnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Vidaza 25 mg/ml (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml, 1 fiol., 100 mg, EAN: 5909990682706 we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową oraz ostrą białaczką szpikową

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu leczenie 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 katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna) we wnioskowanych wskazaniach.

Dostępne dowody naukowe wskazują na udowodnioną skuteczność terapii i akceptowalny profil bezpieczeństwa leku. Zgodnie przedstawionymi wynikami badań, zastosowanie azacytydyny istotnie statystycznie wydłużało medianę całkowitego czasu przeżycia pacjentów, względem konwencjonalnych schematów leczenia, tj. najlepszego leczenia wspomagającego, cytarabiny w małej dawce, intensywnej chemioterapii.

Dodatkowo wykazano istotną statystycznie przewagę terapii w grupie stosującej azacytydynę w porównaniu do osób leczonych konwencjonalnie w odniesieniu do punktów końcowych takich jak: transformacja w ostrą białaczkę szpikową, uzyskanie odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej, jakiegokolwiek oraz ogólnej poprawy parametrów hematologicznych).



Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazuje na opłacalność ocenianej terapii względem wszystkich rozpatrywanych schematów. Z uwagi na [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] ogólnie pojętych konwencjonalnych schematów leczenia (CCR). Stąd, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji wskazuje na zasadność wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, w celu obniżenia kosztów terapii do poziomu progu efektywności kosztowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 23 maja 2013 r. (znak: MZ-PLR-460-18574-3/MKR/13, data wpływu do AOTM 24 maja 2013 r.) na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Vidaza 25 mg/ml, azacitidinum, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol., 100 mg, kod EAN 5909990682706, w ramach chemioterapii (w całym zakresie zarejestrowanych wskazań). [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Zespoły mielodysplastyczne (MDS - *myelodysplastic syndrome*) to heterogenna grupa chorób układu krwiotwórczego o charakterze klonalnym, nowotworowym, dla których charakterystyczne są nieefektywna hematopoeza oraz zmiany dysplastyczne komórek szpiku i krwi obwodowej. 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.

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 zaburzonym 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.

Przewlekła białaczka mielomonocytowa (CMML - *chronic myelomonocytic leukemia*) należy do grupy chorób mielodysplastyczno/mieloproliferacyjnych (MDS/MPD) i jest klonalną chorobą układu krwiotwórczego, która charakteryzuje się przewlekłą monocytosą we krwi obwodowej, nieobecnością chromosomu PH i zmutowanego genu BCR-ABL oraz blastosą szpiku $\leq 20\%$. Do tej grupy poza CMML należą: atypowa przewlekła białaczka szpikowa, młodzieńcza białaczka mielomonocytowa, niesklasyfikowane MDS/MPD. Zapadalność roczna wynosi 0,5/100 000. Średni wiek w chwili rozpoznania to 75 lat.

Opis wnioskowanego świadczenia

Azacytydyna działa przeciwnowotworowo poprzez wielorakie mechanizmy, w tym cytotoksyczność wobec nieprawidłowych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym i hipometylację DNA. Działania cytotoksyczne azacytydyny mogą wynikać z zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączenia jej do RNA i DNA oraz aktywacji szlaków odpowiedzi na uszkodzenie DNA. Komórki nieproliferujące są względnie niewrażliwe na azacytydynę. Włączenie azacytydyny do DNA powoduje dezaktywację metylotransferaz DNA, co prowadzi do hipometylacji DNA. Hipometylacja DNA nieprawidłowo metylowanych genów zaangażowanych w normalną regulację cyklu komórkowego, różnicowanie i szlaki śmierci komórkowej, może prowadzić do ponownej ekspresji genów oraz przywrócenia komórkom nowotworowym zdolności do supresji nowotworu. Względne znaczenie hipometylacji

DNA dla wyników klinicznych, w porównaniu z cytotoksycznością lub innymi aktywnościami azacytydyny, nie zostało ustalone.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz wnioskowanymi wskazaniami, lek jest przeznaczony 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).

Lek został zarejestrowany centralnie przez EMA w 2008 r. Status leku sierocego obejmuje wskazania: MDS oraz AML.

Alternatywna technologia medyczna

Komparatorami dla wnioskowanej technologii są: najlepsze leczenie wspomagające (BSC), schematy chemioterapii w niskich dawkach z cytarabiną (LDC), schematy intensywnej chemioterapii (IC).

