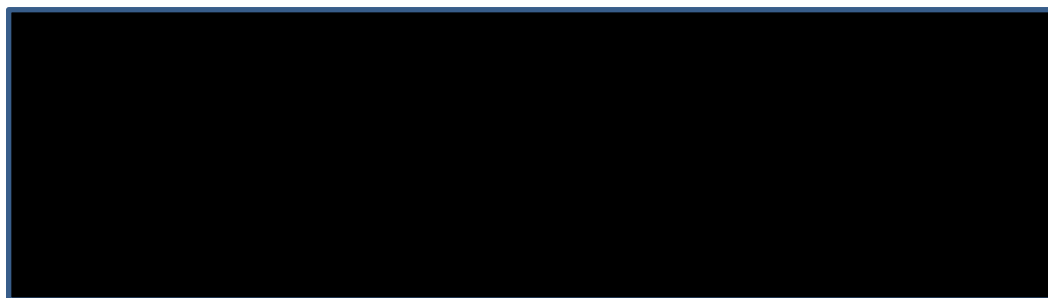


**Azacytydyna (Vidaza®) w terapii
zespołów mielodysplastycznych, ostrej
białaczki szpikowej i przewlekłej
białaczki mielomonocytovej**

Analiza efektywności kosztów



Warszawa

Marzec 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Celgene Sp. z o.o.
ul. Królowej Marysieńki 74, 02-954 Warszawa
tel.: +48 22 550 37 00, fax: +48 22 550 37 11

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

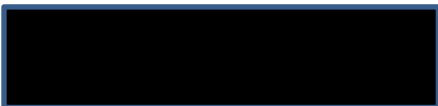
[REDACTED]



Spis treści

Spis treści	4
Skróty i akronimy	7
Streszczenie	9
1 Analiza problemu decyzyjnego	11
1.1 Wprowadzenie kliniczne	11
1.2 Analiza efektywności klinicznej	14
1.3 Cel analizy	16
1.4 Przegląd modeli ekonomicznych	16
2 Metody	20
2.1 Struktura modelu	20
2.2 Perspektywa analizy	20
2.3 Horyzont czasowy analizy	21
2.4 Analizowane efekty zdrowotne	21
2.4.1 Przeżycie całkowite	21
2.4.2 Progresja do AML	26
2.5 Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia	28
2.5.1 MDS	28
2.5.2 AML	30
2.6 Przerwanie leczenia	30
2.7 Dane kosztowe	33
2.7.1 Koszt azacytydyny	33
2.7.2 Koszt chemioterapii w niskich dawkach (LDC)	34
2.7.3 Koszt chemioterapii w standardowych dawkach (SDC)	34
2.7.4 Koszt toczenia produktów krwiopochodnych	35
2.7.5 Koszty podania leczenia	36
2.7.6 Koszty opieki ambulatoryjnej	37
2.7.7 Koszty leczenia działań niepożądanych	38
2.8 Zużycie zasobów	40
2.8.1 Leki	40

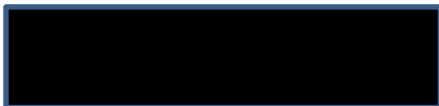
2.8.1.1	Azacytydyna	40
2.8.1.2	Chemioterapia w niskich dawkach (LDC).....	40
2.8.1.3	Standardowa chemioterapia (SDC).....	40
2.8.2	Przetoczenia elementów morfotycznych	42
2.8.3	Zdarzenia niepożądane.....	42
2.8.4	Podanie leczenia	48
2.8.5	Monitorowanie leczenia	48
2.9	Dyskontowanie	49
2.10	Analiza wrażliwości	49
2.10.1	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	49
2.10.2	Wieloczynnikowa analiza wrażliwości.....	52
2.10.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	52
2.11	Analiza progowa	54
3	Wyniki	56
3.1	Scenariusz podstawowy.....	56
3.2	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	58
3.3	Wieloczynnikowa analiza wrażliwości.....	64
3.3.1	Scenariusz maksymalny	64
3.3.2	Scenariusz minimalny	66
3.4	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	68
4	Podsumowanie i dyskusja	72
5	Wnioski	74
Aneks 1.	Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności.....	75
Aneks 2.	Selekcja badań dotyczących użyteczności	77
Aneks 3.	Przegląd użyteczności – prace włączone.....	78
Aneks 4.	Przegląd użyteczności – prace wykluczone.....	79
Aneks 5.	Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym	80
Aneks 6.	Strategia przeglądu dla badań ekonomicznych.....	81
Aneks 7.	Selekcja analiz ekonomicznych	84
Aneks 8.	Najistotniejsze wyniki analizy efektywności klinicznej	85



Spis tabel.....	89
Spis rycin	91
Piśmiennictwo	92

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>)
Ara-C	Arabinozyd cytozyny
AZA	Azacytydyna
BSC	Leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
CCR	Standardowy schemat leczenia (ang. <i>conventional care regimen</i>)
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMML	Przewlekła białaczka mielomonocytowa (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FAB	Francusko-amerykańsko-brytyjska klasyfikacja MDS (ang. <i>French-American-British</i>)
HCT	Transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HLA	Układ zgodności tkankowej (ang. <i>Human Leucocyte Antigen system</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HSCT	Przeszczep komórek macierzystych
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IPSS	Międzynarodowy Punktowy Systemem Rokowniczy (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
i.v.	Podanie dożylnie
KKCz	Koncentrat krwinek czerwonych
KKP	Koncentrat krwinek płytkowych
LDC	Chemioterapia w niskich dawkach (ang. <i>low dose chemotherapy</i>)
SDC	Chemioterapia w standardowych dawkach (ang. <i>standard dose chemotherapy</i>)
MDS	Zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence



NNH	Liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
p	Istotność statystyczna
RA	Niedokrwistość oporna na leczenie
RAEB	Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów
RAEBt	Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji blastycznej
RARS	Niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów
RCMD	Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	Względne ryzyko (ang. <i>relative risk</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Streszczenie

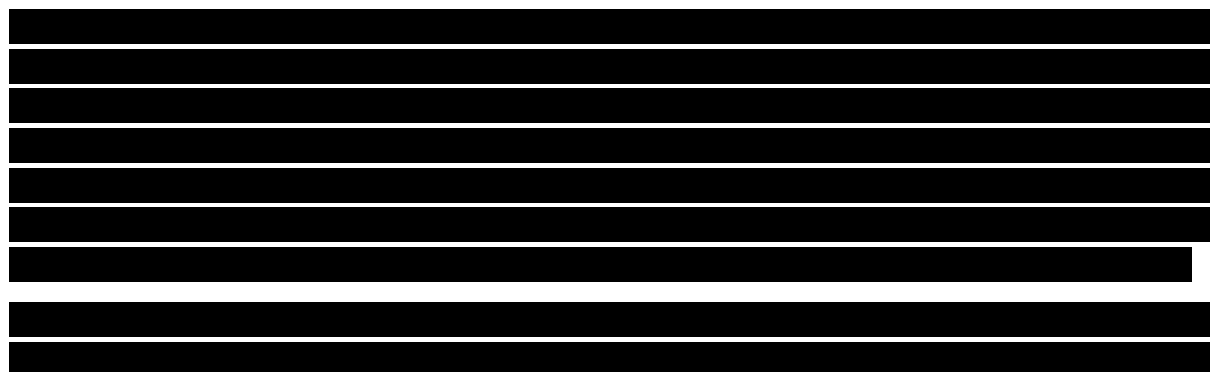
Cel pracy

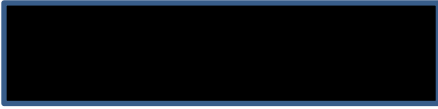
Celem pracy jest oszacowanie efektywności kosztów zastosowania azacytydyny (Vidaza®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki mielomonocytovej i ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Efektywność kosztów szacowano na tle standardowego schematu leczenia (CCR), tj. chemioterapii w niskich (LDC) lub standardowych (SDC) dawkach oraz leczenia podtrzymującego (BSC).

Metody

Wykonano adaptację dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu analizy ekonomicznej. W analizie wykorzystano Model Markowa, który składa się z dwóch stanów zdrowia – MDS i AML, oraz jednego stanu pochłaniającego (zgon). Pacjenci w stanie MDS otrzymują leczenie – azacytydynę, chemioterapię w niskich (LDC) lub standardowych (SDC) dawkach, podczas gdy pacjenci w stanie AML otrzymują jedynie leczenie podtrzymujące (BSC). Ze względu na brak współpłacenia, efektywność kosztów oceniono w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej uwzględniając perspektywę płatnika publicznego (NFZ). W analizie przyjęto dożywotni horyzont analizy. Zużycie zasobów i efekty zdrowotne modelowano w oparciu o dane z badania AZA-001 oraz opinie ekspertów klinicznych. Wartości użyteczności stanów szacowano w oparciu o dostępne piśmiennictwo oraz badanie CALGB 9221. Analizowano koszty leków: azacytydyny, chemioterapii (LDC i SDC), koszty podania leczenia, koszty leczenia podtrzymującego (BSC), a także koszty leczenia działań niepożądanych, toczenia produktów krwiopochodnych oraz koszty opieki ambulatoryjnej. Koszty jednostkowe identyfikowano w oparciu o dane MZ i NFZ. Koszty i efekty zdrowotne podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTM (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów). Efektywność kosztów oceniano w całej zdefiniowanej populacji, oraz w subpopulacjach predefiniowanych w badaniu klinicznym: AZA (LDC), AZA (SDC), AZA (BSC). Przeprowadzono jednoczynnikową i wieloczynnikową analizę wrażliwości, jak również probabilistyczną analizę wrażliwości. Analizę wykonano z użyciem oprogramowania Microsoft Excel 2010.

Wyniki

The content of this section is completely redacted with black bars.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

Analiza wykazała, że w populacji pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, przewlekłą białaczką mielomonocytową z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej lub ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, terapia azacytydyną jest terapią efektywną kosztowo w porównaniu do standardowego postępowania obejmującego chemioterapię niskimi dawkami, chemioterapię standardowymi dawkami i leczenie podtrzymujące. Efektywność kosztów jest szczególnie zaznaczona dla porównania z chemioterapią standardowymi dawkami lub chemioterapią niskimi dawkami.

