



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Biuro Prezesa

**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**

Raport skrócony

Nr: AOTM-BP-431-19(2)/2013

Warszawa, grudzień 2013 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1.	Informacja dotycząca zlecenia Ministra Zdrowia	4
2.	Problem decyzyjny	5
2.1.	Przedmiot i historia wniosku.....	5
2.2.	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji	6
2.3.	Problem zdrowotny.....	7
2.3.1.	Charakterystyka problemu zdrowotnego.....	7
2.3.2.	Etiologia białaczek.....	10
2.3.3.	Epidemiologia.....	10
2.3.3.	Leczenie białaczek.....	10
2.3.4.	Leczenie AML	11
2.4.	Oceniana interwencja	13
2.5.	Interwencje alternatywne.....	14
3.	Dostępność i stan finansowania w Polsce	16
3.1.	Wykaz leków refundowanych	16
3.2.	Chemioterapia niestandardowa.....	17
3.3.	Refundacja w innych krajach	17
4.	Opinie ekspertów.....	19
5.	Rekomendacje dotyczące ocenianej technologii.....	20
5.1.	Rekomendacje kliniczne.....	20
5.2.	Rekomendacje finansowe.....	23
6.	Ocena efektywności klinicznej	26
6.1.	Podsumowanie informacji z poprzednich raportów	26
6.2.	Inne odnalezione informacje	27
6.2.1.	Metodyka analizy.....	27
6.2.1.	Odnalezione badania kliniczne	28
6.2.1.	Odnalezione badania rejestrowe.....	30
6.4.	Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	32
6.5.	Badania kliniczne w toku.....	34
7.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	39

1. Informacja dotycząca zlecenia Ministra Zdrowia

Data pisma zlecającego Ministra Zdrowia: **2 października 2013 r.**

Znak pisma Ministra Zdrowia: **MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13**

Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia: **2 października 2013 r.**

Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach):

Azacytydyna w rozpoznaniach zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C92; C92.0; C92.7

Zakres finansowanych świadczeń:

chemioterapia niestandardowa

Wnioskodawca (pierwotny): bd

Podmiot odpowiedzialny:

Celgene Europe Ltd

Riverside House, Riverside Walk, Windsor SL4 1NA, Wielka Brytania

(Celgene Sp. z o.o., ul. Królowej Marysieńki 4a, 02-954 Warszawa).

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 (data wpływu do AOTM: 2 października 2013 r.), dotyczy przygotowania na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia obejmującego podanie azacytydyny we wskazaniach wg kodów ICD-10: **C92; C92.0; C92.7**

Tabela 1. Wskazania objęte zleceniem Ministra Zdrowia znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13

Kod ICD-10	Rozpoznanie
C92	Białaczka szpikowa
C92.0	Ostra białaczka szpikowa
C92.7	Inna białaczka szpikowa

Minister Zdrowia w piśmie z dnia 06.11.2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 wyraził zgodę na przygotowanie raportu skróconego ograniczonego do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

Dodatkowo, pismem z dnia 21.11.2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-57/DJ/13 Minister Zdrowia wskazał azacytydynę jako jedną z substancji czynnych dla których rekomendację należy wydać w pierwszej kolejności, tj. do dnia 31.12.2013 r.

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o dane dotyczące aktualnego stanu finansowania świadczeń w ocenianej populacji chorych.

Wystąpiono również z prośbą o opinie do konsultanta krajowego w dziedzinie hematologii.

Należy podkreślić fakt, że azacytydyna była już tematem prac w AOTM. Dotychczas przygotowano w przedmiotowej sprawie następujące raporty:

1. AOTM-OT-431-4/2012. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową. Warszawa, 18 lutego 2013
2. AOTM-OT-0390. Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011
3. AOTM-OT-0391. Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011.

Mając na uwadze ograniczenia czasowe i kadrowe oraz fakt, że jak wyżej wspomniano, azacytydyna była już przedmiotem prac AOTM, w niniejszym opracowaniu wykorzystano dokumenty odnoszące się do leczenia ostrej białaczki szpikowej, tj. informacje zawarte w raportach AOTM-OT-431-4/2012 oraz AOTM-OT-0391. Z tego względu niniejszy dokument powinien być zatem czytany jednocześnie z ww. raportami.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji

Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska Rady Konsultacyjnej i rekomendacje Prezesa AOTM.

Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 23/2011 z dnia 28 marca 2011 r.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, poprzez umieszczenie preparatu Vidaza, w tym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny preparatu Vidaza.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W przedstawionej analizie klinicznej leczenie azacytydyną w porównaniu do leczenia standardowego istotnie statystycznie wydłużało całkowity czas przeżycia, czas do wystąpienia ostrej białaczki szpikowej (<i>acute myeloid leukemia</i>, AML), częstość całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie jako lek sierocy, azacytydyna ma małe szanse wykazać się kosztową efektywnością przy progu 3 x PKB <i>per capita</i>. Niemniej, mając na uwadze skuteczność kliniczną, Rada widzi potrzebę uproszczenia zasad dostępu do leku.</p>	<p>Rekomendacja nr 17/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 marca 2011 r.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna), stosowanego w wyżej wymienionym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Jednocześnie Prezes Agencji podkreśla potrzebę znacznego obniżenia ceny produktu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej uważa, że azacytydyna posiada potwierdzoną skuteczność kliniczną w terapii zespołów mielodysplastycznych u dorosłych pacjentów z grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka (wg Międzynarodowego Indeksu Progностycznego). Mając na uwadze powyższe, jak również uwzględniając potrzebę zwiększenia pacjentom dostępności do przedmiotowej terapii, poprzez umieszczenie azacytydyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, Prezes Agencji podkreśla potrzebę znacznego obniżenia ceny produktu.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 24/2011 z dnia 28 marca 2011 r.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Radzie przedstawiono analizę kliniczną dotyczącą leczenia azacytydyną chorych z ostrą białaczką szpikową wg klasyfikacji WHO, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, w porównaniu do leczenia standardowego. Jednak na skutek zmiany w 2008 r. klasyfikacji białaczek, obecne oszacowania efektywności klinicznej muszą się opierać na analizach w podgrupach badań pierwotnych, są więc obarczone znaczną niepewnością. Jednocześnie jako lek sierocy, azacytydyna ma małe szanse wykazać się kosztową efektywnością przy progu 3 x PKB <i>per capita</i>. Ponadto przedstawione oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego opiera się na znacznie niższej niż wskazana przez ekspertów liczbie kwalifikujących się chorych.</p>	<p>Rekomendacja nr 18/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 marca 2011 r.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p>	<p>Rekomendacja nr 30/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu</p>

<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z:</p> <p>a) zespołami mielodysplastycznymi (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. International Prognostic Scoring System, IPSS),</p> <p>b) przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. chronic myelomonocytic leukaemia, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,</p> <p>c) ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).</p> <p>Azacytydyna powinna być umieszczona w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i wydawana bezpłatnie dla pacjenta, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poniżej progu efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie: Azacytydyna (Vidaza) wykazuje skuteczność kliniczną w ww. wskazaniach, w zakresie całkowitej, częściowej lub hematologicznej odpowiedzi na leczenie oraz istotnie wydłuża przeżycie w pierwszych dwóch wskazaniach. Warunkiem refundacji leku powinno być obniżenie jego ceny do poniżej progu opłacalności, wykazanego w analizie efektywności kosztowej.</p>	<p>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.</p> <p>W opinii Prezesa Agencji wskazane jest pozostawienie azacytydyny w programie chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej progu efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie: 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.</p> <p>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.</p> <p>Warunkiem refundacji leku na dotychczasowych zasadach powinno być obniżenie jego ceny do ceny progowej, wskazanej w analizie kosztów-użyteczności.</p>
---	--

Źródło: www.aotm.gpv.pl

2.3. Problem zdrowotny

2.3.1. Charakterystyka problemu zdrowotnego

Tabela 3. Wskazania objęte zleceniem Ministra Zdrowia znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13

Kod ICD-10	Rozpoznanie
C92	Białaczka szpikowa
C92.0	Ostra białaczka szpikowa
C92.7	Inna białaczka szpikowa

Zlecenie Ministra Zdrowia obejmuje wskazania przedstawione w powyższej tabeli.

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 [1].

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 [1].

Często stosuje się jeszcze klasyfikację białaczek, która została ogłoszona przez francusko-amerykańsko-brytyjską grupę badaczy (FAB - French-American-British classification) w drugiej połowie lat siedemdziesiątych ubiegłego stulecia [1]. W miarę rozwoju wiedzy w dziedzinie cytogenetyki oraz chromosomowych anomalii w wyglądzie i właściwościach biochemicznych komórek białaczkowych, zaczęto wprowadzać coraz bardziej dokładne klasyfikacje białaczek. Obecnie obowiązująca klasyfikacja białaczek wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 uwzględnia nowe osiągnięcia w diagnozowaniu i różnicowaniu typów białaczek, a w związku z tym jest bardziej szczegółowa. Dzieli ona białaczki na pięć grup głównych, obejmujących specyficzne podgrupy [1].

Międzynarodowa klasyfikacja chorób ICD-10 wyszczególnia następujące grupy główne i podgrupy ostrych białaczek:

C92 Grupa główna białaczek szpikowych

C92.0 – ostra białaczka szpikowa

C92.1 - Przewlekła białaczka szpikowa

C92.2 – Podostra białaczka szpikowa

C92.3 - Mięsak szpikowy

Zieleniak

Mięsak granulocytowy

C92.4 - Ostra białaczka promielocytowa

C92.5 - Ostra białaczka szpikowo-monocytowa

C92.7 - Inna białaczka szpikowa

C92.9 - Białaczka szpikowa, nie określona

C92.0 Ostra białaczka szpikowa

„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.