Skuteczność kliniczna

Celem raportu przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa azacytydyny (Vidaza®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki mielomonocytowej i ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją AZA-001, porównujące zastosowanie azacytydyny (AZA) względem konwencjonalnych schematów leczenia (CCR), tj. najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), cytarabiny w małej dawce (LDC), intensywnej chemioterapii (IC) u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi zwiększonego ryzyka (pośrednie-2 lub wysokie ryzyko według międzynarodowego indeksu prognostycznego).

Populacja pacjentów w badaniu AZA-001 obejmowała wszystkie trzy grupy wskazań będące przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia (MZ).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu było przeżycie ogólne. Wyniki dla tego punktu końcowego przedstawiono dla wszystkich pacjentów przyjmujących azacytydynę i leczenie standardowe, a także dla podgrup, u których zastosowano:

- azacytydynę w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC),
- azacytydynę w zestawieniu do niskich dawek cytarabiny (LDC),
- azacytydynę w porównaniu do intensywnej chemioterapii (IC).

Zgodnie z przedstawionymi wynikami zastosowanie azacytydyny istotnie statystycznie wydłużyło medianę całkowitego czasu przeżycia pacjentów w porównaniu do:

- leczenia konwencjonalnego, hazard względny wyniósł 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77), (p=0,0001),
- najlepszego leczenia wspomagającego, HR=0,58 (95% CI: 0,40; 0,85), p=0,0045,
- niskich dawek cytarabiny, HR=0,36 (95% CI: 0,20; 0,65), p=0,0006.

Mediany całkowitego czasu przeżycia wydłużyły się o 9,4 miesiąca (AZA vs CCR), 9,6 miesiąca (AZA vs BSC) i 9,2 (AZA vs LDC). Nie wykazano istotności statystycznej w przypadku stosowania AZA vs IC (HR=0,76 [95% CI: 0,33; 1,74], p=0,51).

Dodatkowo obliczono odsetek pacjentów, którzy przeżyli pierwsze dwa lata badania i był on wyraźnie większy w grupie azacytydyny (50,8%) w porównaniu do grupy leczenia konwencjonalnego (26,2%).

Wykazano istotnie statystycznie wydłużenie mediany czasu do wystąpienia AML w grupie stosującej AZA w porównaniu do osób leczonych konwencjonalnie (HR=0,50 [95% CI: 0,35;0,70], $p<0,0001$), a także osób stosujących najlepsze leczenie wspomagające (HR=0,41 [95% CI: 0,27;0,63], $p<0,0001$).

Mediany czasu do wystąpienia AML wydłużyły się o 6,3 miesiąca i 4,9 miesiąca odpowiednio dla porównania azacytydyny vs leczenie konwencjonalnie i azacytydyny vs najlepsze leczenie wspomagające.

W pozostałych porównywanych podgrupach, tj.: azacytydyna vs niskie dawki cytarabiny i azacytydyna vs intensywna chemioterapia, nie wykazano znamienności statystycznej (HR=0,55 [95% CI: 0,28; 1,11], $p=0,097$ oraz HR=0,48 [95% CI: 0,16; 1,45], $p=0,19$) w wydłużeniu mediany czasu do wystąpienia AML.

Całkowitą remisję uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie leczonych AZA w porównaniu do grupy otrzymującej konwencjonalne leczenie - RR wyniósł 2,14 [95% CI: 1,18; 3,90], ($p=0,015$), NNT=11,19 [6,4; 45,5]. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grup przyjmujących AZA uzyskano także w porównaniu do pacjentów otrzymujących BSC, LDC. Takiej korzyści nie wykazano w porównaniu z grupą przyjmującą IC.

Ponadto badanie AZA-001 wykazało, że leczenie azacytydyną, w porównaniu do leczenia konwencjonalnego (CCR), istotnie statystycznie poprawia wystąpienie:

- częściowej remisji (RR=3,00 [95% CI: 1,31; 6,88], $p=0,0095$); istotną statystycznie różnicę na korzyść AZA osiągnięto także w porównaniu z subpopulacją pacjentów otrzymujących BSC. Nie wykazano różnicy w porównaniu do grup otrzymujących LDC i IC;
- jakiegokolwiek remisji (RR=2,43 [95% CI: 1,53; 3,86], $p=0,0002$); istotną statystycznie różnicę na korzyść AZA osiągnięto także w porównaniu z subpopulacją pacjentów otrzymujących BSC i LDC. Nie wykazano różnicy w porównaniu do grupy otrzymujących IC;
- poprawy hematologicznej ogółem (RR=1,72 [95% CI: 1,30; 2,26], $p=0,0001$), a także poprawy hematologicznej w zakresie linii erytrocytarnej (RR=3,72 [95% CI: 2,28; 6,06], $p<0,0001$) i w zakresie linii płytkowej (RR=2,34 [95% CI: 1,43; 3,82], $p=0,0007$).