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Wprowadzenie kliniczne

Zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS), klasyfikowane wg ICD-10 jako D46, stanowią zróżnicowaną grupę zaburzeń hematologicznych, w których szpik kostny funkcjonuje w sposób nieprawidłowy i produkowana jest niewystarczająca liczba dojrzałych komórek krwi. Zarówno czerwone krwinki, białe krwinki, jak i płytki krwi mogą być objęte MDS, co może skutkować zagrażającą życiu chorobą, niedokrwistością i zwiększonym ryzykiem krwawienia oraz infekcji. MDS ma wpływ na jakość życia pacjentów ze względu na wyniszczające objawy, takie jak zmęczenie i duszność, schematy leczenia obejmujące hospitalizacje związane z wlewami dożylnymi leków i transfuzjami krwi, oraz powikłania, takie jak ciężkie infekcje.¹


MDS są związane ze zwiększonym ryzykiem transformacji do ostrej białaczki szpikowej (AML). AML jest postępującą formą MDS, charakteryzującą się szybko rosnącym rakiem krwi i szpiku kostnego. U około 30% pacjentów z MDS rozwinię się AML.¹

Przyczyny powstawania zespołu mielodysplastycznego nie są do końca poznane. Postuluje się udział szeregu czynników ryzyka, które mogą zwiększać prawdopodobieństwo zachorowania na MDS.³

Przebieg MDS jest zależny od typu choroby. Wczesne postaci, tj. RA, RARS, RCMD mogą na początku przebiegać bezobjawowo. U większości chorych pojawiają się objawy niedokrwistości. Nasilona niedokrwistość prowadzi do niewydolności serca oraz niedotlenienia ogólnego układu nerwowego i innych narządów. Niezbędne częste przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych prowadzą do nadmiernej ilości żelaza w organizmie. U niektórych chorych pojawia się skaza krwotoczna małopłytkowa i zakażenia wskutek neutropenii. Chorzy na wczesne postaci MDS często umierają z powodu ciężkich zakażeń lub krwawień.³

W przypadku zaawansowanych postaci MDS niedokrwistość występuje bardzo często, zazwyczaj jest bardziej nasilona, częściej pojawia się współistniejąca małopłytkowość z objawami skazy krwotocznej oraz neutropenia. Częściej i w krótszym czasie, wynoszącym około kilku miesięcy, dochodzi do transformacji w ostrą białaczkę. Ostra białaczka rozwijająca się wtórnie do MDS jest trudniejsza do wyleczenia niż AML powstała de novo.³

Rokowanie w MDS nie jest dobre, a większość pacjentów doświadczy progresji choroby w ciągu kilku miesięcy do opornej ostrej białaczki szpikowej. Mediana przeżycia wynosi od kilku lat do kilku miesięcy, w zależności od typu choroby. Przeszczep komórek macierzystych może być skuteczny – przeżycie wynosi 50% na 3 lata, chociaż starsi pacjenci mają gorsze rokowanie.²



Roczna zapadalność na zespoły mielodysplastyczne w Europie wynosi 2,1-12,6/100 000 osób, natomiast wśród osób powyżej 70. roku życia – 15-50/100 000 osób. Mediana wieku w momencie zachorowania wynosi 60-75 lat. Choroba występuje około dwukrotnie częściej u mężczyzn.³ Występowanie MDS w krajach Europy waha się w zakresie 13,0-20,9/100 000 mieszkańców, przy czym występowanie MDS o pośrednim-2 lub wysokim ryzyku wg IPSS mieści się między 2,7-8,3/100 000. Osoby z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem wg IPSS stanowią 20-40% wszystkich pacjentów z MDS.

Według danych z publikacji Edlin i wsp., szacuje się, że wyższe podgrupy ryzyka MDS (średniego-2 i wysokiego ryzyka) stanowią odpowiednio około 22% i 7% w populacji MDS.¹

Jedyną metodą zapewniającą wyleczenie w przypadku MDS jest alogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych.³

Alternatywne metody terapii, w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu szpiku to:

- chemioterapia:
 - chemioterapia intensywna skojarzona
 - stosuje się schematy chemioterapii indukcyjnej podawanej w ostrej białaczce szpikowej: arabinozyd cytozyny (Ara-C) 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie i.v. przez 7 dni z daunorubicyną 45-60 mg/m² przez 3 dni. U chorych > 60. r.ż. stosuje się mniejsze dawki daunorubicyny (45 mg/m² przez 2 dni) i Ara-C przez 5 dni lub inne schematy chemioterapii stosowane w leczeniu AML u osób starszych;³
 - chemioterapia małymi dawkami Ara-C
 - zalecana w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do intensywnej chemioterapii skojarzonej;³
- leczenie wspomagające:
 - leczenie niedokrwistości;
 - erytropoetyna;
 - leczenie neutropenii i zakażenia;
 - leczenie małopłytkowości;
 - leki chelatujące żelazo, np. deferoksamina;
- inhibitory metylacji DNA (5-azacytydina, decytabina):
 - leki z tej grupy zmniejszają aktywność metylotransferazy DNA, powodują indukcję ponownej ekspresji kluczowych genów supresorowych guza i prawdopodobnie mają działanie cytostatyczne; dobre wyniki uzyskano w przypadku stosowania 5-azacytydyny. Lek ten jest polecany chorym z pośrednim-2 lub dużym ryzykiem według klasyfikacji IPSS, którzy nie zakwalifikowali się do alo-HCT; lek ten wydłuża życie (również

w przypadku chorych ze zmianami cytogenetycznymi chromosomu 7), wydłuża czas do progresji do AML, u 45% pacjentów powoduje uniezależnienie od przetoczeń KKCz i/lub KKP; całkowitą remisję uzyskuje 9-17% chorych na MDS.³

Przewlekła białaczka mielomonocytoza (ang. *chronic myelomonocytic leukemia*, CMML) stanowi klonalną chorobę układu krwiotwórczego, która charakteryzuje się przewlekłą monocytozą we krwi obwodowej, nieobecnością chromosomu Ph i zmutowanego genu BCR/ABL oraz blastozą szpiku $\leq 20\%$.⁴


Etiologia i patogenezę przewlekłej białaczki mielomonocytozowej nie zostały dotychczas poznane.⁴

Przebieg naturalny choroby jest zależny od jej stopnia zaawansowania (CMML-1 lub -2). Ryzyko progresji do ostrej białaczki szpikowej (AML) wynosi około 15-30%. Czas przeżycia chorych mieści się średnio w zakresie 1-100 miesięcy, a mediana czasu przeżycia wynosi od 20 do 40 miesięcy.⁴ Chemioterapia rzadko jest w stanie doprowadzić do całkowitej remisji choroby. Średni czas przeżycia jest dłuższy w postaci mielodysplastycznej (16-31 miesięcy), niż w mieloproliferacyjnej (11-17 miesięcy).⁴

CMML jest chorobą występującą rzadko. Roczna zapadalność wynosi około 0,5/100 000 osób. Średni wiek w momencie postawienia diagnozy wynosi 75 lat. Mężczyźni zapadają na tę chorobę dwa razy częściej niż kobiety.⁴

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych można rozważyć w przypadku młodych chorych, którzy mają dawcę zgodnego w układzie HLA. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu, można rozważyć następujące rodzaje terapii:

- leczenie substytucyjne
 - przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych i płytkowych; stosowane zazwyczaj u chorych powyżej 60. roku życia;
- chemioterapia
 - leczenie cytoredukcyjne – najczęściej hydroksymocznikiem (15-20 mg/kg/d) lub 6-merkaptopuryną (50-200 mg/d) może pogłębić niedokrwistość i małopłytkowość, ale wydłuża czas przeżycia. Mniej skuteczny jest etopozyd; we wszystkich przypadkach z pęknięciem chromosomu 5 w miejscu q33 i z powstaniem genów fuzyjnych o właściwościach kinaz tyrozynowych bardzo skuteczny jest imatynib 400 mg/d; dość dobre wyniki, szczególnie u chorych z grupy dużego ryzyka, uzyskuje się stosując inhibitory topoizomerazy I (np. topotekan) w monoterapii albo w połączeniu z cytostatykiem (arabinozydem cytozyny lub daunorubicyną); obiecujące są efekty prób leczenia takimi lekami jak decytabina, 5-azacytydyna, tipifarnib i lonafarnib.⁴



Ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*, AML) to nowotwór złośliwy układu białokrwinkowego. Jest to heterogenna grupa schorzeń, które charakteryzują się obecnością klonu stransformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Komórki te są dominujące w szpiku oraz we krwi i tworzą nacieki w obrębie różnych narządów.⁵

Etiologia AML pozostaje nieznana. Zidentyfikowano natomiast środowiskowe czynniki ryzyka rozwoju schorzenia, takie jak:

- narażenie na promieniowanie jonizujące;
- narażenie na benzen;
- wcześniejsza chemioterapia.

Przebieg kliniczny jest ciężki. W przypadku niezastosowania odpowiedniego leczenia, ostre białaczki w ciągu kilku tygodni prowadzą do zgonu z powodu powikłań choroby, głównie infekcyjnych oraz krwotocznych.⁵

AML u dzieci stanowi tylko 15% ostrych białaczek, podczas gdy u dorosłych ~80%. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~65 lat. U dorosłych w wieku 30-35 lat zapadalność roczna wynosi około 1/100 000, po 65. roku życia jest dziesięciokrotnie wyższa i wynosi około 10/100 000.⁵

Dobór programu leczenia zależy od stanu biologicznego i stopnia ryzyka. U pacjentów do 60. roku życia stosuje się programy zmierzające do wyleczenia. Są one stopniowo dostosowywane do stopnia ryzyka, przy czym aktualnie od początku odmienny jest program leczenia białaczki promielocytowej z t(15:17). W pozostałych postaciach stosuje się ujednoczone programy indukujące remisję i konsolidujące, ale całe postępowanie uwzględnia stopień ryzyka oraz podatność na terapię.

1.2 Analiza efektywności klinicznej

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych randomizowanych oceniano przy pomocy skali Jadad. Dane ekstrahowano do skonstruowanego wcześniej formularza. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.1.6.

Do dnia 17.01.2013 r. zidentyfikowano 1 pracę opisującą 1 kontrolowane badanie kliniczne. Badanie Fenaux 2009 było randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym III fazy. Badanie przeprowadzono w 79 ośrodkach w 15 krajach. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymujących azacytydynę (75 mg/m² na dobę

przez 7 dni co 28 dni) lub tzw. terapię standardową, tj. najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC), niskie dawki cytarabiny (LDC) lub intensywną chemioterapię (SDC). Dobór terapii (BSC, LDC i SDC) determinowała preselekcja pacjentów przeprowadzona przez badaczy przed randomizacją).

Analiza skuteczności wykazała, że stosowanie azacytydyny istotnie statystycznie wydłużało medianę całkowitego czasu przeżycia pacjentów z MDS, AML i CMML. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 24,5 miesiąca (IQR: 9,9 – nie osiągnięto) w grupie otrzymujących azacytydynę w porównaniu z 15 miesiącami (IQR: 5,6–24,1) w grupie otrzymującej standardową terapię (BSC, LDC lub SDC). Różnica wynosiła 9,4 miesiąca ($p=0,0001$), $HR=0,58$ (95% CI: 0,43; 0,77).

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu do transformacji choroby w ostrą białaczkę szpikową: 17,8 miesiąca w grupie azacytydyny w porównaniu z 11,5 miesiąca w grupie otrzymującej standardową terapię ($HR=0,50$ [95% CI: 0,35; 0,70]; $p<0,0001$).