Podstawą rozpoznania są cytologiczne i cytochemiczne badania krwi i szpiku oraz badania cytogenetyczne, molekularne i immunologiczne.”[2]

Podział ostrych białaczek szpikowych według WHO 2008 [3]

1. Ostre białaczki z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi (wyosobnione z całej grupy FAB)
1.1. AML z t(8:21) (q22;q22); (RUNX1:RUNX1T1)
1.2. AML z inv(16) (p13;q22) lub t(16:16)(p13.1;q22); (CBFB-MYH11)

1.3. PML z t(15:17)(q22;q12); (PML-RARalfa)
Do rozpoznania wymienionych podtypów wystarcza stwierdzenie zmian cytogenetycznych, niekonieczne jest wykazanie > 20% blastów we krwi lub w szpiku
1.4. AML ze zmianami 11 q23 (MLL); t(9:11)(p22;q23); (MLLT3-MLL)
1.5. AML z t(6:9)(q23;q34); (DEK-NUP214)
1.6. AML z inv(3)(q21;q26.2)/t(3:3)(q21q26.2); (RPN1-EVI1)
1.7. AML megakarioblastyczna z t(1:22)(p13;q13); (RBM15-1MKL1)
1.8. AML z mutacją NMP1 (włączone prowizorycznie w 2008 r.)
1.9. AML z mutacją CEBPA (włączone prowizorycznie w 2008 r.)
2. AML związane z MDS
3. AML związane z wcześniejszą chemio-/radioterapią
4. AML bez specyfikacji innej niż morfologiczna (NOS)
4.1. AML mało zróżnicowana (dawniej FAB M0)
4.2. AML bez cech dojrzewania (dawniej FAB M1)
4.3. AML z dojrzewaniem (dawniej FAB M2)
4.4. Ostra białaczka mielomonocytowa (dawniej FAB M4)
4.5. Ostra białaczka monoblastyczna i monocytowa (dawniej FAB M5)
4.6. Ostra białaczka erytroblastyczna (dawniej FAB M6)
4.7. Ostra białaczka megakariocytowa (dawniej FAB M7)
4.8. Ostra białaczka bazofilowa
4.9. Ostra panmieloza z mielofibrozą
5. Mięsak mieloidalny (myeloid sarcoma)
6. Prolifracje mieloidalne związane z zespołem Downa
7. Ostre białaczki wykazujące mieszane cechy liniowe [niezróżnicowane, AML z t(9:22), fenotyp mieszany B + mieloidalny, T + mieloidalny]

źródło: Hołowiecki J, Hołowiecka A. Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych — PALG. Ostre Białaczki Szpikowe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok . Polska Unia Onkologii 2011

C92.1 - Przewlekła białaczka szpikowa BCR-ABL pozytywna

C92.2 – Atyпова przewlekła białaczka szpikowa BCR-ABL negatywna

Istotą jest monoklonalny rozrost komórki macierzystej szpiku. Wśród czynników ryzyka wymienia się promieniowanie jonizujące. Większość przypadków związana jest z translokacją chromosomów 9 i 22 i mutacją genu BCR/ABL kodującego białka kinazy tyrozynowej od której uzależniona jest proliferacja komórek. Kinaza ta jest celem terapii imatynibem, który dobrze kontroluje chorobę [4, 5]. Objawy to leukocytoza, hepato i splenomegalia, w fazie utajonej choroby często przebieg jest bezobjawowy. Przełom blastyczny charakteryzuje się nagłym wyrzutem blastów ze szpiku i przypomina objawami ostrą białaczkę szpikową. W diagnostyce choroby stosuje się morfologię krwi obwodowej, biopsje aspiracyjną i trepanobiopsję szpiku, badania cytogenetyczne i molekularne. W leczeniu stosuje się imatynib, przeszczep szpiku i leczenie cytoredukcyjne. Leczenie imatynibem charakteryzuje się wysokim odsetkiem przeżyć wolnych od progresji choroby. Przeszczep szpiku pozwala na wyleczenie 60-80% chorych [4, 5].

C92.3 - Mięsak szpikowy

Mięsak szpikowy to guz z komórek mieloidalnych zlokalizowany pozaszpikowo. Jest zjawiskiem rzadkim, współistnieje z ostrą białaczką szpikową. Częstość występowania to ok. 2 przypadki na milion. Często przebiega bezobjawowo. Mięsak szpikowy może zajmować każdy rodzaj tkanek. Ewentualne objawy związane są z uciskiem i dysfunkcją zajętego narządu. Ze względu na brak manifestacji we krwi obwodowej diagnostyka nowotworu jest trudna. W leczeniu stosuje się chemioterapię, radioterapie i chirurgię [5, 6].

C92.4 - Ostra białaczka promielocytowa

Ostra białaczka promielocytowa to rozrost monoklonalny komórek krwiotwórczych zatrzymanych w różnicowaniu na poziomie promielocyty. Jest to podtyp ostrej białaczki szpikowej, stanowi 10-15% przypadków. Choroba dotyczy najczęściej osób młodych (około 30 lat), pochodzenia latynoskiego. Dominującym objawem jest koagulopatia. Do rozpoznania potrzebna jest biopsja szpiku i badania immuno i histochemiczne. Białaczka promielocytowa jest jedynym podtypem białaczki który reaguje na leczenie kwasem all-trans retinowym (ATRA)[5, 7].

C92.5 - Ostra białaczka szpikowo-monocytoza

Podtyp białaczki szpikowej w której rozrost dotyczy mielo i monocytów. W rozmazie krwi charakterystyczna jest monocytosis. Wg klasyfikacji FAB stanowi ok. 20-30% ostrych białaczek szpikowych. Wiąże się z nieco lepszym rokowaniem [8].

C92.7 - Inna białaczka szpikowa

Brak możliwości zdefiniowania jednostki chorobowej ze względu na nieprecyzyjną kategorię ICD-10.

2.3.2. Etiologia białaczek

Etiologia białaczki jest w dużej mierze nieznaną. Czynniki ryzyka, które są znane albo te, które się podejrzewa o to, że zwiększają ryzyko zachorowań, zmieniają się według podtypu białaczek [1]. Zwiększenie podatności na białaczki związane jest z czynnikami środowiskowymi takimi jak: benzen, toluen, ksylen, promieniowanie jonizujące, barwniki anilinowe, pochodne chlorowe węglowodorów [1]. Ryzyko białaczki zwiększa również promieniowanie jonizujące i pole elektromagnetyczne, choć jest to nadal nie do końca zbadane i kontrowersyjne. Znane czynniki ryzyka wyjaśniają tylko mały procent rozpoznawanych białaczek. Genetykę uznaje się również za istotny czynnik, szczególnie w białaczce CLL, która jest bardzo rzadka np. u Azjatów. Białaczka bywa wiązana z pewnymi schorzeniami i wadami genetycznymi, często towarzyszy wrodzonym zaburzeniom chromo- somalnym, takim jak np.: zespół Downa, Klinefeltera, anemia Fanconi i syndrom Blooma [1].

2.3.3. Epidemiologia

Wg krajowego rejestru nowotworów liczebność populacji wnioskowanej dla wszystkich wskazań z grupy C92 wynosi 1060 osób. Wg ekspertów liczebność populacji wnioskowanej we wskazaniu C92.0 ostra białaczka szpikowa wynosi 30-50 osób[2].

Z porównania zachorowań kobiet i mężczyzn na białaczki szpikowe (C92) w okresie 8 lat, tj. od 2000 do 2007 roku wynika, że łączna liczba zachorowań do 60. roku życia w obu populacjach była zbliżona. Od 65. do 75. roku życia odnotowano przewagę zachorowań u mężczyzn.

Łączna liczba zachorowań na białaczki szpikowe w latach 2000-2007 wyniosła 8074 (4187 mężczyzn i 3887 kobiet) [1]. W latach 2000-2007 na białaczki szpikowe zmarło 4493 kobiet i 4886 mężczyzn, tj. o 8,0% więcej mężczyzn niż kobiet[1]

2.3.3. Leczenie białaczek

Leczenie białaczki zależy w dużym stopniu od jej rodzaju, zaawansowania oraz stanu ogólnego osoby chorej. Ogólnie można je podzielić na leczenie radykalne, dążące do wyleczenia czyli wyeliminowania patologicznej populacji komórek z organizmu oraz leczenie paliatywne, mające opanować postęp choroby.

Stosowane metody w leczeniu białaczki:

- indukcja remisji - zredukowanie liczby komórek białaczkowych do liczby, z którą układ immunologiczny sobie poradzi, kontroluje ją.
- leczenie intensyfikacyjne - stosowanie kilku cykli polichemioterapii przy użyciu zwiększonych dawek leków w maksymalnie krótkim czasie.
- podtrzymywanie remisji - ma na celu zapobieganie zwiększaniu liczby komórek białaczkowych utrzymywania

ich w stanie podporządkowania układowi immunologicznemu:

- redukcja
- immunoterapia
- leczenie wspomagające:
- zapobieganie i leczenie zakażeń
- leczenie skazy krwotocznej
- leczenie niedokrwistości
- właściwe odżywianie

Ważną metodą leczenia przyczynowego białaczek jest przeszczepienie szpiku kostnego. Duże nadzieje budzi przeszczep szpiku kostnego. Może to być przeszczep allogeniczny (od innej osoby) lub autogeniczny (choremu przeszczepiane są komórki jego własnego szpiku) ¹.

2.3.4. Leczenie AML

Leczenie AML obejmuje [9]:

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. U chorych z grupy wysokiego ryzyka wyniki są niezadowolające. Przeszczepienie pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 45-60%;
- 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; pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 10-15%;
- obserwacja + kontrola OUN; pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 10-15%;

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 kryteriami 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).

¹ http://www.bialaczka.medserwis.pl/index.php?t=14&id_t=4709

Zgodnie z treścią materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, ujętych w raporcie *AOTM-OT-0391* 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).