Nie wykazano istotności statystycznej dla punktów końcowych tj.: stabilna postać choroby (RR=1,15 [95% CI: 0,89; 1,50], $p=0,28$) i poprawa hematologiczna w zakresie linii leukocytarnej (RR=1,06 [95% CI: 0,62; 1,80] $p=0,8319$).

Subpopulacja pacjentów z AML

W przypadku wyników dla subpopulacji pacjentów z AML (publikacja Fenaux 2010) wykazano, iż zastosowanie azacytydyny istotnie statystycznie wydłużało całkowity czas przeżycia wyrażony medianą u pacjentów w porównaniu do tych stosujących inne schematy leczenia:

- leczenie konwencjonalne (CCR) hazard względny (HR) wyniósł 0,47 [95% CI: 0,28; 0,79], co oznacza, że w grupie leczonych azacytydyną prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu stanowiło 47% tego prawdopodobieństwa w grupie leczonych standardowo ($p=0,005$),
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC), HR=0,48 [95% CI:0,24;0,94], $p=0,03$.

Mediany całkowitego czasu przeżycia w grupie pacjentów przyjmujących AZA wydłużyły się o 8,5 miesiąca, 5,7 miesiąca i 7,5 miesiąca vs odpowiednio CCR, BSC i LDC.

Nie wykazano istotności statystycznej w przypadku stosowania azacytydyny vs intensywna chemioterapia (HR=0,97 [95% CI: 0,19; 5,10]) oraz względem niskich dawek cytarabiny (HR=0,37 [95% CI: (0,12; 1,13)]).

Zastosowanie azacytydyny spowodowało wzrost wskaźnika 2-letniego przeżycia w porównaniu do grup w których stosowano CCR i BSC. Są to różnice istotne statystycznie. Nie wykazano istotności statystycznej w grupach w tym punkcie końcowym dla porównania AZA vs LDC i IC.

Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy grupami, w których stosowano AZA i CCR w uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Zastosowanie AZA w porównaniu z leczeniem standardowym prowadziło do większego uniezależnienia się od transfuzji krwinek czerwonych u znacznie większego odsetka pacjentów (41% vs 18%). Szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie pacjentów otrzymujących AZA była 3,45 razy większa w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących AZA. NNT było równe 5.

Nie uzyskano istotności statystycznej w odniesieniu do różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do punktu końcowego uniezależnienie od transfuzji płytek krwi.

Ze względu na ograniczenia publikacji Fenaux 2010, uzyskane wyniki należy traktować z dużą ostrożnością i jedynie jako źródło pomocniczych danych.

Subpopulacja pacjentów po 75 r. ż. (publikacja Seymour 2010)

W grupie pacjentów po 75 roku życia zastosowanie AZA znacznie poprawiło OS względem konwencjonalnego leczenia CCR (HR: 0,48 [95% CI: 0,26, 0,89], $p = 0,0193$). AZA była ogólnie dobrze tolerowana w porównaniu z CCR. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4 takie jak niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość występowały częściej w grupie AZA niż CCR i było to odpowiednio 13% vs 4%, 61% vs 17%, a 50% vs 30%. Zdaniem autorów publikacji AZA należy uznać leczeniem z wyboru u pacjentów w wieku ≥ 75 lat w dobrym stanie ogólnym z zespołem mielodysplastycznym o wysokim lub pośrednim ryzyku IPSS.

Z podobnych powodów jak w przypadku publikacji Fenaux 2010 (retrospektywna analiza, zaburzenie randomizacji, małe grupy pacjentów) wyniki zawarte w tej publikacji należy traktować z dużą ostrożnością i jedynie jako źródło pomocniczych danych.

Wyniki przedstawione w publikacji Silverman 2011

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

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu AZA-001 wykazano, że azacytydyna istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu ogółem w porównaniu do grupy leczenia konwencjonalnego (RR=0,73 (0,60; 0,88); NNT 5,77 (3,6; 14,0), $p=0,0012$) oraz podgrupy pacjentów otrzymujących BSC (RR=0,72 (0,56; 0,92); NNT 5,70 (3,3; 21,5), $p=0,0095$).

Leczenie konwencjonalne miało lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do leczenia azacytydyną w przypadku hematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 według NCT-CTC dla neutropenii oraz zwiększenia stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 także dla neutropenii (różnica istotna statystycznie).