Szansa uzyskania całkowitej remisji była istotnie statystycznie wyższa dla pacjentów otrzymujących azacytydynę w porównaniu do grupy otrzymującej leczenie standardowe (BSC, LDC lub SDC) – $RR=2,14$ (95% CI: 1,18; 3,90), $NNT=11,19$ (95% CI: 6,4; 45,5), $p=0,0127$. Również szansa uzyskania częściowej remisji była istotnie statystycznie wyższa dla pacjentów otrzymujących azacytydynę w porównaniu do grupy otrzymującej leczenie standardowe (BSC, LDC, SDC) – $RR=3,00$ (95% CI: 1,31; 6,88), $NNT=12,79$ (95% CI: 7,5; 43,1), $p=0,0095$. Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami w odsetku pacjentów, którzy uzyskali stabilizację choroby. Jakakolwiek poprawę hematologiczną uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie otrzymujących azacytydynę w porównaniu do grupy otrzymujących standardowe leczenie (BSC, LDC, SDC) – $RR=1,72$ (95% CI: 1,30; 2,26), $NNT=4,88$ (95% CI: 3,3; 9,4), $p=0,0001$.

Azacytydyna istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu ogółem w porównaniu do grupy leczenia standardowego oraz w porównaniu do grupy najlepszego leczenia podtrzymującego: odpowiednio $RR=0,73$ (95% CI: 0,60; 0,88), $NNH=5,77$ (95% CI: 3,6; 14,0), $p=0,0012$ i $RR=0,72$ (95% CI: 0,56; 0,92), $NNH=5,70$ (95% CI: 3,3; 21,5), $p=0,0095$. Różnica w liczbie zgonów pomiędzy grupą azacytydyny a grupą chemioterapii w niskich dawkach oraz chemioterapii standardowej nie była istotna statystycznie.

Standardowe postępowanie miało lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do leczenia azacytydyną w przypadku hematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 wg NCT-CTC dla neutropenii oraz zwiększenia stopnia neutropenii z 0-2 do 3-4. Niemniej jednak należy podkreślić, że azacytydyna w porównaniu z chemioterapią nie różniła się istotnie w zakresie występowania działań niepożądanych.⁶ Zestawienie najistotniejszych wyników analizy efektywności klinicznej przedstawiono w aneksie 8.

1.3 Cel analizy

Celem pracy jest oszacowanie efektywności kosztów zastosowania azacytydyny (Vidaza®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki mielomonocytovej i ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Efektywność kosztów oceniono w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej uwzględniając perspektywę płatnika publicznego (NFZ).

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<p>Dorośli pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z:</p> <ul style="list-style-type: none">• zespołami mielodysplastycznymi (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>, IPSS)• przewlekłą białaczką mielomonocytovej (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia</i>, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,• ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none">• Vidaza (azacytydyna) 75 mg/m² powierzchni ciała, podawane jako wstrzyknięcie podskórne, codziennie przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia).
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• Leczenie podtrzymujące (BSC)• Chemioterapia w niskich dawkach (LDC)• Chemioterapia w standardowych dawkach (SDC)
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• Koszty uwzględniając perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólną perspektywę płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjentów).• Konsekwencje szacowane jako dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (QALY).• Analiza efektywności kosztów (ICER/QALY).

1.4 Przegląd modeli ekonomicznych

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których oceniano koszty i efekty zdrowotne stosowania azacytydyny w populacji pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, ostrą białaczką szpikową i przewlekłą białaczką mielomonocytovej w porównaniu z leczeniem podtrzymującym, chemioterapią w niskich dawkach lub chemioterapią w standardowych dawkach. Strategię przeglądu dla baz Medline, Embase oraz The Cochrane Library przedstawiono w aneksie 6. W aneksie 7 przedstawiono wyniki selekcji prac (diagram QUORUM).

Zidentyfikowano 7 prac (3 pełne publikacje i 4 abstrakty konferencyjne) spełniających kryteria wyszukiwania. Wyniki oszacowań przedstawionych w tych pracach opisano w tabeli 2.

W publikacji Edlin 2010 oraz w abstrakcie konferencyjnym Brereton 2010 w scenariuszu podstawowym ICER/QALY dla azacytydyny w porównaniu z najlepszym leczeniem podtrzymującym, chemioterapią w niskich dawkach i chemioterapią w dawkach standardowych wynosił odpowiednio 47 432 GBP, 40 754 GBP i 37 105 GBP.

W abstrakcie konferencyjnym Zou 2011 oszacowano koszty leczenia pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka w Kanadzie. W scenariuszu podstawowym koszt inkrementalny/QALY leczenia azacytydyną w porównaniu ze standardowym schematem leczenia wynosił 78 963 USD. Koszt inkrementalny/QALY leczenia azacytydyną w porównaniu z najlepszym leczeniem podtrzymującym, chemioterapią w niskich dawkach + BSC i chemioterapią w dawkach standardowych + BSC wynosił odpowiednio 84 395 USD, 88 786 USD i 28 501 USD.

W badaniu Gidwani 2012 i w abstrakcie konferencyjnym Miller 2010 porównywano koszty leczenia azacytydyną i decytabiną. W porównaniu do decytabiny, azacytydyna wykazała się lepszym przeżyciem (1,512 LYG vs 1,292 LYG) i większym zyskiem QALY (1,041 vs 0,870). Całkowity koszt 2-letniego leczenia azacytydyną w przeliczeniu na jednego pacjenta był mniejszy niż w przypadku decytabiny (150 322 USD vs 166 212 USD).

W abstrakcie konferencyjnym Miller 2009 oszacowano, że roczny i 3-letni koszt leczenia jednego pacjenta z MSD był mniejszy dla azacytydyny niż dla decytabiny (odpowiednio 29 921 USD vs 43 208 USD i 101 052 USD vs 106 806 USD). W scenariuszu rocznym zysk QALY wynosił 0,0526, a w scenariuszu 3-letnim – 0,2707 QALY.

W publikacji Wang 2012 szacowano koszty leczenia azacytydyną i decytabiną w populacji pacjentów z MDS. Grupę kontrolną stanowili pacjenci bez MDS. Koszt pojedynczego kursu leczenia azacytydyną oszacowano na 4 611 USD, a koszt rocznej terapii w przeliczeniu na pacjenta – 55 332 USD. W przypadku decytabiny koszt pojedynczego kursu leczenia i koszt rocznej terapii w przeliczeniu na pacjenta wynosiły odpowiednio 6 180 USD i 74 160 USD.



Tabela 2. Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych.

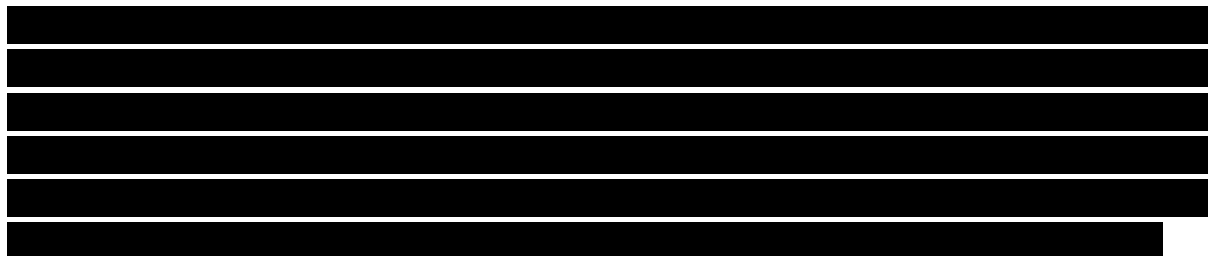
Publikacja	Populacja	Interwencja	Komparator	Wyniki
Miller J.D. Fenaux P. Beach C.L. Gidwani R. Khan Z.M. Comparative cost-effectiveness of azacitidine versus decitabine for the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS). Blood (2009) 114:22. – abstrakt konferencyjny	Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi	Azacytydyna	Decytabina	Roczny i 3-letni koszt leczenia jednego pacjenta był mniejszy dla azacytydyny niż dla decytabiny (odpowiednio 29 921 USD vs 43 208 USD i 101 052 USD vs 106 806 USD). W scenariuszu rocznym zysk QALY wynosił 0,0526, a w scenariuszu 3-letnim – 0,2707 QALY.
Edlin R, Connock M, Tubeuf S, Round J, Fry-Smith A, Hyde C, Greenheld W. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. Health Technol Assess. 2010 May;14 Suppl 1:69-74.	Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi	Azacytydyna	CCR, w tym BSC, LDC/BSC i SDC/BSC	W scenariuszu podstawowym ICER/QALY dla azacytydyny vs BSC, LDC i SDC wynosił odpowiednio 47 432 GBP, 40 754 GBP i 37 105 GBP.
Miller J.D. Fenaux P. Beach C.L. Gidwani R. Khan Z.M. Clinical-economic evaluation of azacitidine versus decitabine for treating patients with myelodysplastic syndromes (MDS). Value in Health (2010) 13:3 (A211). – abstrakt konferencyjny	Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi	Azacytydyna	Decytabina	Całkowity koszt leczenia azacytydyną w przeliczeniu na jednego pacjenta był mniejszy niż w przypadku decytabiny (150 322 USD vs 166 212 USD). Zysk QALY wynosił 0,171.
Brereton N. Murthy A. Akehurst R. Costeffectiveness of azacitidine for the treatment of IPSS Int-2 or high-risk myelodysplastic syndromes in the UK. Haematologica (2010) 95 SUPPL. 2 (131). – abstrakt konferencyjny	Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku wg IPSS	Azacytydyna	CCR, w tym BSC, LDC/BSC i SDC/BSC	ICER/QALY dla azacytydyny vs BSC, LDC i SDC wynosił odpowiednio 47 432 GBP, 40 754 GBP i 37 105 GBP. Biorąc pod uwagę słabą prognozę dla pacjentów pośredniego i wysokiego ryzyka, przy zastosowaniu metodologii NICE uzyskano zmniejszenie ICER/QALY odpowiednio do 33 880 GBP, 29 110 GBP i 26 504 GBP.
Zou D. Risebrough N. Buckstein R. Kim T. Levy A. Cost-effectiveness in Canada of azacitidine for the treatment of higher risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Leukemia Research (2011) 35 SUPPL. 1 (S108). – abstrakt konferencyjny	Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka	Azacytydyna	CCR, w tym BSC, LDC/BSC i SDC/BSC	W scenariuszu podstawowym koszt inkrementalny/QALY leczenia azacytydyną vs CCR wynosił 78 963 USD (95% CI: 63 432; 98 999). Koszt inkrementalny/QALY leczenia azacytydyną vs BSC, LDC + BSC i SDC + BSC wynosił odpowiednio 84 395 USD, 88 786 USD i 28 501 USD.

Publikacja	Populacja	Interwencja	Komparator	Wyniki
Gidwani R, Khan ZM, Fenaux P, Beach CL, Pashos CL. A cost-effectiveness analysis of using azacitidine vs. decitabine in treating patients with myelodysplastic syndromes. <i>J Med Econ.</i> 2012;15(1):145-54.	Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi	Azacytydyna	Decytabina	W porównaniu do decytabiny azacytydyna wykazała się: lepszym przeżyciem (1,512 LYG vs 1,292 LYG), większym zyskiem QALY (1,041 vs 0,870). Całkowity koszt 2-letniego leczenia azacytydyną w przeliczeniu na jednego pacjenta był mniejszy niż w przypadku decytabiny (150 322 USD vs 166 212 USD).
Wang R, Gross CP, Frick K, Xu X, Long J, Raza A, Galili N, Zikria J, Guan Y, Ma X. The impact of hypomethylating agents on the cost of care and survival of elderly patients with myelodysplastic syndromes. <i>Leuk Res.</i> 2012 Nov;36(11):1370-5.	Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi	Azacytydyna lub decytabina	Brak leczenia (grupa kontrolna bez MDS)	Koszt pojedynczego kursu leczenia azacytydyną oszacowano na 4 611 USD, a koszt rocznej terapii w przeliczeniu na pacjenta – 55 332 USD.

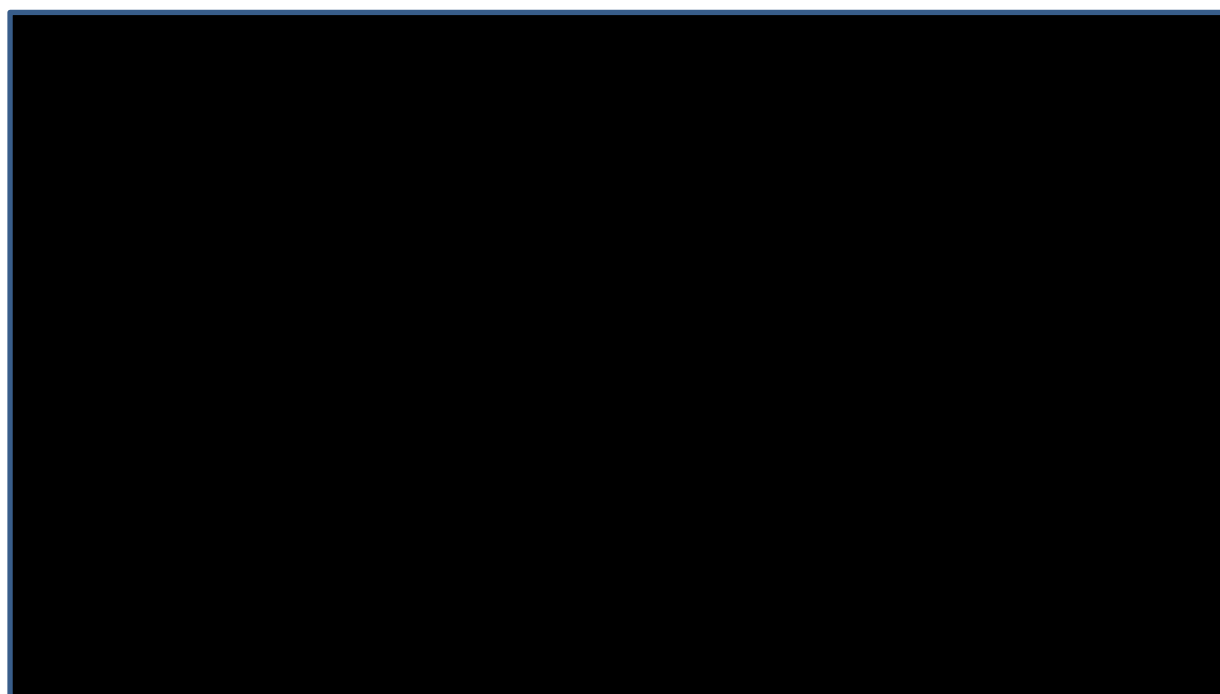
LYG – zyskane lata życia (ang. *life-years gained*); QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość. CCR – standardowy schemat leczenia; BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące; LDC – chemioterapia w niskich dawkach; SDC – chemioterapia w dawkach standardowych.

2 Metody

2.1 Struktura modelu



Rysunek 1. Schemat modelu.



2.2 Perspektywa analizy

Analizę efektywności kosztów planowano przeprowadzić w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Ponieważ w modelu nie identyfikowano danych kosztowych po stronie pacjenta (całość leczenia w pełni refundowana), niniejsza analiza ogranicza się w praktyce do perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

2.3 Horyzont czasowy analizy

[Redacted text block]

2.4 Analizowane efekty zdrowotne

2.4.1 Przeżycie całkowite

[Redacted text block]

$$AIC = 2k - 2 \ln(L)$$

[Redacted text block]

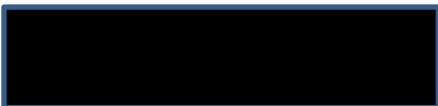


Tabela 3. Wartości AIC dla poszczególnych krzywych przeżycia.

Funkcja rozkładu	AIC dla poszczególnych podgrup					
	Azacytydyna (BSC)	Azacytydyna (LDC)	Azacytydyna (SDC)	BSC	LDC	SDC
Wykładnicza	████	████	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	████	████
Log-normal	████	████	████	████	████	████
Log-logistic	████	████	████	████	████	████



Rysunek 3. Krzywa przeżycia Kaplan–Meier pacjentów z rejestru Düsseldorf.



[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

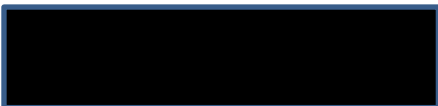


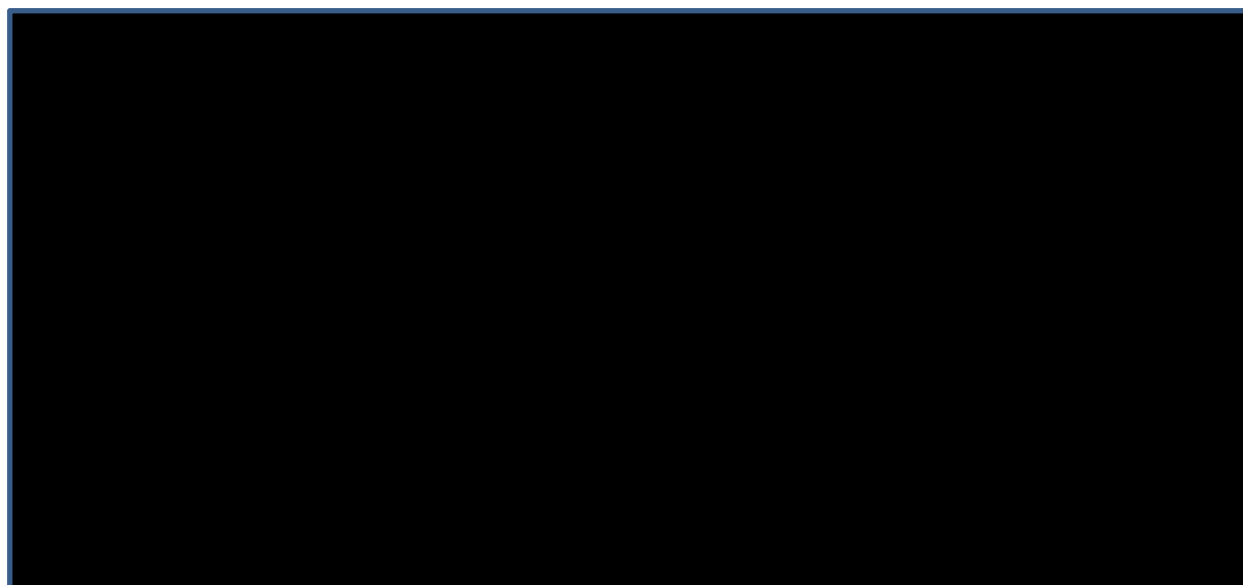
Tabela 5. Mediany przeżycia modelowane (log-normal) i obserwowane w badaniu.

Preselekcja	Leczenie	Mediana przeżycia (m-ce) – dane z badania klinicznego	Mediana przeżycia (m-ce) – dane modelowane
BSC	Azacytydyna	████	████
	BSC	████	████
	Różnica	████	████
LDC	Azacytydyna	████	████
	BSC	████	████
	Różnica	████	████
SDC	Azacytydyna	████	████
	BSC	████	████
	Różnica	████	████

2.4.2 Progresja do AML



Rysunek 4. Wykres Kaplan–Meier dla czasu do progresji do AML dla pacjentów otrzymujących SDC.

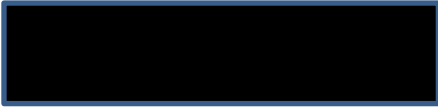


[Redacted content]

Tabela 6. Czas do progresji w AML i czas przeżycia w AML.

Leczenie/populacja	Czas (5-tygodniowe cykle) w stanie AML	Czas do progresji (5-tygodniowe cykle)
Populacja preselekcjonowana do BSC		
Azacytydyna	■	■
BSC	■	■
■		
Azacytydyna	■	■
LDC	■	■
■		
Azacytydyna	■	■
SDC	■	■

[Redacted content]



[Redacted text block]

2.5 Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia

2.5.1 MDS

[Redacted text block]

Tabela 7. Wartości użyteczności EQ-5D z badania CALGB 9221.

Leczenie	EQ-5D (SD)			
	Dzień 0	Dzień 50	Dzień 106	Dzień 182
Azacytydyna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BSC	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 8. Wyjściowe wartości użyteczności (EQ-5D) dla pacjentów z wysokim i niewysokim ryzykiem w badaniu CALGB 9221.

Podgrupa pacjentów	Liczba pacjentów	Odsetek populacji badania CALGB 9221	EQ-5D
Włączając pacjentów z RAEB			
Wysokie ryzyko	■	■	■
Niewysokie ryzyko	■	■	■
■			
Wysokie ryzyko	■	■	■
Niewysokie ryzyko	■	■	■

■

■

■

■

■

■

■

■

Tabela 9. Korekcja wartości użyteczności związana z różną wyjściową charakterystyką pacjentów z badania AZA-001 i CALGB 9221.

Scenariusz	Leczenie	Wartości użyteczności			
		0 doba	50 doba	106 doba	182 doba
Wartości użyteczności przed korekcją	Azacytydyna	■	■	■	■
	BSC	■	■	■	■
Wartości użyteczności po korekcji	Azacytydyna	■	■	■	■
	BSC	■	■	■	■
Różnica	Azacytydyna	■	■	■	■
	BSC	■	■	■	■

■

■

■

■

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 10. Wartości użyteczności dla pacjentów otrzymujących LDC lub SDC.

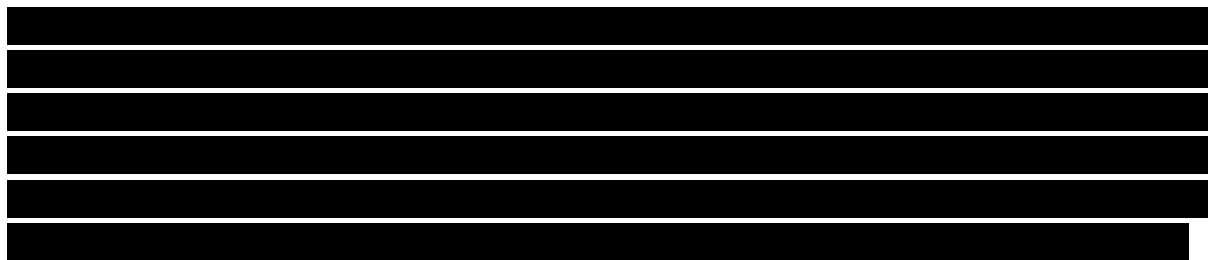
Terapia	Wartość użyteczności [średnia (SD)]						
	Doba 0	Doba 14	Doba 42	Doba 70	Doba 98	Doba 182	Doba 365
LDC	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SDC	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.5.2 AML

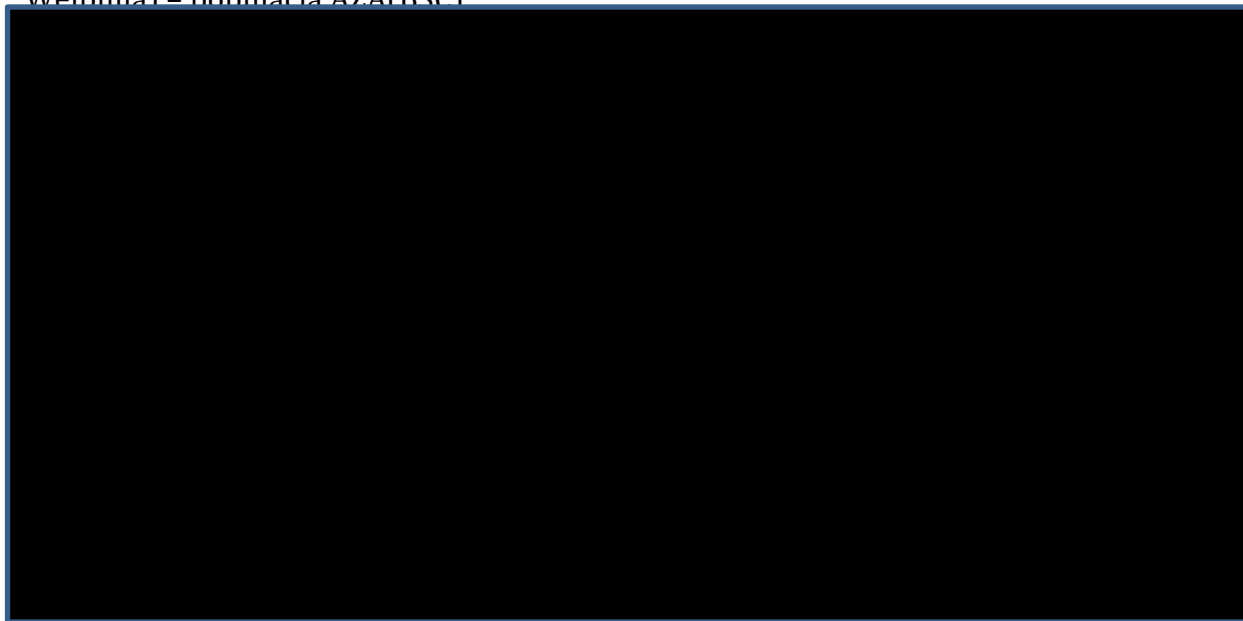
[Redacted]

2.6 Przerwanie leczenia

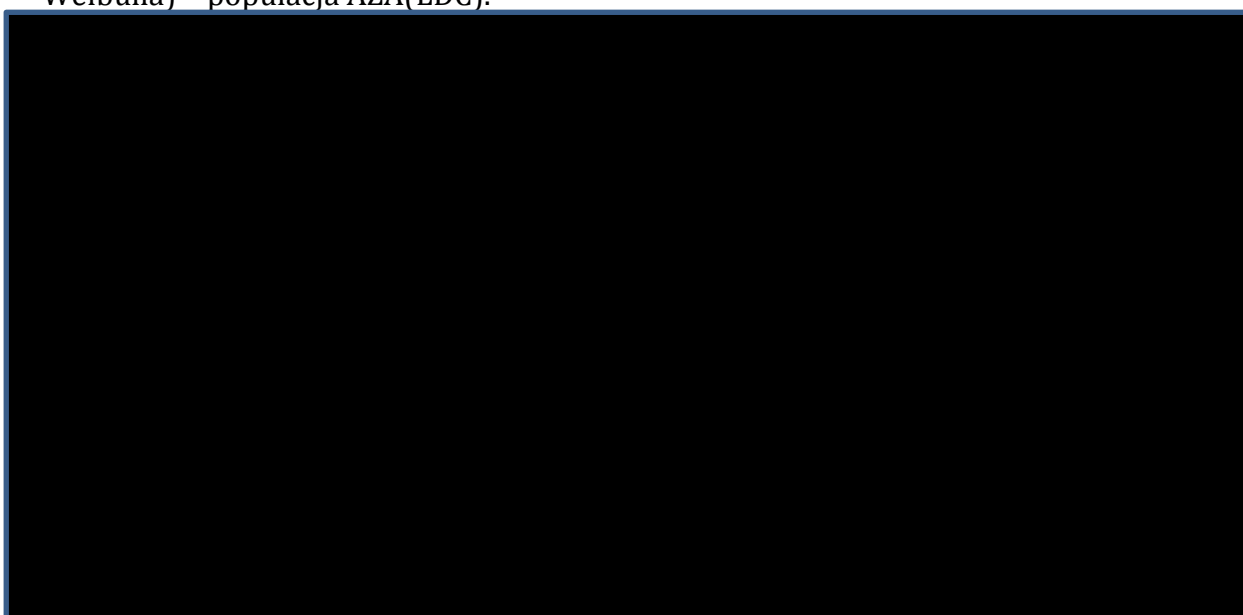
[Redacted]



Rysunek 5. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja AZA(BSC)



Rysunek 6. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja AZA(LDC).





Rysunek 7. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja AZA(SDC).



Rysunek 8. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja LDC.



Rysunek 9. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja SDC.

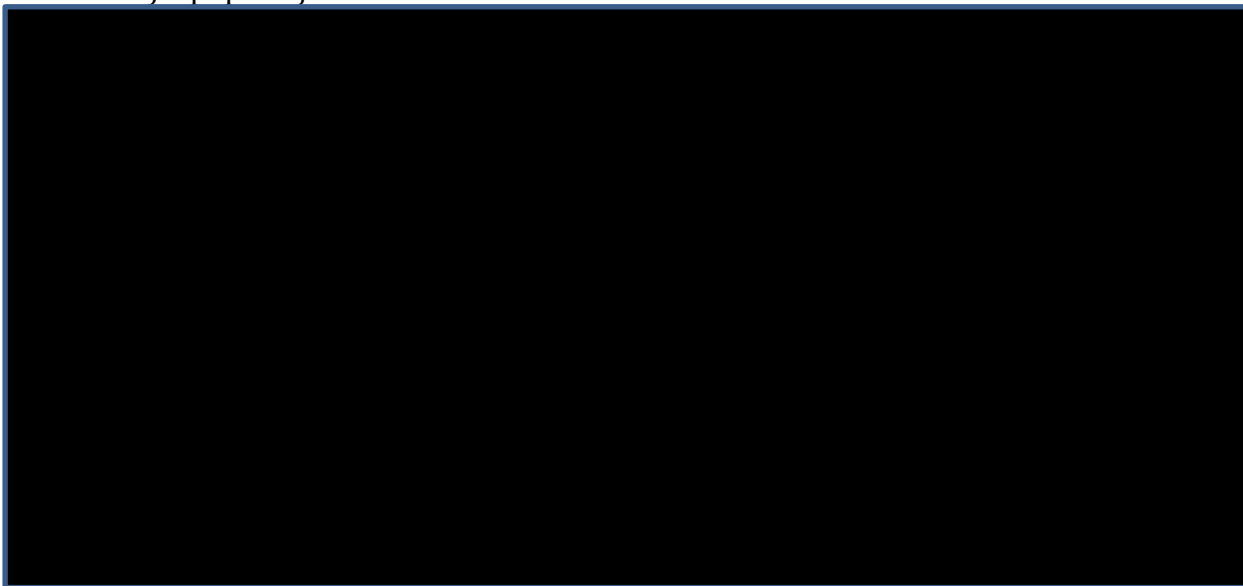


Tabela 11. Liczba cykli terapii dla poszczególnych schematów leczenia.

Leczenie	Średnia liczba cykli leczenia (cykle 5-tygodniowe)
Azacytydyna	■
LDC	■
SDC	■

2.7 Dane kosztowe

2.7.1 Koszt azacytydyny

Cenę leku oszacowano w oparciu o dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny – firmę Celgene. Zgodnie z nimi, cena zbytu netto jednostkowego opakowania leku Vidaza wynosi ■.

Cenę powiększono o podatek VAT, wynoszący 8% oraz o marżę hurtową, którą podmiot odpowiedzialny zadeklarował na poziomie ■. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ, ceny za mg substancji czynnej zaokrąglono do 4. miejsca po przecinku.

Tabela 12. Oszacowanie ceny produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna).

Cena ex-factory zaproponowana przez podmiot odpowiedzialny (PLN)	Cena powiększona o VAT	Cena powiększona o marżę hurtową

2.7.2 Koszt chemioterapii w niskich dawkach (LDC)

Ceny aktualnie stosowanych preparatów cytarabiny pochodzą z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ, ceny za mg substancji czynnej zaokrąglono do 4. miejsca po przecinku.

Tabela 13. Oszacowanie kosztu cyklu leczenia w ramach chemioterapii w niskich dawkach (LDC).

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość mg w opakowaniu	Limit finansowania za 1 mg
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	500	0,0893
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1000	0,0893
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	2000	0,0893
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5 ml	100	0,0893
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	100	0,0893
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	500	0,0893
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1000	0,0893

2.7.3 Koszt chemioterapii w standardowych dawkach (SDC)

Ceny aktualnie stosowanych preparatów cytarabiny pochodzą z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ, ceny za mg substancji czynnej zaokrąglono do 4. miejsca po przecinku. W obwieszczeniu dostępne są ceny trzech substancji: cytarabiny, etopozydu i idarubicyny. W przypadku idarubicyny przyjęto koszt refundacji tańszego z dwóch dostępnych preparatów (wskazuje na to analiza rynku w 2012 roku, w którym średnia ważona cena 1 mg idarubicyny wynosiła 82,6590 – dane NFZ).

Pozostałe dwa preparaty – daunorubicyna i mitoksantron są dostępne w Polsce jedynie na drodze importu docelowego, w związku z czym ich ceny zaczerpnięto z załącznika nr 4 do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r. Wycenę punktu finansowanego przez NFZ przyjęto na poziomie 51 PLN (wycena na podstawie kontraktu Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie). Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ, ceny za mg substancji czynnej zaokrąglono do 4. miejsca po przecinku.

Tabela 14. Szacowanie ceny etopozydu.

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość mg w opakowaniu	Limit finansowania za 1 mg
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	50	0,2290
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	100	0,2290
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	200	0,2290
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	400	0,2290

Tabela 15. Szacowanie ceny idarubicyny.

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość mg w opakowaniu	Limit finansowania za 1 mg
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	5	87,0040
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	10	81,2810

Tabela 16. Szacowanie ceny daunorubicyny.

Kod świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN)	Wartość procedury (PLN)	Cena 1 mg substancji
5.08.05.0000025	5,6615	51,00	288,74	2,8874

Tabela 17. Szacowanie ceny mitoksantronu.

Kod świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN)	Wartość procedury (PLN)	Cena 1 mg substancji
5.08.05.0000037	64,0519	51,00	3266,65	32,6665

2.7.4 Koszt toczenia produktów krwiopochodnych

Wycena elementów składających się na najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) dotyczyła kosztów przetoczenia KKCz i płytek krwi. Wyceny transfuzji elementów

morfotycznych zaczerpnięto z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 90/2012/DSOZ, załącznik nr 3. Wycena hospitalizacji w celu przetoczenia elementów morfotycznych pochodzi z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 90/2012/DSOZ, załącznik nr 2. W przypadku leczenia podtrzymującego w trakcie chemioterapii, przyjęto, że rozliczane są jedynie koszty preparatów krwiopochodnych bez dodatkowych kosztów hospitalizacji. Wycenę punktu finansowanego przez NFZ przyjęto na poziomie 51 PLN (wycena na podstawie kontraktu Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie).

Tabela 18. Wycena elementów terapii składających się na najlepsze leczenie podtrzymujące.

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
5.53.01.00 00942	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	21,37	51	1089,87
5.53.01.00 01373	Przetoczenie napromienianego i filtrowanego KKCz	5,56	51	283,56
5.52.01.00 01464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych i immunoglobulin	5	51	255,00

2.7.5 Koszty podania leczenia

Koszty podania leczenia (SDC i LDC) obliczono na podstawie załącznika 1 do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. W analizie podstawowej przyjęto założenie, że podanie leczenia jest realizowane w ramach hospitalizacji hematologicznej. W analizie wrażliwości testowano założenie, że leczenie podawane jest w ramach hospitalizacji onkologicznej. Wycenę punktu finansowanego przez NFZ przyjęto na poziomie 51 PLN (wycena na podstawie kontraktu Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie).

Tabela 19. Koszty podania leczenia – LDC i SDC.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt osobodnia (PLN)
5.08.05.000 0001	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	13	51,00	663,00
5.08.05.000 0002	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	11	51,00	561,00

Koszty podania azacytydyny obliczono na podstawie załącznika 1 do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. W analizie podstawowej przyjęto założenie, że podanie leczenia jest realizowane w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią. W analizie wrażliwości testowano założenie, że azacytydyna jest podawana w ramach hospitalizacji onkologicznej (tryb jednodniowy i hospitalizacja ciągła) lub hospitalizacji hematologicznej. Wycenę punktu finansowanego przez NFZ przyjęto na poziomie 51 PLN (wycena na podstawie kontraktu Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie).

Tabela 20. Koszty podania leczenia – azacytydyna.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt osobodnia (PLN)
5.08.05.0000007	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	51,00	102,00
5.08.05.0000010	hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym	9	51,00	459,00
5.08.05.0000001	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	13	51,00	663,00
5.08.05.0000002	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych	11	51,00	561,00

2.7.6 Koszty opieki ambulatoryjnej

Na koszty monitorowania składają się rutynowe badania laboratoryjne (morfologia i biochemia) realizowane w ramach porady specjalistycznej. Koszt porady ambulatoryjnej oszacowano zatem na podstawie załącznika nr 5a do Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. jako poradę specjalistyczną 2-go typu. Wycenę punktu finansowanego przez NFZ przyjęto na poziomie 12,5 PLN (wycena na podstawie kontraktu Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie).

Tabela 21. Koszty porady ambulatoryjnej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt porady (PLN)
5.30.00.0000012 W12	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	12,5	87,50

2.7.7 Koszty leczenia działań niepożądanych

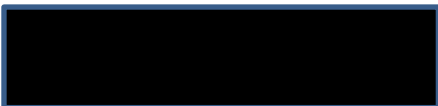
W modelu uwzględniono poważne działania niepożądane 3. i 4. stopnia wg skali NCI-CTC (dane z protokołu do badania klinicznego AZA-001 dostarczone przez podmiot odpowiedzialny, firmę Celgene). W modelu założono, iż pozostałe działania niepożądane nie będą generowały istotnych kosztów (działania niepożądane 1. i 2. stopnia zostały wycenione przez NFZ na 0 punktów).¹⁴ Uwzględniono następujące działania niepożądane:

- neutropenia,
- leukopenia,
- gorączka neutropeniczna,
- gorączka,
- zapalenie płuc,
- sepsa.

Anemia oraz trombocytopenia zostały wyłączone z tej listy, gdyż założono, że ich leczenie włączono do modelu w postaci transfuzji jednostek morfotycznych (jeden z elementów leczenia w ramach najlepszej opieki podtrzymującej, która w razie potrzeby jest dostępna dla wszystkich pacjentów z badanych grup). Leczenie działań niepożądanych realizowane było w ramach procedur szpitalnych opisanych wymienionymi niżej procedurami JGP. Na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 11/2012, załącznik nr 1 oszacowano koszty terapii poszczególnych działań niepożądanych zgodnie z wyceną według klasyfikacji JPG. Wycenę punktu finansowanego przez NFZ przyjęto na poziomie 51 PLN (wycena na podstawie kontraktu Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie).

Tabela 22. Wycena terapii poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Opis	Wartość punktowa hospitalizacji	Koszt jednego punktu (PLN)	Koszt terapii (PLN)
Neutropenia	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona > 10 dni	65	51	3315
Leukopenia	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona > 10 dni	65	51	3315
Gorączka neutropeniczna	S55 Gorączka niejasnego pochodzenia	27	51	1377
Gorączka	S55 Gorączka niejasnego pochodzenia	27	51	1377
Zapalenie płuc	D47 Zapalenie płuc z powikłaniami	37	51	1887
Posocznica	S53 Posocznica	140	51	7140



2.8 Zużycie zasobów

2.8.1 Leki

2.8.1.1 Azacytydyna

Tabela 23. Zużycie azacytydyny w trakcie leczenia.

Substancja	Zużycie substancji/dobę (mg)	Dni na cykl	Zużycie substancji/cykl (mg)

2.8.1.2 Chemioterapia w niskich dawkach (LDC)

Tabela 24. Zużycie zasobów w chemioterapii w niskich dawkach.

Substancja	Zużycie substancji/dobę (mg)	Dni na cykl	Zużycie substancji/cykl (mg)

2.8.1.3 Standardowa chemioterapia (SDC)

[Redacted content]

Tabela 25. Zużycie zasobów w standardowej chemioterapii.

Schemat	Substancje czynne w schemacie	Dawka/ m ² powierzchni ciała	Zużycie substancji/dobę (mg)	Dni na cykl	Zużycie substancji/cykl (mg)
Indukcja					
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
II	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
II	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* dawka niezależna od powierzchni ciała.

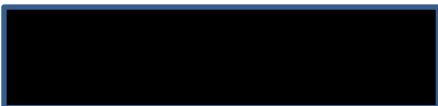


Tabela 28. Działania niepożądane w poszczególnych cyklach – AZA (BSC).

Numer cyklu	Populacja AZA/BSC					
	Neutropenia	Leukopenia	Gorączka neutropeniczna	Gorączka	Zapalenie płuc	Posocznica
1	████	████	████	████	████	████
2	████	████	████	████	████	████
3	████	████	████	████	████	████
4	████	████	████	████	████	████
5	████	████	████	████	████	████
6	████	████	████	████	████	████
7	████	████	████	████	████	████
8	████	████	████	████	████	████
9	████	████	████	████	████	████
10	████	████	████	████	████	████
11	████	████	████	████	████	████
12	████	████	████	████	████	████
13	████	████	████	████	████	████
14	████	████	████	████	████	████
15	████	████	████	████	████	████
16	████	████	████	████	████	████
17	████	████	████	████	████	████
18	████	████	████	████	████	████
19	████	████	████	████	████	████
20	████	████	████	████	████	████
21	████	████	████	████	████	████
22	████	████	████	████	████	████
23	████	████	████	████	████	████
24	████	████	████	████	████	████
25	████	████	████	████	████	████
26	████	████	████	████	████	████
27	████	████	████	████	████	████
28	████	████	████	████	████	████
29	████	████	████	████	████	████
30	████	████	████	████	████	████

Tabela 29. Działania niepożądane w poszczególnych cyklach – AZA (LDC).

Numer cyklu	Populacja AZA/BSC					
	Neutropenia	Leukopenia	Gorączka neutropeniczna	Gorączka	Zapalenie płuc	Posocznica
1	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■
25	■	■	■	■	■	■
26	■	■	■	■	■	■
27	■	■	■	■	■	■
28	■	■	■	■	■	■
29	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■

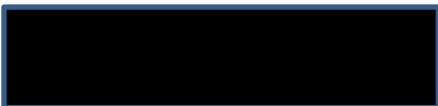


Tabela 30. Działania niepożądane w poszczególnych cyklach – AZA (SDC).

Numer cyklu	Populacja AZA/BSC					
	Neutropenia	Leukopenia	Gorączka neutropeniczna	Gorączka	Zapalenie płuc	Posocznica
1	████	████	████	████	████	████
2	████	████	████	████	████	████
3	████	████	████	████	████	████
4	████	████	████	████	████	████
5	████	████	████	████	████	████
6	████	████	████	████	████	████
7	████	████	████	████	████	████
8	████	████	████	████	████	████
9	████	████	████	████	████	████
10	████	████	████	████	████	████
11	████	████	████	████	████	████
12	████	████	████	████	████	████
13	████	████	████	████	████	████
14	████	████	████	████	████	████
15	████	████	████	████	████	████
16	████	████	████	████	████	████
17	████	████	████	████	████	████
18	████	████	████	████	████	████
19	████	████	████	████	████	████
20	████	████	████	████	████	████
21	████	████	████	████	████	████
22	████	████	████	████	████	████
23	████	████	████	████	████	████
24	████	████	████	████	████	████
25	████	████	████	████	████	████
26	████	████	████	████	████	████
27	████	████	████	████	████	████
28	████	████	████	████	████	████
29	████	████	████	████	████	████
30	████	████	████	████	████	████

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 32. Odsetki pacjentów leczonych ambulatoryjnie i szpitalnie z powodu działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Odsetek leczonych w szpitalu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

2.8.4 Podanie leczenia

[REDACTED]

Tabela 33. Liczba dni hospitalizacji na cykl związana z podaniem poszczególnych schematów leczenia.

Schemat leczenia	Liczba dni hospitalizacji na cykl
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

2.8.5 Monitorowanie leczenia

[REDACTED]

2.9 Dyskontowanie

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTM. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy:

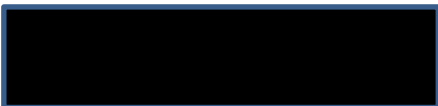
- 5% dla kosztów i efektów;
- 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
- brak dyskontowania kosztów i efektów.

2.10 Analiza wrażliwości

Aby zbadać wpływ niepewności związanej z oszacowaniami parametrów wykonano analizę wrażliwości, obejmującą analizę scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

2.10.1 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

[Redacted content]



2.10.2 Wieloczynnikowa analiza wrażliwości

[Redacted text block]

Tabela 35. Parametry wieloczynnikowej analizy wrażliwości.

Zmienna testowana	Wartość dla analizy podstawowej	Wartość dla scenariusza analizy minimalnego	Wartość dla scenariusza analizy maksymalnego
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.10.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

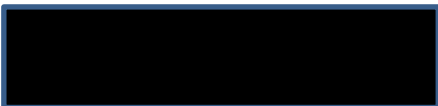


Tabela 37. Parametry estymowane w PSA za pomocą rozkładu beta-PERT.

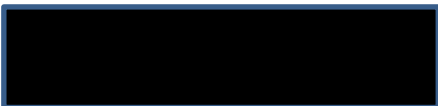
Schemat leczenia	Parametr	Parametry rozkładu beta-PERT				Parametry rozkładu beta	
		Xmin	Xmax	Xmod	μ	α	β
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]			[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]					[redacted]	[redacted]



2.11 Analiza progowa

Zgodnie z §5 ust. 2 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej

ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, wykonano analizę progową, w której oszacowano cenę zbytu netto preparatu Vidaza®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych (leczenie zachowawcze), wnioskowaną technologią jest równy wysokości progu o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (3 x PKB *per capita* – 105 801 PLN zgodnie z informacją AOTM w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość).^{15,16}



3 Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 38. Wagi liczebności populacji CCR.

Leczenie	Waga
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3.1 Scenariusz podstawowy

[Redacted text block]

Tabela 39. Wyniki – scenariusz podstawowy.

Leczenie	LYG	Koszt	QALY	Różnica kosztów	Różnica LYG	Różnica QALY	ICER/LYG	ICER/QALY
████████████████████								
████████	████	██████████	████					
████	████	██████████	████	██████████	████	████	██████████	██████████
████████████████████								
████████	████	██████████	████					
████	████	██████████	████	██████████	████	████	██████████	██████████
████████████████████								
████████	████	██████████	████					
████	████	██████████	████	██████████	████	████	██████████	██████████
████████████████████								
████	████	██████████	████					
████	████	██████████	████	██████████	████	████	██████████	██████████



3.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

[Redacted content]



3.3 Wieloczynnikowa analiza wrażliwości

3.3.1 Scenariusz maksymalny

[Redacted content]

Tabela 45. Wyniki – scenariusz maksymalny.

Leczenie	LYG	Koszt	QALY	Różnica kosztów	Różnica LYG	Różnica QALY	ICER/LYG	ICER/QALY
██████████								
██████████	██████████	██████████	██████████					
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████								
██████████	██████████	██████████	██████████					
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████								
██████████	██████████	██████████	██████████					
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████								
██████████	██████████	██████████	██████████					
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████



3.3.2 Scenariusz minimalny

[Redacted content]

Tabela 46. Wyniki – scenariusz minimalny.

Leczenie	LYG	Koszt	QALY	Różnica kosztów	Różnica LYG	Różnica QALY	ICER/LYG	ICER/QALY
██████████								
██████████	██████████	██████████	██████████					
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████								
██████████	██████████	██████████	██████████					
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████								
██████████	██████████	██████████	██████████					
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████								
██████████	██████████	██████████	██████████					
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████



3.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

Tabela 47. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.

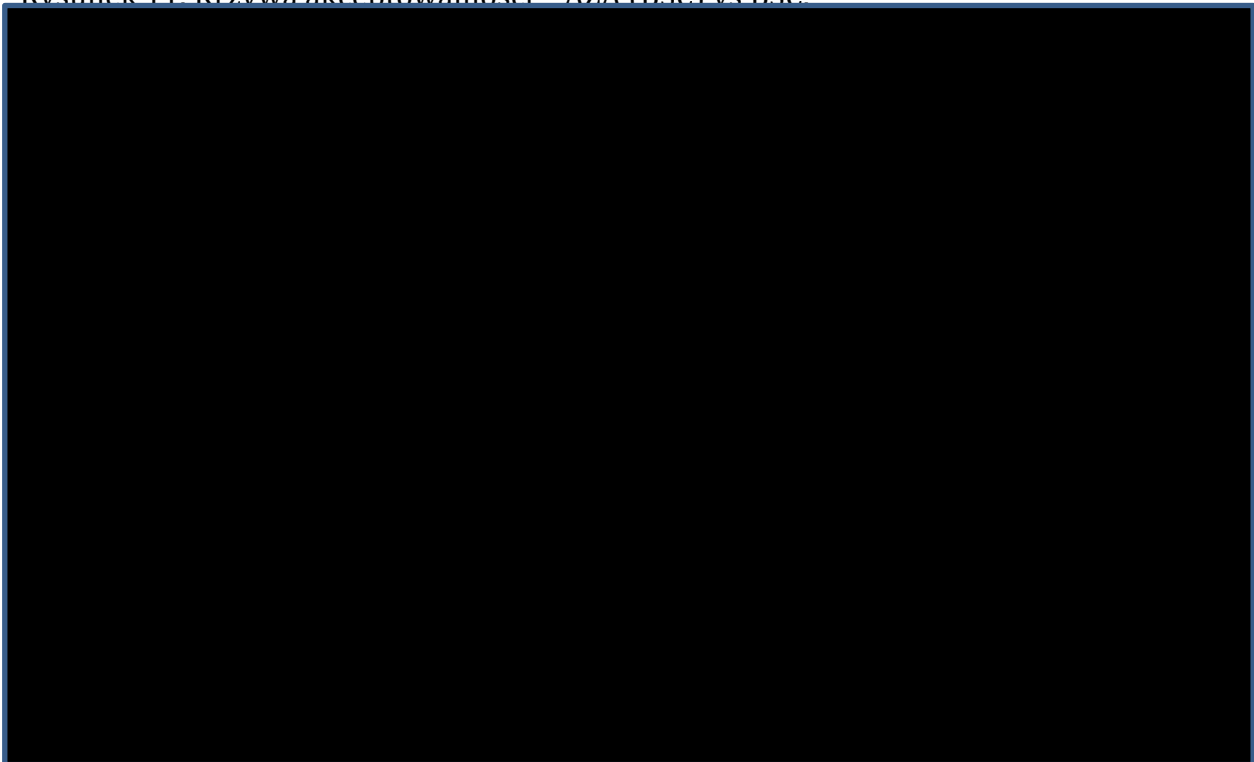
Parametry modelu	AZA (BSC) vs BSC	AZA (LDC) vs LDC	AZA (SDC) vs SDC
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

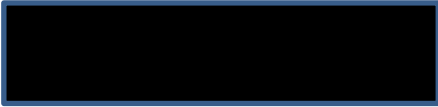
[Redacted text block]

Rysunek 10. Rozkład koszt-efekt – AZA (BSC) vs BSC.



Rysunek 11. Krzywa akceptowalności – AZA (BSC) vs BSC.





Rysunek 12. Rozkład koszt-efekt – AZA (LDC) vs LDC.



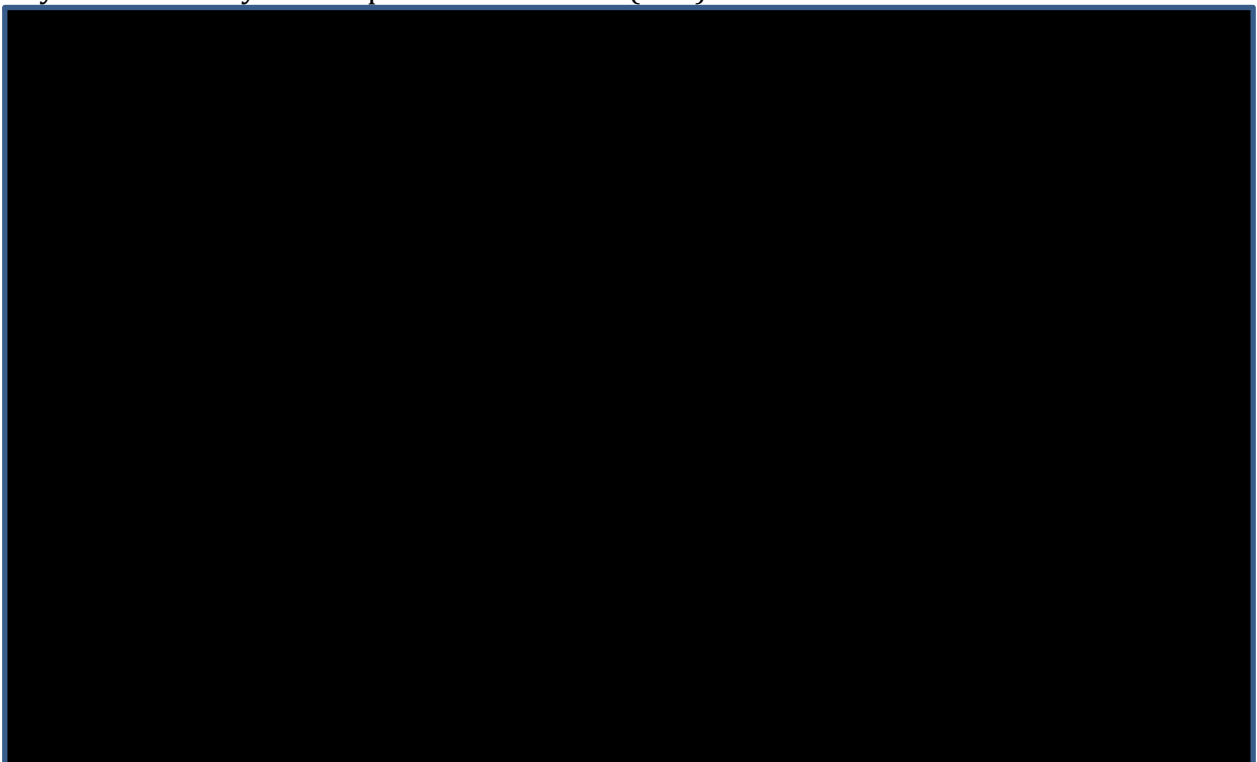
Rysunek 13. Krzywa akceptowalności – AZA (LDC) vs LDC.



Rysunek 14. Rozkład koszt-efekt – AZA (SDC) vs SDC.



Rysunek 15. Krzywa akceptowalności – AZA (SDC) vs SDC.





4 Podsumowanie i dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



5 Wnioski

Analiza wykazała, że w populacji pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, przewlekłą białaczką mielomonocytową z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej lub ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, terapia azacytydyną jest terapią efektywną kosztowo w porównaniu do standardowego postępowania obejmującego chemioterapię niskimi dawkami, chemioterapię standardowymi dawkami i leczenie podtrzymujące. Efektywność kosztów jest szczególnie zaznaczona dla porównania z chemioterapią standardowymi dawkami lub chemioterapią niskimi dawkami.

Aneks 2. Selekcja badań dotyczących użyteczności



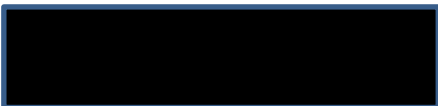


Aneks 3. Przegląd użyteczności – prace włączone

Kod badania	Referencje
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Aneks 4. Przegląd użyteczności – prace wykluczone

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Aneks 5. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]

■	████████████████████	■
■	██	■
■	████████████████	■
■	██	■
■	████████████████	■
■	████████████████	■
■	██	■
■	████████████████	■

Tabela 53. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 17.01.2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
■	████████████████████	■
■	██	■
■	██	■
■	██	■
■	████████████████	■
■	████████████████	■
■	██	■
■	██	■
■	████████████████	■
■	████████████████	■



Aneks 7. Selekcja analiz ekonomicznych



Aneks 8. Najistotniejsze wyniki analizy efektywności klinicznej

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Przeżycie ogólne											
1 (RCT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	●●●●●
Czas do transformacji w AML											
1 (RCT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	●●●●●
Odpowiedź hematologiczna – jakakolwiek remisja											
1 (RCT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	●●●●●
Odpowiedź hematologiczna – całkowita remisja											
1 (RCT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	●●●●●
Odpowiedź hematologiczna – częściowa remisja											



Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników					
1 (RCT)												
Odpowiedź hematologiczna – stabilna choroba												
1 (RCT)												
Jakakolwiek poprawa hematologiczna												
1 (RCT)												
Poprawa w linii erycycytowej												
1 (RCT)												
Poprawa w linii płytkowej												
1 (RCT)												
Poprawa w linii neutrofilowej												

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
1 (RCT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	●●●●
Zgon											
1 (RCT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	●●●●
Zgon w trakcie pierwszych 3 miesięcy terapii											
1 (RCT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	●●●●
Przerwanie leczenia z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych											
1 (RCT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	●●●●
Neutropenia 3. lub 4. stopnia											
1 (RCT)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	●●●●
Trombocytopenia 3. lub 4. stopnia											



Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników					
1 (RCT)												
Anemia 3. lub 4. stopnia												
1 (RCT)												

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.....	16
Tabela 2. Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych.....	18
Tabela 3. Wartości AIC dla poszczególnych krzywych przeżycia.....	22
Tabela 4. Charakterystyka pacjentów z rejestru MDS Düsseldorf.....	24
Tabela 5. Mediany przeżycia modelowane (log-normal) i obserwowane w badaniu.....	26
Tabela 6. Czas do progresji w AML i czas przeżycia w AML.....	27
Tabela 7. Wartości użyteczności EQ-5D z badania CALGB 9221.....	28
Tabela 8. Wyjściowe wartości użyteczności (EQ-5D) dla pacjentów z wysokim i niewysokim ryzykiem w badaniu CALGB 9221.....	29
Tabela 9. Korekcja wartości użyteczności związana z różną wyjściową charakterystyką pacjentów z badania AZA-001 i CALGB 9221.....	29
Tabela 10. Wartości użyteczności dla pacjentów otrzymujących LDC lub SDC.....	30
Tabela 11. Liczba cykli terapii dla poszczególnych schematów leczenia.....	33
Tabela 12. Oszacowanie ceny produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna).....	34
Tabela 13. Oszacowanie kosztu cyklu leczenia w ramach chemioterapii w niskich dawkach (LDC).....	34
Tabela 14. Szacowanie ceny etopozydu.....	35
Tabela 15. Szacowanie ceny idarubicyny.....	35
Tabela 16. Szacowanie ceny daunorubicyny.....	35
Tabela 17. Szacowanie ceny mitoksantronu.....	35
Tabela 18. Wycena elementów terapii składających się na najlepsze leczenie podtrzymujące.....	36
Tabela 19. Koszty podania leczenia – LDC i SDC.....	36
Tabela 20. Koszty podania leczenia – azacytydyna.....	37
Tabela 21. Koszty porady ambulatoryjnej.....	37
Tabela 22. Wycena terapii poszczególnych zdarzeń niepożądanych.....	39
Tabela 23. Zużycie azacytydyny w trakcie leczenia.....	40
Tabela 24. Zużycie zasobów w chemioterapii w niskich dawkach.....	40
Tabela 25. Zużycie zasobów w standardowej chemioterapii.....	41
Tabela 26. Średnia liczba świadczeń składających się na leczenie podtrzymujące.....	42
Tabela 27. Odsetki występowania poszczególnych działań niepożądanych w poszczególnych grupach pacjentów na cykl leczenia.....	43
Tabela 28. Działania niepożądane w poszczególnych cyklach – AZA (BSC).....	44
Tabela 29. Działania niepożądane w poszczególnych cyklach – AZA (LDC).....	45
Tabela 30. Działania niepożądane w poszczególnych cyklach – AZA (SDC).....	46
Tabela 31. Działania niepożądane w poszczególnych cyklach – LDC.....	47
Tabela 32. Odsetki pacjentów leczonych ambulatoryjnie i szpitalnie z powodu działań niepożądanych.....	48
Tabela 33. Liczba dni hospitalizacji na cykl związana z podaniem poszczególnych schematów leczenia.....	48
Tabela 34. Opis parametrów jednoczynnikowej analizy wrażliwości.....	51

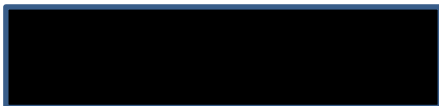


Tabela 35. Parametry wieloczynnikowej analizy wrażliwości.	52
Tabela 36. Parametry estymowane rozkładem beta.....	53
Tabela 37. Parametry estymowane w PSA za pomocą rozkładu beta-PERT.....	54
Tabela 38. Wagi liczebności populacji CCR.	56
Tabela 39. Wyniki – scenariusz podstawowy.	57
Tabela 40. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – azacytydyna vs CCR.....	59
Tabela 41. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – azacytydyna (BSC) vs BSC.....	60
Tabela 42. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – azacytydyna (LDC) vs LDC.....	61
Tabela 43. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – azacytydyna (SDC) vs SDC.....	62
Tabela 44. Podsumowanie jednoczynnikowej analizy wrażliwości – względne zmiany ICER/LYG i ICER/QALY vs scenariusz podstawowy.	63
Tabela 45. Wyniki – scenariusz maksymalny.....	65
Tabela 46. Wyniki – scenariusz minimalny.....	67
Tabela 47. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.....	68
Tabela 48. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 17.01.2013.....	75
Tabela 49. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 17.01.2013.....	76
Tabela 50. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 17.01.2013.	76
Tabela 51. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 17.01.2013.....	81
Tabela 52. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 17.01.2013.....	82
Tabela 53. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 17.01.2013.	83

Spis rycin

Rysunek 1. Schemat modelu.....	20
Rysunek 2. Skorygowane i nieskorygowane krzywe log-normal dla krzywej przeżycia Kaplan–Meier (95% CI) dla pacjentów leczonych azacytydyną (podgrupa z preselekcją do LDC) z badania AZA-001.....	23
Rysunek 3. Krzywa przeżycia Kaplan–Meier pacjentów z rejestru Düsseldorf.....	25
Rysunek 4. Wykres Kaplan–Meier dla czasu do progresji do AML dla pacjentów otrzymujących SDC.....	26
Rysunek 5. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja AZA(BSC).....	31
Rysunek 6. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja AZA(LDC).....	31
Rysunek 7. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja AZA(SDC).....	32
Rysunek 8. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja LDC.....	32
Rysunek 9. Przerwanie leczenia – dane obserwowane i krzywe dopasowania (rozkład Weibulla) – populacja SDC.....	33
Rysunek 10. Rozkład koszt-efekt – AZA (BSC) vs BSC.....	69
Rysunek 11. Krzywa akceptowalności – AZA (BSC) vs BSC.....	69
Rysunek 12. Rozkład koszt-efekt – AZA (LDC) vs LDC.....	70
Rysunek 13. Krzywa akceptowalności – AZA (LDC) vs LDC.....	70
Rysunek 14. Rozkład koszt-efekt – AZA (SDC) vs SDC.....	71
Rysunek 15. Krzywa akceptowalności – AZA (SDC) vs SDC.....	71



Piśmiennictwo

- ¹ Edlin R, Connock M, Round J, Tubeuf S, Fry-Smith A, Greenheld W, Hyde C. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. A Single Technology Appraisal. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration.2009.
- ² Kasper, Dennis L; Braunwald, Eugene; Fauci, Anthony; et al. (2005). Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed.. New York: McGraw-Hill. pp. 625.
- ³ Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne [w:] Szczeklik A (red). Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2012.
- ⁴ Hellmann A, Prejzner W, Frydecka I, Mital A. Nowotwory mieloproliferacyjne [w:] Szczeklik A (red). Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2012.
- ⁵ Hołowiecki J. Białaczki ostre [w:] Szczeklik A (red). Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2012.
- ⁶ Małgorzata Polkowska, Magdalena Fitał, Tomasz Macioch, Maciej Niewada. Azacytydyna (Vidaza®) w terapii zespołów mielodysplastycznych, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki mielomonocytowej. Analiza efektywności klinicznej. HealthQuest 2013.
- ⁷ Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, Bennett JM, Byrd J, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach C, Silverman LR; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009 Mar;10(3):223-32.
- ⁸ GUS: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx>
- ⁹ Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002 May 15;20(10):2429-40.
- ¹⁰ McKenzie L, van der Pol M. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. *Value Health.* 2009 Jan-Feb;12(1):167-71.
- ¹¹ Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ.* 2002 Mar;21(2):271-92.

¹² Franks P, Lubetkin EI, Gold MR, Tancredi DJ, Jia H. Mapping the SF-12 to the EuroQol EQ-5D Index in a national US sample. *Med Decis Making*. 2004 May-Jun;24(3):247-54.

¹³ Gray AM, Rivero-Arias O, Clarke PM. Estimating the association between SF-12 responses and EQ-5D utility values by response mapping. *Med Decis Making*. 2006 Jan-Feb;26(1):18-29.

¹⁴ Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r.

¹⁵ Rozporządzenie MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz. Ustaw RP; Warszawa 11 kwietnia 2012 roku, Poz. 388.

¹⁶ Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość; Dostęp 27/11/2012: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=677>