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ostrych białaczkach szpikowych, Wytyczne Polskiej Unii Onkologii (2011) [3]

Ogólne zasady leczenia ostrych białaczek szpikowych

1. Jeżeli to jest możliwe, lepiej prowadzić leczenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych.
2. Dobór programu leczenia zależy od stanu biologicznego pacjenta (wiek, wydolność krążeniowo-oddechowa, wydolność nerek, wątroby, choroby współistniejące) i grupy ryzyka uzależnionego od cech białaczki. Od początku odmienny jest program leczenia białaczki promielocytowej z t(15:17). W pozostałych postaciach stosuje się ujednoczone programy indukujące remisję, natomiast leczenie konsolidujące oraz terapia po konsolidacji są dostosowane do stopnia ryzyka, podatności na leczenie, przebiegu leczenia i dostępności dawcy szpiku.
3. U pacjentów do 60. roku życia stosuje się programy zmierzające do wyleczenia; u osób starszych jest to możliwe przy dobrym stanie biologicznym i bez współistniejących innych chorób (patrz Leczenie pacjentów w starszych grupach wiekowych).

Leczenie indukujące remisję

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). Stosuje się różne warianty tego leczenia polegające na:

—różnym dawkowaniu Ara-C: 100 lub 200 mg/m²/d. w ciągłej infuzji przez 7 dni. Wydłużenie czasu podawania ARA-C do 10 dni bywa stosowane, gdy kontrola mielogramu w 6. dniu wskazuje na brak cytoredukcji. W niektórych krajach, na przykład w Stanach Zjednoczonych, dopuszcza się alternatywnie wysokie dawki 2–3 g/m² co 12 h przez 3 dni;

—różnym wyborze i dawkowaniu antracyklin; najczęściej stosuje się daunorubicynę (DNR) w dawce 45–90 mg/m²/d. i.v. przez 3 dni (należy pamiętać, że ten podstawowy lek nie został zarejestrowany w Polsce i dla jego uzyskania konieczne jest napisanie wniosku o import docelowy) lub idarubicynę (IDA) w dawce do 12 mg/m²/d. bądź antracyklinoid mitoksantron (MIT) w dawce 10–12 mg/m²/d. Należy pamiętać o potencjalnej kardiotoksyczności antracyklin;

—dodaniu trzeciego leku, na przykład 2-CDA, klofarabiny, fludarabiny, etopozydu lub 6-tioguaniny.

W Polsce stosuje się:

—program DAC-7 opracowany i przebadany przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, Polish Adult Leukemia Group): DNR 60 mg/m² i.v. w dniach 1.–3., Ara-C 200 mg/m² c.i.v. w dniach 1.–7., 2-CDA 5 mg/m² infuzja 2-godzinna i.v. w dniach 1.–5.; —program standardowy DA 3+7: DNR 60 mg/m² i.v. w dniach 1.–3., Ara-C 200 mg/m² c.i.v. w dniach 1.–7.

Zasady postępowania definiuje się zwykle dla dwóch przedziałów wieku: podstawowe postępowanie dotyczy pacjentów dorosłych w wieku poniżej 60 lat, dla osób starszych przewidziane są bardziej zindywidualizowane programy uwzględniające rzeczywisty stan biologiczny.

2.4. Oceniana interwencja

Vidaza [2, 9, 10]:

- substancja chemiczna: azacytydyna,
- biały liofilizowany proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań,
- zarejestrowana dawka: 75 mg/m² p.c. podawana podskórnie, codziennie przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia). Zalecane jest leczenie pacjentów przez co najmniej 6 cykli. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak pacjent odnosi z niego korzyści, lub do progresji choroby.
- kod ATC: L01BC07 (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, analogi 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 z wielorakich mechanizmów, w tym zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączania 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.

Leczenie produktem Vidaza[®] powinien rozpoczynać i kontrolować lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu chemioterapii. Pacjentom należy podać premedykację w postaci leków przeciwwymiotnych. Przed każdym cyklem należy dokonać oceny wątroby, nerek i krwi. Jeśli liczba krwinek zbyt mocno się obniży albo u pacjenta rozpoczną się zaburzenia czynności nerek, następny cykl leczenia powinien zostać odłożony lub należy zastosować niższą dawkę leku. U pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby należy prowadzić ścisłą obserwację w kierunku wystąpienia działań niepożądanych. Przeciwwskazania: stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zaawansowane nowotwory złośliwe wątroby, laktacja.

Committee for Orphan Medicinal Products przy EMA uznał azacytydynę za „lek sierocy” (lek stosowany w chorobach rzadkich; kryterium przyznawane z uwzględnieniem: ciężkości stanu zdrowotnego, dostępności alternatywnych metod leczenia, występowania stanu zdrowotnego z częstością nie większą niż 5/10 000 osób lub niedostatecznej stopy zwrotu kosztów inwestycji) w leczeniu:

- MDS - w dniu 6 lutego 2002 r. (EU/3/01/084),
- AML - w dniu 29 listopada 2007 r. (EU/3/07/509).

W okresie, kiedy preparat Vidaza[®] oznaczano jako lek sierocy, CMML kwalifikowano jako rodzaj MDS.

W dniu 17 grudnia 2008 r. Komisja Europejska przyznała firmie Celgene Europe Ltd. pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Vidaza[®] do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej (nr pozwolenia EU/1/08/488/001).

Azacytydyna została dopuszczona do obrotu na terenie USA w 2004 r. Oprócz podskórnej drogi podania dopuszczona w USA [2] i Australii² także drogę dożylną.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Vidaza jest wskazana do leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z:

² <http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-azacitidine-130820.pdf> (dostęp:23.12.2013 r.)

- 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).

2.5. Interwencje alternatywne

Komparatory dla azacytydyny we wskazaniu C92.0 ostra białaczka szpikowa zostały omówione w raportach AOTM-OT-0391 oraz AOTM-OT-431-4/2012. Stanowiska eksperckie zostały zebrane w tabeli 1. Nie odnaleziono wytycznych dla preparatu we wskazaniach C92 oraz C92.7, wobec czego dla tych wskazań nie sprecyzowano komparatorów.

Tabela 1. Komparatory dla azacytydyny we wskazaniu ostra białaczka szpikowa zgodnie ze stanowiskami ekspertów.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zastąpi, całkowicie lub częściowo, ocenianą technologię, w przypadku braku dalszej refundacji	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	W zależności od wieku i czynników prognostycznych stosuje się różne opcje: wielolekowa chemioterapia (np. DA, DAC wg zaleceń PALG), małe dawki Ara-C, hydroksykarbamid, 6-MP, etopozyd.	W zależności od wieku i czynników prognostycznych stosuje się różne opcje: wielolekowa chemioterapia (np. DA, DAC wg zaleceń PALG), małe dawki Ara-C, hydroksykarbamid, 6-MP, etopozyd.	W zależności od wieku i czynników prognostycznych stosuje się różne opcje: wielolekowa chemioterapia (np. DA, DAC wg zaleceń PALG), małe dawki Ara-C, hydroksykarbamid, 6-MP, etopozyd.	W zależności od wieku i czynników prognostycznych stosuje się różne opcje: wielolekowa chemioterapia (np. DA, DAC wg zaleceń PALG), małe dawki Ara-C, hydroksykarbamid, 6-MP, etopozyd.	W zależności od wieku i czynników prognostycznych stosuje się różne opcje: wielolekowa chemioterapia (np. DA, DAC wg zaleceń PALG), małe dawki Ara-C, hydroksykarbamid, 6-MP, etopozyd.
[REDAKTOWANE]	Leczenie indukujące (intensywna chemioterapia, zwykle daunorubicyna + cytarabina): 50% Małe dawki cytarabiny: 40% Brak aktywnego leczenia (wyłącznie leczenie wspomagające): 10% (dotyczy pacjentów niekwalifikujących się do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych)	Leczenie indukujące (intensywna chemioterapia, zwykle daunorubicyna w skojarzeniu z cytarabiną)	Małe dawki cytarabiny	Vidaza (azacytydyna)	Nie są mi znane polskie rekomendacje

Źródło: Stanowisko [REDAKTOWANE] w AOTM-OT-431-4/2012

3. Dostępność i stan finansowania w Polsce

3.1. Wykaz leków refundowanych

Lek jest finansowany systemowo od 1 listopada 2013 r., Kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w chemioterapii, zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Tabela 4 A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem Klinicznym

C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym												
lp	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania kod Czynny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
12	Azacitidinum	Vidaza 25mg/ml, proszek do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. 5909990682706	2013-11-01	2 lata	1118.0, Leki przeciwnowotworowe – antymetabolity – analogi pirymidyny – azacytydyna	1468,26	1556,36	1556,36	C.69.	bezpłatne	0

Załącznik C.69. ZAKRES WSKAZAŃ OBJĘTYCH REFUNDACJĄ: WE WSZYSTKICH ZAREJESTROWANYCH WSKAZANIACH NA DZIEŃ WYDANIA DECYZJI

Produkt Vidaza 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).

3.2. Chemioterapia niestandardowa

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Prezesa NFZ pismem z dn. 12.11.2013 r. (znak:NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/AM) refundacja azacydyny dotyczyła w 2012 r./2013 r. w 88%/91% pacjentów zrozpoznanem C92.0 (ostra białaczka szpikowa). Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia (stan na 1 listopada 2013 r.) wskazanie to zostało objęte refundacją (w zakresie wskazań wymienionych w CHPL).

Tabela 5. Wielkość finansowania azacytydyna w 2012 i 2013 r. we wnioskowanych wskazaniach

Rok	Substancja czynna [dawka]	Wskazanie określone kodem ICD10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość refundacji leku dla wydanych zgód [PLN]
2012	azacytydyna	C92	2	1	579 321,90
		C92.0	23	41	<u>6 778 699,74</u>
		C92.7	2	1	337 995,36
SUMA			27	43	7 696 017,00 zł
2013 (I połowa)	azacytydyna	C92	1	1	237 275,37
		C92.0	18	33	<u>4 299 136,74</u>
		C92.7	2	2	210 228,48
SUMA			21	36	4 746 640,59 zł

3.3. Refundacja w innych krajach

Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach (raport AOTM, luty 2013)[2].

Na podstawie materiałów przekazanych przez podmiot odpowiedzialny, w tabeli 10 zestawiono informacje dotyczące poziomu refundacji oraz krajów, w których produkt leczniczy Vidaza[®] jest finansowany.

Tabela 6. Informacje dotyczące finansowania azacytydyny w innych krajach

Kraj	Wysokość refundacji	Typ finansowania
Austria	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Belgia	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Bulgaria	n/a	n/a
Cypr	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Czechy	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Dania	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Estonia	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Finlandia	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Francja	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Grecja	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Hiszpania	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Holandia	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Irlandia	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Islandia	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Lichtenstein	n/a	n/a
Litwa	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Luxemburg	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Łotwa	n/a	n/a
Malta	n/a	n/a
Niemcy	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Norwegia	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Portugalia	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Rumunia	n/a	n/a
Słowacja	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Słowenia	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Szwajcaria	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Szwecja	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Węgry	n/a	n/a
Wielka Brytania	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań
Włochy	pełna refundacja	w ramach zarejestrowanych wskazań

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) [11].

4. Opinie ekspertów

Do dnia zakończenia prac (27.12.2013 r.) nie uzyskano opinii eksperta klinicznego do którego wystąpiono.

5. Rekomendacje dotyczące ocenianej technologii

5.1. Rekomendacje kliniczne

Raporty AOTM-OT-0391 oraz AOTM-OT-431-4/2012 zawierają 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 w okresie od 15 lutego 2013 r. oraz dodatkowo innych białaczek szpikowych (data wyszukiwania 15.12.2013 r.)

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim lub angielskim.

Odnaleziono dodatkowo 2 rekomendacje kliniczne, które uwzględniono w poniższej tabeli: ESMO 2013 oraz Alberta Health Service 2011. Obie dotyczą AML.

Nie odnaleziono rekomendacji dla azacytydyny w przebiegu innych chorób z grupy C92.

Poniżej przedstawiono zestawienie dostępnych rekomendacji z uwzględnieniem rekomendacji zawartych w dotychczas przygotowanych w AOTM raportach [2, 9]:

Tabela 7. Odnalezione rekomendacje kliniczne i finansowe dotyczące stosowania azacytydyny

Kraj	Organizacja	Rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Uwagi
Hiszpania	Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH), 2010	2010	pozytywna	AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją
Holandia	College voor zorgverzekeringen (CVZ)	2009	pozytywna	AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją
Niemcy	German MDS Study Group (MDS SG)	2010	pozytywna	Pacjenci spełniający kryteria dla RAEB-t wg klasyfikacji FAB (20-29% blastów w szpiku) mogą być rozważani jako kandydaci do leczenia azacytydyną.
Kanada	Health Canada (HC) Canadian Consortium on Evidence-Based Care in MDS (CCEBC-MDS)	2010	pozytywna	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, wg klasyfikacji WHO. Vidaza® była ogólnie dobrze tolerowana przez starszych pacjentów i wykazywała znaczące i klinicznie istotne korzyści pod względem przeżycia.
Stany Zjednoczone	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	2013	pozytywna	Azacytydyna podawana podskórnie jest rekomendowana w leczeniu pacjentów z AML powyżej 60 r. z jako opcja terapii o niskiej intensywności. Azacytydyna jest rekomendowana w leczeniu nowozdiagnozowanej 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. Azacytydyna jest także rekomendowana u starszych pacjentów z AML z wynikiem PS>2 lub PS0-3 z współtowarzyszącymi schorzeniami
USA	AlbertaHealth Service	2011	pozytywna	Azacytydyna może być bezpiecznie podana po przeszczepieniu komórek macierzystych i może być związana z wydłużeniem przeżycie w podgrupie pacjentów z "powolną" progresją AML (azacytydyna jest stosowana w połączeniu z infuzją limfocytów dawcy).

Kraj	Organizacja	Rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Uwagi
Wielka Brytania	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	2011	pozytywna	<p>Azacytydyna jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna w leczeniu pacjentów dorosłych niekwalifikujących się przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>jeżeli producent dostarczy azacytydynę po obniżonej cenie w ramach PAS (<i>Patient Access Scheme</i>).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> biorąc pod uwagę zagadnienia związane z terapiami <i>end-of-life</i> stwierdzono, że stosowanie azacytydyna wprowadza istotną zmianę w terapii pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, wzięto także pod uwagę efektywność kosztową azacytydyny przy uwzględnieniu zaproponowanego PAS.
Europa	LeukemiaNet	2009	pozytywna	<p>Azacytydyna została zatwierdzona w leczeniu pacjentów starszych z AML z 20-30% blastów.</p> <p>Uzasadnienie: na podstawie wyników dotyczących skuteczności klinicznej</p>
Europa	European Society for Medical Oncology ESMO	2013	pozytywna	<p>Pacjenci ze chorobami współtowarzyszącymi i osoby starsze często nie kwalifikują 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.</p>

5.2. Rekomendacje finansowe

Raporty AOTM-OT-0391 oraz AOTM-OT-431-4/2012 zawierają rekomendacje finansowe odnośnie wskazania C92.0 ostra białaczka szpikowa wydane do lutego 2013. Odnaleziono 7 rekomendacji dla AML (Kanada, Nowa Zelandia - 2 rek., Szkocja, Australia, Francja, Wielka Brytania). Wszystkie rekomendacje są pozytywne.

Nie odnaleziono innych rekomendacji.

Poniżej przedstawiono zestawienie dostępnych rekomendacji z uwzględnieniem rekomendacji zawartych w dotychczas przygotowanych w AOTM raportach [2, 9]:

Rekomendacje finansowe					
Kanada	Ministry of Health and Long-Term Care Ontario CED	2011	pozytywna	MDS, AML	AML z 20-30% blastów
Nowa Zelandia	The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	2010	pozytywna	MDS, CMML, AML	PTAC rekomenduje finansowanie azacytydyny w ramach Pharmaceutical Schedule w leczeniu pacjentów z MDS z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem, CMML lub AML związanym z MDS.
	Cancer Treatments Subcommittee of The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (CaTSoP)	2009	pozytywna	MDS, AML	Azacytydyna jest obecnie finansowana w wykazie Cancer Exceptional Circumstances (EC) dla małej populacji pacjentów z MDS lub AML uzależnionych od transfuzji.

Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2011	Pozytywna (negatywna w 2010)	MDS, AML, CMML	<p>Azacytydyna (vidaza) jest rekomendowana do stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu dorosłych pacjentów niekwalifikujących się przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Uzasadnienie: 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 <i>Patient Access Scheme</i> (PAS) poprawiającego efektywność kosztową leku.</p>
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2009	pozytywna	MDS, AML, CMML	<p>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 wnioskodawca zaoferował dalszą redukcję ceny</p>

<p>Francja</p>	<p>Haute Autorité de Santé (HAS)</p>	<p>2009</p>	<p>pozytywna</p>	<p>MDS, AML, CMML</p>	<p>HAS zarekomendował umieszczenie azacytydyny na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i usługach publicznych dla różnych wskazań (zarejestrowanych) i dawek. Główną korzyść w zakresie wydłużenia mediany całkowitego czasu przeżycia obserwowano po zastosowaniu produktu Vidaza® w porównaniu ze stosowaniem standardowej opieki. 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.</p>
<p>Wielka Brytania</p>	<p>National Institute for Clinical Excellence (NICE)</p>	<p>2011</p>	<p>pozytywna</p>	<p>MDS, CMML, AML</p>	<p>wzięto pod uwagę zastosowanie zaproponowanego PAS (<i>Patient Access Scheme</i>)</p>

6. Ocena efektywności klinicznej

6.1. Podsumowanie informacji z poprzednich raportów

Ocena efektywności klinicznej we wskazaniu ostro białaczka szpikowa została zawarta w następujących raportach AOTM.

1. AOTM-OT-0391. Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011.
2. 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. Warszawa, 18 lutego 2013

W tej części niniejszego raportu zostaną przytoczone wyniki zawarte w ww. raportach dla ocenianej technologii medycznej.

Analiza efektywności klinicznej dla pacjentów z ostrą białaczką szpikową oparto na publikacji Fenaux 2010, która była retrospektywną analizą subpopulacji badania AZA-001 wykonaną dla grupy pacjentów z RAEB-t (21-30% blastów) włączonych do badania AZA-001, a uznawanych obecnie za pacjentów z ostrą białaczkę szpikową (AML) według aktualnej klasyfikacji WHO. Szczegóły dotyczące metodyki obu badań oraz ich ograniczeń opisano w ww. raportach.

„Celem przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy AEK było odpowiedź na pytanie czy zastosowanie 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 jest skuteczniejsze i posiada lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z leczeniem standardowym (BSC) rozumianym jako najlepsze leczenie wspomagające, standardowa chemioterapia i niskie dawki cytarabiny (LDAC) oraz w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym.

W niniejszym raporcie zostanie przedstawione jedynie podsumowanie wyników, ze względu na ograniczoną wartość publikacji Fenaux 2010, a mianowicie na fakt, że:

- publikacja Fenaux 2010 jest jedynie retrospektywną analizą subpopulacji włączonych do badania AZA-001;
- późniejsze wyodrębnienie subpopulacji pacjentów ze zdiagnozowaną AML dokonane na podstawie nowej klasyfikacji WHO mogło spowodować zaburzenie istoty randomizacji i wystąpienie błędu systematycznego. W konsekwencji mogło to spowodować zaburzenie równowagi między porównywanymi interwencjami pod kątem nieznanymi czynników rokowniczych. Sposób wyodrębnienia populacji z AML stanowi potencjalne źródło obniżenia wiarygodności przeprowadzonej analizy podmiotu odpowiedzialnego (ograniczenie to zostało omówione przez autorów AEK);
- przeprowadzono dwa typy analiz: porównanie ogólne AZA + BSC vs. CCR (N=106) oraz zgodne z preselekcją pacjentów w badaniu AZA-001 porównania AZA + BSC vs. LDAC + BSC (N=32), AZA + BSC vs. IC + BSC (N=15), AZA + BSC vs. BSC (N=59). Należy także wspomnieć, iż po randomizacji pacjentów z AML, którzy przyjmowali poszczególne schematy leczenia, liczba pacjentów w poszczególnych grupach była bardzo zróżnicowana. Wynosiła ona od 5 (pacjenci przyjmujący AZA w ramieniu porównania z IC) do 36 (pacjenci przyjmujący AZA w ramieniu porównania z BSC). Tak niska liczebność grup w znaczący sposób wpływa na wiarygodność otrzymanych wyników.

Z powodu wyżej opisanych ograniczeń wyniki zawarte w publikacji Fenaux 2010 należy traktować z dużą ostrożnością i jedynie jako pomocnicze dane.

W publikacji Fenaux 2010 wykazano, iż zastosowanie AZA 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 (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 LDAC.

Nie wykazano istotności statystycznej w przypadku stosowania azacytydyny vs intensywnej chemioterapii ($HR=0,97$ [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 LDAC 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 BSC. NNT było równe 5 co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów AZA zamiast CCR przez okres 12 miesięcy uzyska się jeden dodatkowy przypadek uniezależnienia od transfuzji.

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

Wyniki przeprowadzonej dodatkowej analizy skuteczności w oparciu o badanie Silverman 2006 w wykazały, że 37% i 35% pacjentów stosujących AZA doświadczyło całkowitej, częściowej lub hematologicznej odpowiedzi na leczenie. Wyniki badania CALGB 9221 potwierdzają u 7% pacjentów uzyskanie odpowiedzi na leczenie przy równoczesnym jej braku w grupie BSC. Zastosowanie AZA wydłuża czas przeżycia do 19,3 m-ca (mediana) w porównaniu z BSC gdzie jest równa 12,9 m-ca (mediana).

Wyniki analizy Sudan 2006 potwierdziły uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie u 20% chorych, częściowej u 25% oraz poprawę hematologiczną u 15%. Mediana przeżycia dla pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wynosiła 15m-cy. Ponadto 11 pacjentów spośród 18 uniezależniło się transfuzji krwi.”

6.2. Inne odnalezione informacje

6.2.1. Metodyka analizy

Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w bazach medycznych. Z uwagi na ograniczenia czasowe i kadrowe, w trakcie aktualizacji przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE i the Cochrane Library (data wyszukiwania 19.12.2013 r.). Podczas wyszukiwania i późniejszej selekcji publikacji zastosowano ograniczenia umożliwiające uwzględnienie wyłącznie dowodów o najwyższym poziomie wiarygodności i mogących mieć istotny wpływ na dalszą ocenę.

Przy wyszukiwaniu badań kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: pacjenci z białaczką szpikową

Interwencja: leczenie azacytydyną

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono

Nie uwzględniano opracowań, dla których nie były dostępne abstrakty. Przy wyszukiwaniu uwzględniono ograniczenia językowe – włączano publikacje jedynie w języku polskim i angielskim.

Pomimo iż dołożono wszelkich starań, przedmiotowe opracowanie nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

Poszukiwano wyników nowych opublikowanych badań. Z uwagi na konstrukcje 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)³.

Poszukiwano publikacji dotyczących pacjentów z białaczką szpikową, w szczególności w odniesieniu do innych grup wskazań niż ujęte w CHPL (m.in. pacjentów kwalifikujących się do HSCT jak również pacjentów bezpośrednio po HSCT, pacjentów z AML i >30% blastów). Wykluczono badania związane z terapią sekwencyjną bądź porównującą leczenie AZA do komparatorów nier refundowanych w Polsce (m.in. lenalidomid, sorafenib, romiplostim). Wykluczono również badania obejmujące mniej niż 20 pacjentów. Z uwagi na znaczną liczbę odnalezionych publikacji, selekcja może być obciążona ryzykiem błędu. Poniżej przytoczono wyłącznie kluczowe informacje z odnalezionych publikacji, pełny tekst odnalezionego piśmiennictwa został załączony do nieniejszego opracowania.

6.2.1. Odnalezione badania kliniczne

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 2010⁴, Field 2012⁵). 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.)⁶.

Pacjenci po HSCT

³ Ghez D, Micol JB, Pasquier F, Auger N, Saada V, Spentchian M, Ianotto JC, Bourhis JH, Bennaceur-Griscelli A, Terré C, Castaigne S, Rigau deau S, Rousselot P, de Botton S. Clinical efficacy of second generation tyrosine kinase inhibitor and 5-azacytidine combination in chronic myelogenous leukaemia in myeloid blast crisis. Eur J Cancer. 2013 Nov;49(17):3666-70. doi: 10.1016/j.ejca.2013.07.147. Epub 2013 Aug 19

⁴ Field T, Perkins J, Huang Y, et al. 5-Azacytidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2010; 45 (2): 255-60

⁵ Field T, Perkins J, Nishori T, et al. Prospective trial of pretransplant 5-azacytidine on hematopoietic cell transplantation outcomes for myelodysplastic syndrome and CMML [abstract]. 2012 BMT Tandem Meetings; 2012. Feb 1-5; San Diego (CA)

⁶ Study of Vidaza Versus Conventional Care Regimens for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML). NCT01074047. źródło: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01074047?term=NCT01074047&rank=1>

Odnaleziono 2 badania niskiej jakości (jedno III fazy, ale bez randomizacji oraz jedno I fazy), które wykazały, że stosowanie azacytydyny może przynosić potencjalne korzyści kliniczne u pacjentów z AML (lub MDS), którzy przeszli allogeniczny HSCT.

Badanie RELAZA 2012 [12]

Badanie III fazy, typu open-label. Pacjenci >18 r.ż z CD34⁺, z AML lub MDS. Azacytydyna w prewencji nawrotu u chorych na MDS lub AML po allogenicznym HSCT była oceniana u 20 pacjentów z chorobą resztkową (analiza chimeryzmu komórek krwi CD34+ <80%). Pacjenci: MDS: n=3; wtórna AML: n=3; nowo zdiagnozowana AML: n=14. Mediana wieku wnosila 58 lat, mediana czasu po HSCT wynosiła 169 dni.

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek pacjentów z większą odpowiedzią po 4 cyklach terapii. Wtórne punkty końcowe obejmowały odsetek pacjentów z mniejszą odpowiedzią. W okresie 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia azacytydyną, potwierdzono, że pacjenci po HSCT pozostają w całkowitej remisji hematologicznej (kryterium kwalifikacji do leczenia). Pacjenci otrzymali cztery cykle azacytydyną podskórnie 75 mg/m² pc w dniach 1-7 (począwszy od dnia 29 ± 2. Ograniczona liczba cykli związana była z obawą o trwałą supresję szpiku.

Wybiki: U 16 pacjentów (80%) zaobserwowano odpowiedź na leczenie w postaci wzrostu chimeryzmu dawcy (CD34+) ≥80% (n = 10, 50%) lub stabilizacji choroby (n = 6, 30%) w postaci braku nawrotu choroby. Pacjenci ze stabilizacją choroby lub późniejszym spadkiem CD34+ chimeryzmu dawcy < 80% po początkowej odpowiedzi zakwalifikowali się do kolejnych cykli azacytydyny. Łącznie 11 pacjentów (55%) otrzymało średnio 4 (zakres 1-11) dodatkowe cykle. Ostatecznie, hematologiczny nawrót wystąpił u 13 pacjentów (65%), ale był opóźniony; mediana wyniosła 231 dni (zakres 56-558) po początkowym spadku CD34+ chimeryzmu dawcy do <80%. Zdaniem autorów badania, leczenie azacytydyną może zasadniczo zapobiegać lub opóźniać hematologiczny nawrót choroby u pacjentów z MDS lub AML i chorobą resztkową po allogenicznym HSCT.

Badanie de Lima 2010

Badanie I fazy, oceniające dawkowanie. W badaniu oceniano terapię podtrzymującą przed nawrotem MDS lub AML u pacjentów po allogenicznym HSCT z wykorzystaniem niskich dawek azacytydyny.

Do badania włączono 45 pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Mediana wieku wynosiła 60 lat, mediana liczby chorób współistniejących = 3, 67 % pacjentów nie było w remisji, 18% odrzuciło wcześniejszy przeszczep, średnia wcześniejszych chemioterapii wynosiła 2. Autorzy badali kombinacje 5 dziennych dawek azacytydyny (8, 16, 24, 32 i 40 mg/m²) w 4 schematach cykli: 1, 2, 3 lub 4. Każdy z cykli odbywał się w schematach: 5 dni od leku i 25 dni przerwy. Cykl 1 rozpoczęto w dniu +40. Średni czas obserwacji wynosił 20,5 miesięcy (7,7-39,6). Mediana zgonu 19 chorych (42%) wyniosła 30,8 miesięcy. Ogólnie 28 pacjentów (63%) zmarło lub miało nawrót choroby. Autorzy ocenili, że mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzenia wyniosła 18,2 miesiąca.

Z uwagi na konstrukcję badania, wnioskowanie odnosi się przede wszystkim do dawkowania i akceptowalnego profilu toksyczności. Autorzy wskazują, że azacytydyna podawana w dawce 32 mg/m² na dobę przez 5 dni w 4 cyklach 30-dniowych jest związana z akceptowalnym poziomem toksyczności po HSCT. Autorzy również wznioskują, że leczenie może przedłużyć EFS i OS, i że kolejne cykle mogą być związane z większą korzyścią.

Pacjenci > 65 lat

Badanie Quintás-Cardama 2012[13]⁷

Badanie I fazy⁸. 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 azacytydyną (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=0,075). Dwuletnie przeżycie bez progresji choroby wyniosło 28% vs 39%, (P=0 .843), natomiast mediana przeżycia (6.7 vs 6.5 months, P=0 .413) i była podobna w obu grupach.

Wyniki niniejszego badania pokazują, że terapia epigenetyczna (AZA/DEC) są związana z podobnym przeżyciem jak przy intensywnej chemioterapii u starszych pacjentów z nowo rozpoznaną AML.

Al-Ali HK 2012⁹

Badanie I/II fazy, Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania azacytydyny (w schemacie 5-dniowym) oceniano w wieloośrodkowym badaniu z udziałem 40 pacjentów (średnia wiek 72 lata) z ostrą białaczką szpikową (AML) niekwalifikujących się (n = 20) lub opornych na chemioterapię (n = 20). Mediana blastów szpiku wynosiła 42%. Po medianie czasu obserwacji 13 miesięcy, odpowiedź (całkowita remisja, CR / częściowa remisja, PR / poprawa hematologiczna, HI) wynosiła 50% i 10% u nowo zdiagnozowanych i nawrotowych pacjentów (p = 0,008). Mediana czasu do odpowiedzi wynosiła 2,5 miesięcy z medianą czasu trwania 5,9 miesięcy. Mediana czasu przeżycia nie została osiągnięta u pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię versus 3,8 miesięcy u 15 (38%) pacjentów ze stabilną chorobą (p < 0,045). Wysokie ryzyko cytogenetyczne wiązało się z niższym przeżyciem (p = 0,05). Niższy poziom blastów w szpiku w dzień 15 cyklu 1, niezależnie od liczby wcześniejszych terapii wiązał się z późniejszą reakcją (p = 0,01). Autorzy badania wnioskujeją, że azacytydyna jest aktywna i dobrze tolerowana u pacjentów w podeszłym wieku z nowo zdiagnozowaną AML.

6.2.1. Odnalezione badania rejestrowe

Odnaleziono również 3 badania rejestrowe, które oceniały skuteczność praktyczną stosowania azacytydyny u pacjentów z AML.

Van der Helm 2011 [14]

Duńskie badanie przeprowadzone w ramach programu „compassionate named patient programme”. W badaniu oceniano praktyczną skuteczność azacytydyny w leczeniu MDS wysokiego ryzyka, CMML i AML (20-30% blastów). Przeanalizowano wyniki leczenia kohorty 90 pacjentów (z 18 ośrodków). 31 pacjentów (34%) miało AML (>20% blastów wg WHO). Wśród pacjentów z AML, 19 miało nowo zdiagnozowaną postać choroby, a 12 nawrotową (2 pacjentów było po HSCT). Mediana wieku wszystkich pacjentów wynosiła 71 lat. Pacjenci otrzymali średnio 4 cykle (zakres 1-15) azacytydyny. Całkowity odsetek odpowiedzi (pełna / częściowe / hematologiczna poprawa) wyniósł 39% u pacjentów z AML. Czas do odpowiedzi wyniósł średnio 2 miesiące. Do końca badania zmarło 22 pacjentów z AML (71%). Autorzy badania wskazują również, że podwojenie płytek po pierwszym cyklu azacytydyny jest niezależnym czynnikiem pozwalającym oczekiwać odpowiedzi i osiągnięcia wyższego

⁷ Decytabina nie jest w Polsce refundowana, badanie przytoczono z uwagi na liczebność populacji oraz zastosowanie standardowej chemioterapii.

⁸ Obecnie trwa badanie II/III fazy <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00952588?term=NCT00952588&rank=1>

⁹ Al-Ali HK, Jaekel N, Junghans C, et al. Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: a multicenter phase I/II study. *Leuk Lymphoma* 2012 Jan; 53 (1): 110-7. Publikacja dostępna wyłącznie abstract artykułu

wskaźnika OS. Autorzy badania konkludują, że rutynowe podawanie azacytydyny może być skuteczną terapią u wskazanych grup pacjentów.

Murillo 2012[15]

Włoskie badanie przeprowadzone w ramach programu „Italian named-patient program”. Autorzy ocenili wyniki leczenia 82 pacjentów z AML. Średni wiek pacjentów wynosił 72 lat (zakres 29-87 lat), u 27 chorych (33%) stwierdzono wtórną postać AML. 35 pacjentów (43%) otrzymało azacytydynę jako leczenie pierwszego rzutu, a 47 chorych (57%) wcześniej otrzymywało 1 lub więcej linii chemioterapii.

Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 32% (26/82) i obejmował: u 12 (15%) całkowitą remisję (CRS), u 4 (5%) CR z niepełną odpowiedzią morfologii krwi (CRi) i 10 (12%) z odpowiedzią częściową (PRS). Odpowiedzi obserwowano częściej u pacjentów nieleczonych wcześniej w porównaniu z pacjentami uprzednio leczonymi. W rzeczywistości 17 z 35 nieleczonych pacjentów (48%) odpowiedziało, w tym 11 (31% odpowiedzi) zaklasyfikowanych jako CR / CRi. Wśród pacjentów poddanych wcześniejszym terapiom tylko 9 z 47 (19%) odpowiedziało, w tym 5 odpowiedzi (11%), które zostały zaklasyfikowane jako CR / Cri. Odsetek odpowiedzi był istotnie wyższy u pacjentów nieleczonych ($p = 0,006$) i tych, którzy mieli liczbę krwinek białych $< 10 \times 10^9 / l$ ($p = 0,006$). Dla pacjentów nieleczonych, którzy uzyskali odpowiedź, mediana całkowitego czasu trwania odpowiedzi wynosiła 13 miesiące, a 1 rok i 2 lata całkowitego przeżycia wyniosły 58% i 24% odpowiednio. Wnioski autorów wskazują, że azacytydyna wydaje się być skuteczną terapią u pacjentów w podeszłym wieku z nieleczoną AML oraz z poziomem białych krwinek $< 10 \times 10^9 / l$.

Pleyer 2013 [16]

Austriackie wieloośrodkowe badanie rejestrowe oceniało wyniki leczenia azacytydyną (co najmniej 1 dawka) u 155 pacjentów z AML (mediana wieku 73 lata). Włączeni pacjenci w większości nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii lub choroba postępowała pomimo konwencjonalnego leczenia. U 98 (63%) pacjentów użycie leku było off-label (>30% blastów). Azacytydyna była podawana jako kolejna linia leczenia (2-5). Mediana cykli wynosiła 4,63 (1-24). Ogólnie w grupie 155 chorych uprzednio leczonych było 60%, z chorobami współistniejącymi - 87%. 45% pacjentów było ≥ 75 lat. Wnioski autorów wskazują, że u pacjentów z AML, azacytydyna była dobrze tolerowana i skuteczna. Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR, MCR, PR, HI) wyniósł 45% w ogólnej grupie i 65% u pacjentów ocenianych wg. kryteriów IWG¹⁰. Wcześniejsze podawanie chemioterapii konwencjonalnej ($p = 0,113$), wiek $\leq / > 80$ lat ($p = 0,853$), liczba chorób współistniejących ($p = 0,476$) i liczba blastów ($p = 0,663$) nie wpłynęły na przeżycie całkowite (OS).

Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 4 miesiące. Najlepsze odpowiedzi zostały osiągnięte przed 8 cyklem u 93% pacjentów. Mediana OS wyniosła 16,3 miesiąca (95% CI 12,23–19,97) od pierwszej diagnozy i 9,8 (95% CI 8,59–10,93) miesiąca od rozpoczęcia leczenia. Mediana (średnia) odpowiedzi od pierwszej diagnozy na leczenie azacytydyną u pacjentów nieleczonych wcześniej ($n = 63$) w porównaniu do pacjentów leczonych ($n = 92$) wyniosła 0,6 (4,1) i 8,5 (14,9) miesięcy odpowiednio.

Podsumowując autorzy konkludują, że azacytydyna wydaje się być dobrze tolerowaną i skuteczną terapią u pacjentów z AML. W szczególności podkreślony został fakt, że mediana OS wyniosła 9,8 miesięcy w grupie 66% pacjentów wcześniej leczonych z poziomem blastów $> 30\%$.

¹⁰ International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia.

6.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Pełne omówienie bezpieczeństwa stosowania azacytydyny znajduje się w raportach AOTM-OT-0391 oraz AOTM-OT-431-4/2012. Poniżej przedstawione zostanie jedynie krótkie podsumowanie informacji w nich zawartych [2, 9, 10].

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

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Sudan 2006

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego włączyli retrospektywne badanie Sudan 2006 oceniające stosowanie AZA jako terapii pierwszego rzutu u pacjentów z AML (zgodnie z definicją WHO).

Populacja pacjentów w badaniu wynosiła 15 osób. Najczęściej występowały: neutropenia z gorączką, zapalenie płuc, zgon z powodu zakażenia po 3 osoby, małopłytkowość z krwawieniem, półpasiec, anoreksja, ropień okołodbytniczy, wysypka po 1 osobie. Zmniejszenie dawki wymagane było u 2 osób (ze względu na małopłytkowość i neutropenię).

Zgodnie z aktualną ChPL działania niepożądane uważane za związane z podawaniem Vidazy wystąpiły u 97% pacjentów.

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

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).

Tabela 8. Działania niepożądane przyczynowo związane z leczeniem azacytydyną (wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem).

Działania niepożądane		
Bardzo częste ($\geq 1/10$)	Częste ($\geq 1/100, < 1/10$),	Niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie płuc*, zapalenie nosogardzieli; • gorączka neutropeniczna, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość**; 	<ul style="list-style-type: none"> • posocznica neutropeniczna*, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie śluzówki nosa, opryszczka pospolita; 	<ul style="list-style-type: none"> • zespół lizy guza; • choroba śródmiąższowa płuc; • martwica w miejscu wstrzyknięcia.

<ul style="list-style-type: none"> • anoreksja; • ból i zawroty głowy; • duszność; • biegunka, wymioty, zaparcia, nudności, ból brzucha; • wybroczyny punktowe, świąd, wysypka, podskórne wylewy krwawe; • bóle stawów; • zmęczenie, gorączka, bóle klatki piersiowej, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, odczyn w miejscu podania (nieokreślony). 	<ul style="list-style-type: none"> • niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia; • hipokaliemia; • stan splątania, lęk, bezsenność; • krwotok śródczaszkowy, letarg; • krwotok oczny, krwotok spojówkowy; • nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, krwiaki; • duszność wysiłkowa, ból gardła i krtani; • krwotok żołądkowo-jelitowy, krwotok hemoroidalny, zapalenie jamy ustnej, krwawienie dziąseł, dyspepsja; • plamica, łysienie, rumień, wybroczyny plamkowe; • bóle mięśniowe, bóle mięśniowo-szkieletowe; • niewydolność nerek*, krwimocz, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy; • w miejscu podania: siniaki, krwiaki, stwardnienie, wysypka, świąd, stan zapalny, odbarwienie, guzki i krwotok; • złe samopoczucie; • zmniejszenie masy ciała. 	
---	--	--

*zgłaszano rzadko przypadki śmiertelne;

** hematologiczne działania niepożądane były zazwyczaj 3. lub 4. Stopnia.

FDA:

- 1) **styczeń 2012:** wprowadzono zmiany w opisie reakcji niepożądanych zgłoszonych po dacie dopuszczenia do obrotu leku Vidaza. Dodano: „zespół rozpadu guza, martwica w miejscu wstrzyknięcia, zespół Sweet’a (acute febrile neutrophilic dermatosis)”¹¹
- 2) **sierpień 2008**¹² - uzupełniono informacje dotyczące działań niepożądanych:
 - leczenie azacytydyną jest związane z anemią, neutropenią i trombocytopenią.
 - Vidaza® może powodować uszkodzenie płodu u kobiet w ciąży – kategoria D,
 - na podstawie badań na zwierzętach stwierdzono, iż azacytydyna powoduje wady wrodzone u zwierząt. Kobiety w wieku rozrodczym powinny być informowane o unikaniu zajścia w ciążę podczas leczenia produktem Vidaza®. W badaniach na zwierzętach leczenie samców myszy i szczurów powodowało zwiększenie utraty płodów przez pokryte samice.

MHRA:

- W **marcu 2009 r.** produkt leczniczy Vidaza® dodano do leków znajdujących się pod intensywnym nadzorem MHRA.
- Ostatni komunikat dotyczący Vidazy® z **listopada 2012** podtrzymuje umieszczenie Vidazy® na liście leków oznaczonych „czarnym trójkątem” – leków dopuszczonych do obrotu na terenie Wlk. Brytanii i będących pod intensywnym nadzorem MHRA.¹³

DrugLib.com¹⁴

¹¹ FDA, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm289980.htm> (data dostępu 14.02.2013 r.)

¹² FDA, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm123301.htm> (data dostępu 14.02.2013 r.)

¹³ MHRA, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con185134.pdf> (data dostępu 14.02.2013 r.)

- poinformowano o działaniach niepożądanych produktu leczniczego Vidaza[®], tj.: anemii, neutropenii, trombocytopenii,
- rzadko zgłaszane są przypadki: podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy, uszkodzeń nerek, kwasicy kanalików nerkowych, hipokalemii, śpiączki wątrobowej,
- najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (przy podaniu podskórnym lub dożylnym) są: nudności, anemia, trombocytopenia, wymioty, gorączka, leukopenia, biegunka, zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, zaparcia, neutropenia, podskórne wylewy krwawe”.

Pozostałe informacje

W odnalezionych badaniach klinicznych i rejestrowych nie zaobserwowano innych działań niepożądanych niż wymienione powyżej.

6.5. Badania kliniczne w toku

Przeprowadzono przegląd bazy danych ClinicalTrials.gov oraz Current Controlled Trials. Jako słowo kluczowe wykorzystano azacitidynę. Łącznie odnaleziono 15 rekordów dotyczących badań nad azacytydyną. Wszystkie dotyczyły wskazania C92.0 ostrabiałaczka szpikowa, jedno badanie dotyczyło również wskazania c92.1 przewlekła białaczka szpikowa.

Tabela 9. Zestawienie wyników z wyszukiwania w bazie clinicaltrials.gov – badania azacytydyny w białaczkach szpikowych

Numer NCT:	NCT00946647
Tytuł:	A Phase Ib/IIb, Open-label, Multi-center, Study of Oral Panobinostat Administered With 5-Azacytidine (in Adult Patients With Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML), or Acute Myeloid Leukemia (AML).
Rekrutacja:	trwa
Interwencje:	<u>Azacytydyna, panobinostat</u>
Sponsor:	Novartis Pharmaceuticals
Pacjenci:	111
Typ badania:	Interwencyjne, randomizowane
Data	Lgrudzień 2009 – maj 2014
Punkty końcowe:	Odpowiedź na leczenie, Wystąpienie ograniczającej toksyczności.
URL:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00946647?term=azacitidine+leukemia&rank=4
Numer NCT:	NCT01093573
Tytuł:	Midostaurin and Azacitidine in Treating Elderly Patients With Acute Myelogenous Leukemia
Rekrutacja:	trwa
Interwencje:	<u>Azacytydyna, midostaurin</u>
Sponsor:	Brenda Cooper, MD
Faza:	I/II
Pacjenci:	50
Typ badania:	interwencyjne
Data	Lipiec 2009 – grudzień 2013
Punkty końcowe:	Maksymalna tolerowana dawka leku, odpowiedź na leczenie
URL:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01093573?term=azacitidine+leukemia&rank=3
Numer NCT:	NCT00101179
Tytuł:	MS-275 and Azacitidine in Treating Patients With Myelodysplastic Syndromes, Chronic

¹⁴ DrugLib.com, http://www.druglib.com/druginfo/vidaza/side-effects_adverse-reactions/ (data dostępu 14.02.2013 r.)

	Myelomonocytic Leukemia, or Acute Myeloid Leukemia
Rekrutacja:	-
Interwencje:	<u>Azacytydyna, entinostat</u>
Sponsor:	National Cancer Institute (NCI)
Faza:	1
Typ badania:	interwencyjne
Data	Listopad 2004 – kwiecień 2011
Punkty końcowe:	Maksymalna tolerowana dawka MS-275 w skojarzeniu z azacytydyną
URL:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00101179?term=azacitidine+leukemia&rank=5
Numer NCT:	NCT00948064
Tytuł:	Vorinostat in Combination With Azacitidine in Patients With Newly-Diagnosed Acute Myelogenous Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndrome (MDS)
Rekrutacja:	trwa
Interwencje:	<u>Vorinostat, azacytydyna</u>
Sponsor:	M.D. Anderson Cancer Center
Faza:	2
Pacjenci:	80
Typ badania:	interwencyjne
Data	Sierpień 2009 – sierpień 2015
Punkty końcowe:	Odpowiedź na leczenie
URL:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00948064?term=azacitidine+leukemia&rank=13
Numer NCT:	NCT01016600
Tytuł:	Azacitidine and Lenalidomide for Acute Myeloid Leukemia
Rekrutacja:	trwa
Interwencje:	<u>Azacytydyna, lenalidomid</u>
Sponsor:	Washington University School of Medicine
Faza:	1/2
Pacjenci:	61
Typ badania:	interwencyjne
Data	Sierpień 2010 – grudzień 2014
Punkty końcowe:	Maksymalna tolerowana dawka, odpowiedź na leczenie
URL:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01016600?term=azacitidine+leukemia&rank=18
Numer NCT:	NCT01358734
Tytuł:	A Study Being Conducted at Multiple Locations to Compare the Safety and Effectiveness of Three Different Treatment Regimens; 1) Lenalidomide, 2) Lenalidomide + Azacitidine, or 3) Azacitidine Alone in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia in Elderly Subjects ≥ 65 Years of Age
Rekrutacja:	trwa
Interwencje:	<u>Lenalomid, azacytydyna</u>
Sponsor:	Celgene Corporation
Faza:	2
Pacjenci:	120
Typ badania:	interwencyjne

Data	Sierpień 2011- kwiecień 2018
Punkty końcowe:	przeżycie
URL:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358734?term=azacitidine+leukemia&rank=22
Numer NCT:	NCT01757535
Tytuł:	Efficacy of Oral Azacitidine Plus Best Supportive Care as Maintenance Therapy in Subjects With Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission (QUAZAR AML-001)
Rekrutacja:	trwa
Interwencje:	<u>Azacytydyna, placebo</u>
Sponsor:	Celgene Corporation
Faza:	3
Pacjenci:	460
Data	Grudzień 2012 – luty 2018
Punkty końcowe:	Przeżycie, remisja, jakość życia
URL:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757535?term=azacitidine+leukemia&rank=34
Numer NCT:	NCT01861002
Tytuł:	A Phase I Study of 5-Azacitidine in Combination With Chemotherapy for Children With Relapsed or Refractory ALL or AML
Rekrutacja:	trwa
Interwencje:	<u>Azacytydyna, fludarabina, cytarabina</u>
Sponsor:	Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium
Faza:	1
Pacjenci:	22
Typ badania:	interwencyjne
Data	Maj 2013 – sierpień 2015
Punkty końcowe:	Ocena bezpiecznej dawki preparatu
URL:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01861002?term=azacitidine+leukemia&rank=47
Numer NCT:	NCT01369368
Tytuł:	Treatment of Acute Leukemia Relapse After Allotransplantation
Rekrutacja:	trwa
Interwencje:	<u>Azacytydyna, kwas walproinowy, hydroxymocznik</u>
Sponsor:	University of Bergen
Faza:	1/2
Pacjenci:	20
Typ badania:	interwencyjne
Data	Październik 2011 – październik 2020
Punkty końcowe:	Stabilizacja choroby
URL:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01369368?term=azacitidine+leukemia&rank=75
Numer NCT:	NCT01794169

Tytuł:	Azacitidine Compared to Conventional Chemotherapy as Consolidation of Elderly Patients With AML
Rekrutacja:	Przed rozpoczęciem
Interwencje:	<u>azacytydyna</u>
Sponsor:	Karolinska University Hospital
Faza:	2
Pacjenci:	130
Typ badania:	interwencyjne
Data	Marzec 2013 – marzec 2018
Punkty końcowe:	Przeżycie wolne od choroby
URL:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01794169?term=azacitidine+leukemia&rank=74
Numer NCT:	NCT01074047
Tytuł:	Study of Vidaza Versus Conventional Care Regimens for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML)
Rekrutacja:	-
Interwencje:	<u>Azacytydyna, konwencjonalne leczenie</u>
Sponsor:	Celgene Corporation
Faza:	3
Pacjenci:	480
Typ badania:	interwencyjne
Data	Lipiec 2010 – luty 2015
Punkty końcowe:	przeżycie
URL:	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01074047
Numer NCT:	NCT00761722
Tytuł:	Safety & Pharmacokinetics Study Of Azacitidine (SC And Oral) In Subjects With MDS, CMML, AML, Lymphoma And Multiple Myeloma (RACE)
Rekrutacja:	-
Interwencje:	<u>azacytydyna</u>
Sponsor:	Celgene Corporation
Faza:	1
Pacjenci:	41
Typ badania:	interwencyjne
Data	Wrzesień 2008 – styczeń 2014
Punkty końcowe:	Ustalenie dawki doustnej w porównaniu z podaniem podskórnym
URL:	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00761722
Numer NCT:	NCT00313586
Tytuł:	Azacitidine With or Without Entinostat in Treating Patients With Myelodysplastic Syndromes, Chronic Myelomonocytic Leukemia, or Acute Myeloid Leukemia
Rekrutacja:	-
Interwencje:	<u>Azacytydyna, etinostat</u>
Sponsor:	National Cancer Institute (NCI)
Faza:	2
Pacjenci:	196
Typ badania:	interwencyjne

Data	Sierpień 2006 – wrzesień 2013
Punkty końcowe:	Odpowiedź na leczenie
URL:	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00313586
Numer NCT:	NCT01519011
Tytuł:	Study to Evaluate Pharmacokinetics, Food Effect, Safety and Efficacy of Oral Azacitidine
Rekrutacja:	-
Interwencje:	<u>azacytydyna</u>
Sponsor:	Celgene Corporation
Faza:	1
Pacjenci:	18
Typ badania:	interwencyjne
Data	Styczeń 2012 – marzec 2014
Punkty końcowe:	Ocena farmakokinetyki preparatu podawanego doustnie
URL:	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01519011
Numer NCT:	NCT01460498
Tytuł:	Azacitidine (AZA) in Minimal Residual Disease (MRD) Chronic Myeloid Leukemia (CML)
Rekrutacja:	trwa
Interwencje:	<u>azacytydyna</u>
Sponsor:	M.D. Anderson Cancer Center
Faza:	1/2
Pacjenci:	48
Typ badania:	interwencyjne
Data	Sierpień 2012 – sierpień 2017
Punkty końcowe:	Maksymalna tolerowana dawka, odpowiedź na leczenie
URL:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01460498?term=azacitidine+leukemia&rank=11

7. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 dotyczy przygotowania na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia obejmującego podanie azacytydyny we wskazaniach wg kodów ICD-10: **C92**; **C92.0**; **C92.7**. Dodatkowo, pismem z dnia 21.11.2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-57/DJ/13 Minister Zdrowia wskazał azacytydynę jako jedną z substancji czynnych dla których rekomendację należy wydać do dnia 31.12.2013 r.

Minister Zdrowia wyraził zgodę na przygotowanie raportu skróconego ograniczonego do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o dane dotyczące aktualnego stanu finansowania świadczeń w ocenianej populacji chorych. Wystąpiono również z prośbą o opinie do konsultanta krajowego w dziedzinie hematologii.

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:

C92 Grupa główna białaczek szpikowych

C92.0 – ostra białaczka szpikowa

C92.1 - Przewlekła białaczka szpikowa

C92.2 – Podostra białaczka szpikowa

C92.3 - Mięsak szpikowy

Zieleniak

Mięsak granulocytowy

C92.4 - Ostra białaczka promielocytowa

C92.5 - Ostra białaczka szpikowo-monocytowa

C92.7 - Inna białaczka szpikowa

C92.9 - Białaczka szpikowa, nie określona

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 erytoblastycznego 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.

Podstawą rozpoznania są cytologiczne i cytochemiczne badania krwi i szpiku oraz badania cytogenetyczne, molekularne i immunologiczne.”

Wg krajowego rejestru nowotworów liczebność populacji wnioskowanej dla wszystkich wskazań z grupy C92 wynosi 1060 osób. Wg ekspertów liczebność populacji wnioskowanej we wskazaniu C92.0 ostra białaczka szpikowa wynosi 30-50 osób.

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).

Oceniana technologia medyczna

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).

Zgodnie z informacjami zawartymi w Rekomendacji Prezesa AOTM nr 30/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. 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).

W Polsce azacytydyna była dotychczas finansowana w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. *Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.*, azacytydyna została objęta refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na w ramach wykazu: leki, stosowane w ramach chemioterapii.

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.

Wyniki analizy klinicznej

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 konstrukcje 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.

Odnalezione badania kliniczne

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 wnioskują, 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 azacytydyną ($n=47$) 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 wszpiku $> 30\%$ (stosowanie off-label).

Bezpieczeństwo

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 pacjentorok w grupie AZA wyniosła 26, natomiast w ramieniu CCR 50,9 dni/pacjentorok (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 okołodobny, 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 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 możliwie 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 odczyn w miejscu podania (77,1%, zazwyczaj stopnia 1-2).

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

Rekomendacje kliniczne

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).

Rekomendacje finansowe

Poprzednie raporty i rekomendacje AOTM zawierają omówienie 7 rekomendacji wydanych dla AML (Kanada, Nowa Zelandia - 2 rek., Szkocja, Australia, Francja, Wielka Brytania). Wszystkie rekomendacje są pozytywne. W wyniku ponownego wyszukiwania, nie odnaleziono innych dokumentów.

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Prezesa NFZ, refundacja azacytydyny 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 wymienionych 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.

Piśmiennictwo

1. Cieślik A. Epidemiologia białaczek w Polsce. *Studia Medyczne* 2011; 21: 53-60.
2. AOTM-OT-431-4/2012. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową. Warszawa, 18 lutego.
3. Hołowiecki J, Hołowiecka A. Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych — PALG. Ostre Białaczki Szpikowe. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok . Polska Unia Onkologii 2011.
4. A. Szczeklik, P. Gajewski. Choroby układu krwiotwórczego. W: *Choroby wewnętrzne*. Kraków 2011. s. 799-831. ISBN 978-83-7430-298-2.
5. Beers, Porter, Jones, Kaplan, Berkwitz. *Hematologia i Onkologia*. W: *The Merck Manual podrecznik diagnostyki i terapii*. Wydanie trzecie polskie. Wrocław 2008. s. 1349-1538.
6. Wąsik-Szczepanek E. Mięsak mieloidalny (MM) – występowanie, charakterystyka kliniczna. *Acta Haematologica Polonica* 2008, 39, Nr 2, str. 191–196.
7. Sandy D Kotiah. Acute Promyelocytic Leukemia. Dostępny online: <http://emedicine.medscape.com/article/1495306-overview>. Dostęp: 14.12.2013.
8. Kumar, Cotran, Ramsey. Układy krwiotwórczy i limfatyczny. W: *Robbins patologia*. Wydanie 1 polskie. Wrocław 2005. s. 455-519. ISBN 83-89581-92-2.
9. AOTM-OT-0391. Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011.
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego_Vidaza.
11. 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.
12. Platzbecker U, Wermke M, Radke J, et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia* 2012 Mar; 26 (3): 381-9.
13. Quintás-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012 Dec 6;120(24):4840-5. .
14. Van der Helm, L. H., Alhan, C., Wijermans, P. W., et. al . (2011). Platelet doubling after the first azacitidine cycle is a promising predictor for response in myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukaemias (CMML) and acute myeloid leukaemia (AML) patients in the Dutch azacitidine compassionate named patient programme. *British Journal of Haematology*, 155(5), 596-606.
15. Maurillo L, Venditti A, Spagnoli A, et. al. Azacitidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia: report of 82 patients enrolled in an Italian Compassionate Program. *Cancer*. 2012 Feb 15;118(4):1014-22. doi: 10.1002/cncr.26354. Epub 2011 Jul 14.
16. Pleyer L, Stauder R, Burgstaller S, et. al. Azacitidine in patients with WHO-defined AML - results of 155 patients from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT-Study Group. *J Hematol Oncol*. 2013 Apr 29;6(1):32. [Epub ahead of print].

Załącznik 1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vidaza

Załącznik 2. Strategie wyszukiwania publikacji

- Korespondencja z NFZ, MZ,
- Publikacje i rekomendacje
- Materiały dotyczące poprzednich rekomendacji w przedmiocie