Istotności statystycznej nie wykazano w przypadku wystąpienia: zgonu podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia (dla całej grupy CCR; w przypadku analizowania podgrup – punkt końcowy występował częściej w grupie pacjentów otrzymujących BSC), 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 publikacji 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 w subpopulacji pacjentów z AML.

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 pacjentorok w grupie AZA wynosiła 26, natomiast w ramieniu CCR 50,9 dni/pacjentorok (RR 0,48 (95% CI: 0,44; 0,52), p<0,0001).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego działania niepożądane uważane za możliwe lub prawdopodobnie związane z podawaniem produktu leczniczego Vidaza® 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 odczyn w miejscu podania (77,1%, zazwyczaj stopnia 1-2).

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (> 2%), zaobserwowanymi w kluczowym badaniu (AZA-001) i zgłaszanymi również w badaniach wspomagających (CALGB 9221 i CALGB 8921), obejmowały neutropenię z gorączką (8,0%) oraz niedokrwistość (2,3%). Inne rzadziej zgłaszane ciężkie działania niepożądane (< 2%) obejmowały posocznicę neutropeniczną, zapalenie płuc, trombocytopenię i zdarzenia krwotoczne (np. krwotok mózgowy).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem przedstawionej analizy ekonomicznej było oszacowanie efektywności kosztów stosowania azacytydyny (Vidaza) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych (MDS), przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML) i ostrej białaczki szpikowej (AML) u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Analizę wykonano techniką kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (pacjent nie ponosi w analizowanym modelu żadnych kosztów). Dla porównania AZA z BSC, LDC, IC oraz CCR uwzględniono dane dotyczące skuteczności terapii, określone w badaniu AZA-001 oraz koszty leków, podania leczenia, koszty leczenia podtrzymującego (BSC), a także koszty leczenia działań niepożądanych, toczenia produktów krwiopochodnych oraz opieki ambulatoryjnej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Wyniki randomizowanego, wielośrodowego badania (AZA-001) pozwalają wnioskować o wyższej skuteczności terapii nad refundowanymi terapiami alternatywnymi (CCR, BSC, LDC).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) decyzji o objęciu refundacją w ramach katalogu chemioterapii standardowej azacytydyny (Vidaza) w leczeniu dorosłych pacjentów z MDS, AML i CMML.

Przyjęto horyzont 2-letni obejmujący okres od połowy 2013 r. do 2014 r. Założono, że wnioskowany lek dostępny będzie bezpłatnie [REDACTED].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

USA, National Comprehensive Cancer Network, 2013. Azacytydyna podawana podskórnie jest rekomendowana w leczeniu:

- pacjentów z AML powyżej 60 roku życia jako opcja terapii o niskiej intensywności;
- nowo zdiagnozowanej AML u starszych pacjentów z 0-2 punktów w skali ECOG z/bez towarzyszącymi schorzeniami (lekozależna AML/MDS/ niekorzystnymi markerami cytogenetycznymi lub molekularnymi) jako jedna z opcji leczenia;
- starszych pacjentów z AML z wynikiem PS>2 lub PS0-3 z współtowarzyszącymi schorzeniami.;

Azacytydyna jest również rekomendowana m.in. 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.

European Society of Medical Oncology (ESMO), 2010. Pacjenci z MDS mogą być kandydatami do leczenia inhibitorami metylotransferaz DNA, np. azacytydyną, lub decytabiną.

European LeukemiaNet, 2009. Na podstawie wyników dotyczących skuteczności klinicznej leku, azacytydyna została zatwierdzona w leczeniu pacjentów starszych z AML z 20-30% blastów.

Hiszpania, Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH), 2010. Zgodnie z CAMUH rekomendowana terapia azacytydyną to przełom w leczeniu MDS w porównaniu z innymi dostępnymi możliwościami leczenia. Terapię azacytydyną można rozpocząć u dorosłych pacjentów z:

- MDS z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem według skali IPSS,
- CMML z 10-29% blastów w szpiku kostnym w przypadku braku choroby mieloproliferacyjnej (leukocyty <13x10⁹),
- AML z 20-39% blastów z wieloma dysplazjami według WHO;
- pacjentów, którzy nie są kandydatami do przeszczepienia krwiotwórczych komórek progenitorowych;
- pacjentów z ECOG 0-2.

Hiszpania, Consell Assessor de Tractaments Farmacològics d'Alta Complexitat (CATFAC), 2010. CATFAC rekomenduje stosowanie azacytydyny w leczeniu osób ze zdiagnozowanym MDS. Weryfikacja

wskazań i/lub monitoring powinien być wykonywany przez lekarza w oparciu o kryteria kliniczne opisane w zaleceniach CAMUH. Wydawanie recept i wznowień recept powinno się odbywać pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapeutyków. Powinien być prowadzony monitoring pacjentów leczonych niniejszym produktem, a personel medyczny odpowiedzialny za przetwarzanie musi dostarczać dane kliniczne CatSalut w celu sprawdzania skuteczności, bezpieczeństwa i przydatności azacytydyny.

Wielka Brytania, Merseyside and Cheshire Cancer Network (MCCN), 2010. Azacytydyna jest opcją 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.

Francja, Prescrire, 2010. 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 (według badania porównawczego o niskiej wiarygodności). Należy brać pod uwagę ryzyko niepożądanych działań hematologicznych oraz związanych z układem trawiennym, głównie łagodnych, ale czasami poważnych. W praktyce u pacjentów niekwalifikujących 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.

Health Canada (HC), 2010. Profil korzyści i ryzyka produktu Vidaza[®] 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, według klasyfikacji WHO. Vidaza[®] była ogólnie dobrze tolerowana przez starszych pacjentów i wykazywała znaczące i klinicznie istotne korzyści pod względem przeżycia.

Canadian Consortium on Evidence-Based Care in MDS (CCEBC-MDS), 2010. CCEB-MDS 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.

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

Również polskie rekomendacje wskazują za zasadność stosowania omawianej technologii.

Polska, Polska Unia Onkologii, 2011. Azacytydyna jest rekomendowana w leczeniu pacjentów z MDS, którzy zostali zdyskwalifikowani z leczenia intensywnego, i u których leczenie substytucyjne jest niewystarczające.

Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), 2010. Chorzy z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego MDS niezakwalifikowani 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 płytek krwi, antybiotykoterapię+/- G-CSF, chelatory żelaza.

Rekomendacje refundacyjne

Wielka Brytania, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2011. Azacytydyna jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna 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

Mając na względzie projekt *end-of-life* skierowany na potencjalnie skuteczne, ale kosztowne terapie onkologiczne uznano, że stosowanie azacytydyny wprowadza istotną zmianę w terapii pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. W ramach PAS (*Patient Access Scheme*) producent dostarcza azacytydynę po obniżonej cenie.

Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC), 2011. Azacytydyna (vidaza) jest rekomendowana 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.

Wskazano, że terapia azacytydyną prowadzi 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.

CED, Ministry of Health and Long-Term Care Ontario 2011 . Z uwagi na wykazanie przedłużenia przeżycia u pacjentów MDS wysokiego ryzyka, finansowanie azacytydyny (Vidaza) jest rekomendowane w leczeniu zespołów mielodysplastycznych w odniesieniu do określonych kryteriów:

- zespół mielodysplastyczny o pośrednim-2 i wysokim ryzyku,
- ostra białaczka szpikowa z 20-30% blastów.

Nowa Zelandia, The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), 2010. Finansowanie azacytydyny jest rekomendowane w ramach Pharmaceutical Schedule w leczeniu pacjentów z MDS z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem, CMML lub AML związanym z MDS. Komisja nadała tej rekomendacji niski priorytet.

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

Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2009. PBAC zarekomendował wprowadzenie na listę azacytydyny w sekcji 100 (Wysokospecjalistyczne 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.

Francja, Haute Autorité de Santé (HAS), 2009. HAS zarekomendował umieszczenie azacytydyny na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i usługach publicznych dla różnych wskazań (zarejestrowanych) i dawek. Vidaza[®] jest preferowanym sposobem leczenia u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych oraz z MDS o pośrednim-2 lub wysokim ryzyku zgodnie z IPSS.

Holandia, College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2009. CVZ 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 według 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.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23 maja 2013 r. (znak: MZ-PLR-460-18574-3/MKR/13, data wpływu do AOTM 24 maja 2013 r.), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Vidaza 25 mg/ml, azacitidinum, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol., 100 mg, kod EAN 5909990682706, w ramach chemioterapii (w całym zakresie zarejestrowanych wskazań), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 166/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 166/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką.
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4352-2/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Vidaza (*azacytydyna*) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML.
3. 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 Nr: AOTM-OT-431-4/2012. Warszawa, 18 lutego 2013.
4. Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-OT-0390. Warszawa, marzec 2011
5. Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-OT-0391. Warszawa, marzec 2011.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego.