



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Raport Nr: AOTM-OT-431-4/2012

Warszawa, 18 lutego 2013

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM [REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska zostały wytłuszczone.

[REDACTED] złożyli deklarację konfliktu interesów (DKI). Decyzją Dyrektora OT i Kierownika DRiOR (z upoważnienia Dyrektora OT) oba stanowiska zostały dopuszczone do wykorzystania w niniejszym raporcie.

Zastosowane skróty:

ABI - (ang. absolute benefit increase) – bezwzględne zwiększenie korzyści,
AE – analiza ekonomiczna,
AEK – analiza efektywności klinicznej,
AML - (ang. acute myeloid leukemia) – ostra białaczka szpikowa,
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych,
AZA – azacytydyna,
BIA – analiza wpływu na budżet,
BSC (ang. best supportive care) – najlepsze leczenie wspomagające,
CCR (ang. conventional care regimens) – leczenie konwencjonalne,
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego,
CI (ang. confidence interval) – przedział ufności,
CMML – przewlekła białaczka mielomonocytoza,
COMP (ang. Committee for Orphan Medicinal Products) – Komitet Medycznych Produktów Sierocych,
EBM (ang. Evidence Base Medicine) – medycyna oparta na dowodach naukowych,
EMA (ang. European Medicines Agency) – Europejska Agencja Leków,
FAB – klasyfikacja French-American-British,
FDA (ang. Food and Drug Administration) – Agencja ds. Żywności i Leków,
G-CSF (ang. granulocyte colony-stimulating factor) – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów,
GM-CSF (ang. granulocyte-macrophage colony stimulating factor) – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytarno-makrofagowych,
HR (ang. hazard ratio) – hazard względny,
i.v. – dożylnie,
ICER (ang. Incremental Cost-Effectiveness Ratio) – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności,
ICUR (ang. Incremental Cost-Utility Ratio) – inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności,
IPSS (ang. International Prognostic Scoring System) – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny,
KKC – koncentraty krwinek czerwonych,

KKP – koncentraty płytek krwi,
LDAC (ang. low dose ara-cytarabine) – niskie dawki cytarabiny,
MDS – zespoły mielodysplastyczne,
Me – mediana,
MZ – Minister Zdrowia,
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia,
NNT (ang. number needed to treat) – liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu,
OR (ang. odds ratio) – iloraz szans,
p – prawdopodobieństwo,
p.o. – doustnie,
poz – podstawowa opieka zdrowotna,
PUO – Polska Unia Onkologii,
RAEB (ang. refractory anemia with excess blasts) – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów,
RAEB-1 – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów-1 (5 - 9% w szpiku kostnym),
RAEB-2 – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów-2 (10 - 19% w szpiku kostnym),
RAEB-t (ang. refractory anemia with excess blasts in transformation) – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji,
RB (ang. relative benefit) – korzyść względna,
RBI (ang. relative risk reduction) – względne zwiększenie korzyści,
Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. Nr 222 poz. 1773),
s.c. – podskórnice,
SD – odchylenie standardowe,
IC – intensywna chemioterapia,
URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz. U. z 2008 r. Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.),
WHO (ang. World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia.
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej,

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	9
2.1.	Problem zdrowotny	9
2.1.1.	Przewlekła białaczka mielomonocytoza (CMML - chronic myelomonocytic leukemia)	10
2.1.2.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	11
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	12
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	12
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	12
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	12
2.3.	Interwencja wnioskowana i komparatory	13
2.3.1.	Interwencja	13
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	13
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	14
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy zlecenie	14
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	14
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	14
2.3.2.	Komparatory	15
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	18
3.	Opinie ekspertów	19
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	20
4.1.	Rekomendacje kliniczne	21
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	22
5.	Finansowanie ze środków publicznych	23
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	23
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	23
6.	Wskazanie dowodów naukowych	25
6.1.	Analiza kliniczna	25
6.1.1.	Wyniki analizy klinicznej	25
6.1.1.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	25
6.1.1.1.1.	Informacje z raportu AOTM-OT-390	25
6.1.1.1.1.	Podsumowanie z raportu AOTM-OT-391	31
6.1.1.1.2.	Inne odnalezione informacje	32
6.1.1.2.	Bezpieczeństwo	33
6.1.1.2.1.	Informacje z raportu AOTM-OT-390	33
6.1.1.2.2.	Informacje z raportu AOTM-OT-391	34
6.1.1.2.3.	Inne odnalezione informacje	35
6.2.	Analiza ekonomiczna	36
6.2.1.	Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej z raportu AOTM-OT-0390 i AOTM-OT-0391	36
6.2.2.	Opis wprowadzonych zmian i aktualizacji modelu wnioskodawcy	37

6.2.3. Wyniki modelu po aktualizacji i z wprowadzonymi zmianami	42
6.2.4. Wyniki analizy wrażliwości.....	43
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	44
6.3.1. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet z raportu AOTM-OT-0390 i AOTM-OT-0391	44
6.3.2. Opis wprowadzonych zmian i aktualizacji analiz wnioskodawcy	45
6.3.3. Wyniki analizy po aktualizacji i z wprowadzonymi zmianami	46
6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	47
7. Podsumowanie	48
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę	48
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	48
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	48
8. Piśmiennictwo.....	54
9. Załączniki	57

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego: 27-11-2012 r. MZ-PL-460-16019-20/GB/12

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (DD-MM-RRRR) 28-02-2013 r. (MZ-PL-460-16019-20/GB/12)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z:

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

Typ zlecenia:

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

azacytydyna (Vidaza®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z:

- 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),
- b) przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. chronic myelomonocytic leukaemia, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,
- c) ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Wnioskodawca (pierwotny):

Brak informacji

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Celgene Europe Ltd
Riverside House, Riverside Walk, Windsor SL4 1NA, Wielka Brytania
(Celgene Sp. z o.o., ul. Królowej Marysienki 4a, 02-954 Warszawa).

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów (substancje czynne wykazane przez NFZ jako stosowane w warunkach polskich):

Tabela 1. Podmioty odpowiedzialne dla komparatorów

ICD 10	Substancja czynna
C92.0	[Redacted]
C93.1	
D46	

2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie **usunięcia** przedmiotowych świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z:

- 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)
- b) przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,
- c) ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

otrzymano pismem z dnia 27.11.2012 r., znak: MZ-PL-460-16019-20/GB/12. W ww. piśmie MZ wskazało termin wydania rekomendacji tj. 28 lutego 2013 r.

Dodatkowo MZ zwróciło się z prośbą do Agencji o **wyznaczenie wartości progowej ceny zbytu netto**, przy której stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych nie jest większy od progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (pismo wyjaśniające MZ-PLA-460-17684-4/DJ/13 z dnia 11.02.2013 r.).

We wspomnianym piśmie MZ wyraziło także zgodę na dokonania jednej, wspólnej oceny i wydanie rekomendacji Prezesa AOTM dla wymienionych powyżej wskazań do stosowania azacytydyny.

Źródło: korespondencja

Jednocześnie mając na uwadze fakt, iż dwa spośród trzech zleconych do oceny wskazań były już przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej i dla których przygotowano już wcześniej raporty w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej w niniejszym raporcie **dokonano aktualizacji wcześniej wykonywanych ocen.**

Niniejszy dokument powinien być zatem czytany jednocześnie z raportami:

- 1) AOTM-OT-0390. Azacytydyna (Vidaza[®]) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011
- 2) AOTM-OT-0391. Azacytydyna (Vidaza[®]) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011.

2.1. Problem zdrowotny

Dokładny opis problemu zdrowotnego dla zespołów mielodysplastycznych oraz ostrej białaczki szpikowej znajduje się w raportach: AOTM-OT-0390 i AOTM-OT-0391. Poniżej zaprezentowano krótkie przypomnienie definicji obu jednostek chorobowych oraz szersze omówienie przewlekłej białaczki mielomonocytowej.

Zespoły mielodysplastyczne (MDS - *myelodysplastic syndrome*) to heterogenna grupa chorób układu krwiotwórczego o charakterze klonalnym, nowotworowym. Charakterystyczne dla nich są: nieefektywna hematopoeza oraz zmiany dysplastyczne komórek szpiku i krwi obwodowej z powodu niezdolności tych niedojrzałych komórek do prawidłowego wzrostu i rozwoju. MDS mogą mieć postać pierwotną, gdy nie jest znany czynnik mutagenny lub wtórną, po narażeniu na szkodliwe czynniki środowiska (związki chemiczne, dym tytoniowy, promieniowanie jonizujące, metale ciężkie) lub po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym. MDS są czasami określane stanem przedbiałaczkowym, ponieważ w zaawansowanych postaciach 10-50% przypadków ulega transformacji w AML. Dotyczy to 20% pierwotnych i 70% wtórnych postaci MDS. W zależności od typu i zaawansowania choroby czas przeżycia

chorych z tym rozpoznaniem wynosi od kilku miesięcy do kilku lat (mediana od 10 miesięcy w RAEB-2 do 116 miesięcy w MDS z izolowaną delecją 5q-).

Klasyfikacji MDS można dokonać wg klasyfikacji FAB (obowiązującej do 2001 r.) lub klasyfikacji WHO (zaktualizowanej w 2008 r.). Najważniejsze zmiany, które wprowadził nowy sposób klasyfikacji to:

- rozróżnienie w zależności od liczby blastów podtypu RAEB-1 (5-9% blastów w szpiku) oraz RAEB-2 (10-19% blastów w szpiku);
- wyeliminowanie podtypu MDS RAEB-t, w przypadku gdy liczba blastów w szpiku była większa niż 20% i zaliczeniu go do ostrej białaczki szpikowej;
- zakwalifikowanie przewlekłej białaczki mielomonocytozowej do oddzielnej grupy chorób mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych.

Dla dokonywanej oceny duże znaczenie ma fakt, że populację do badania Fenaux 2009 określano wg niefunkcjonującej obecnie klasyfikacji FAB (tj. do badania zostali zakwalifikowani pacjenci z MDS-pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wg IPSS (podtyp RAEB-1 i RAEB-2), AML i CMML – przy czym pacjenci z dwoma ostnimi wskazaniem stanowili jedynie niewielki odsetek).

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 granulocyto-monocytozowego 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.

2.1.1. Przewlekła białaczka mielomonocytozowa (CMML - chronic myelomonocytic leukemia)

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

Do tej grupy poza CMML należą: atypowa przewlekła białaczka szpikowa, młodzieńcza białaczka mielomonocytozowa, niesklasyfikowane MDS/MPD.

Epidemiologia CMML:

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

Objawy kliniczne:

- najczęściej dotyczy osób > 60 r. ż.,
- często bezobjawowa i rozpoznawana przypadkowo na podstawie morfologii krwi,
- utrata masy ciała, zmęczenie, nocne poty,
- nacieki skóry i dziąseł,
- splenomegalia (50%) i hepatomegalia (do 20%), zwykle tylko w przypadkach z leukocytozą i objawami ogólnymi,
- znaczne wysięki (osierdziowe, opłucnowe, brzuszne i dostawowe) związane z dużą monocytózą we krwi obwodowej.

Rozpoznanie:

- badanie jak w MDS,
- różnie nasilona leukocytoza, wyraźna w 50% przypadków, neutrofilia u części chorych,
- liczba monocytów $>1,0 \times 10^9/l$; stanowi podstawę diagnostyczną,
- zmienna niedokrwistość, liczba płytek zwykle prawidłowa lub zmniejszona,
- szpik typowo bogatokomórkowy, blasty i promielocyty $<20\%$,
- zmiany w kariotypie związane z MDS stwierdzone u większości chorych, ale brak swoistych zmian cytogenetycznych poza rzadkością 5q-,
- wzrost stężenia lizozymu w surowicy i moczu,
- ewentualne współistnienie hipokaliemii.

Kryteria rozpoznawania CMML wg WHO:

- utrzymująca się monocytoza we krwi obwodowej $>1,0 \times 10^9/l$,
- brak chromosomu Philadelphia lub genu fuzji BCR-ABL,
- $<20\%$ mieloblastów, monoblastów i promielocytów we krwi obwodowej lub w szpiku,
- dysplazja w ≥ 1 linii mieloidalnej lub – jeżeli nie ma mielodysplazji, ale są spełnione powyższe kryteria – CMML można rozpoznać pod warunkiem, że:
 - stwierdza się w komórkach szpiku nabyte klonalne nieprawidłowości cytogenetyczne lub
 - monocytoza utrzymuje się przez ≥ 3 m-ce i wykluczono wszystkie inne przyczyny.

Rozpoznanie CMML –1: jeżeli $<5\%$ blastów we krwi obwodowej i $<10\%$ blastów w szpiku.

Rozpoznanie CMML-2: 5-19% blastów we krwi obwodowej lub 10-19% w szpiku, lub pałki Auera w $<20\%$ blastów w szpiku.

Rozpoznanie CMML-1 lub CMML-2 z eozynofilią: powyższe kryteria + eozynofilia krwi obwodowej $>1,5 \times 10^9/l$.

Czynniki rokownicze:

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

Leczenie:

Leczenie substytucyjne (BSC) - u chorych > 60 r.ż. na ogół nie stosuje się intensywnego leczenia przeciwnowotworowego, a jedynie przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych i płytkowych.

Przeszczepianie komórek krwiotwórczych – do rozważenia u chorych młodych, mających dawcę zgodnego w układzie HLA.

Chemioterapia – leczenie cytoredukcyjne – najczęściej hydroksymocznikiem (15-20 mg/kg/d) lub 6-merkaptopuryną (50-200 mg/kg/d). Mniej skuteczny jest etopozyd. W przypadkach z pęknięciem chromosomu 5 w miejscu q33 (gdzie zlokalizowany jest gen PDGFRB) i z powstaniem genów fuzyjnych o właściwościach kinaz tyrozynowych podaje się imatynib 400 mg/d.

Źródło: Provan 2007, Jędrzejczak 2012, Hellmann 2012, AOTM-OT-0390, AOTM-OT-0391.

2.1.2. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Opis skutków następstw choroby albo stanu zdrowia dla zespołów mielodysplastycznych oraz ostrej białaczki szpikowej znajduje się w raportach: AOTM-OT-0390 i AOTM-OT-0391.

W przypadku CMML rokowanie w przypadkach bezobjawowych jest korzystne (kilka lat). Dla tych którzy wymagają leczenia, średnie przeżycie wynosi 6-12 m-cy. Ostra białaczka mielomonocytowa (AMML) rozwija się w około 20% przypadków; reakcja na intensywną chemioterapię jest zła.

Źródło: Provan 2007.

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zgodnie ze stanowiskami eksperckimi przekazanymi w ramach wcześniejszej oceny azacytydyna:

- zapobiega przedwczesnemu zgonowi,
- ratuje życie i prowadzi do poprawy stanu zdrowia,
- ratuje życie i prowadzi do pełnego wyzdrowienia.

Źródło: AOTM-OT-0390, AOTM-OT-0391.

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Zgodnie z treścią analiz dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny przy poprzedniej ocenie AOTM, komparatorami dla azacytydyny w leczeniu pacjentów MDS z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem i z ostrą białaczką szpikową **niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych** są:

- najlepsze leczenie wspomagające (BSC) lub
- najlepsze leczenie wspomagające z intensywną chemioterapią (BSC + IC) lub
- najlepsze leczenie wspomagające z niskimi dawkami cytarabiny (BSC + LDAC).

W badaniu AZA-001 leczenie **niskimi dawkami cytarabiny (LDAC)** obejmowało podawanie cytarabiny w dawce 20 mg/m² podskórną przez 14 dni.

Intensywna chemioterapia obejmowała – indukcję cytarabiną w dawce 100-200mg/m²/doba, podawana w ciągłym wlewie dożylnym przez 7 dni w skojarzeniu z podawaniem dożylnie przez 3 dni daunorubicyny 45-60 mg/m²/doba, idarubicyny 9-12 mg/m²/doba, lub mitoksantronu 8-12 mg/m²/doba. U pacjentów, u których po indukcji uzyskano całkowitą lub częściową remisję (zdefiniowaną wg kryteriów międzynarodowej grupy roboczej dla ostrej białaczki szpikowej) stosowano jeden lub dwa kursy konsolidacyjne przy użyciu zredukowanych dawek leków cytotoksycznych podawanych w ramach indukcji, a następnie najlepsze leczenie wspomagające.

Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) obejmowało przetoczenia produktów krwiopochodnych i podawanie antybiotyków z czynnikiem stymulującym powstawanie kolonii granulocytów przeciwko zakażeniom związanym z neutropenią.

Zgodnie z informacjami otrzymanymi z NFZ w latach 2011-2012 w ramach leczenia wspomagającego stosowano w MDS, CMML i AML: darbepoetynę alfa, erytropoetynę oraz produkty G-CSF, czyli filgrastym, lenograstym i pegfilgrastym.

Informacje ze stanowisk eksperckich dotyczące komparatorów zostały zebrane w rozdziale 2.3.2.

Źródło: korespondencja, Fenaux 2009, Fenaux 2010, Kowalska 2010, Szczerbińska 2010

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 2. Liczebność populacji wnioskowanej zgodnie ze stanowiskami eksperckimi i analizami podmiotu odpowiedzialnego oraz Krajowym Rejestrem Nowotworów

Źródło/jednostka chorobowa			Krajowy Rejestr Nowotworów (2010 r.)
MDS	100 osób	80 osób	bd.
CMML	50 osób	15 osób	51*
AML	50 osób	30 osób	1060**

bd - brak danych; *obejmuje wszystkie jednostki chorobowe C93 (C93.0 Ostra białaczka monocytowa; C93.1 Przewlekła białaczka monocytowa; C93.2 Podostra białaczka monocytowa; C93.7 Inna białaczka monocytowa; C93.9 Białaczka monocytowa, nie określona)

** obejmuje wszystkie jednostki chorobowe C92 (C92.0 Ostra białaczka szpikowa; C92.1 Przewlekła białaczka szpikowa; C92.2 Podostra białaczka szpikowa; C92.3 Mięsak szpikowy; C92.4 Ostra białaczka promielocytowa; C92.5 Ostra białaczka szpikowo-monocytowa; C92.7 Inna białaczka szpikowa; C92.9 Białaczka szpikowa, nie określona)

Oboje eksperci podkreślali brak dostępnych danych epidemiologicznych i że powyższe wartości są ich własnymi oszacowaniami.

Źródło: [redacted]

2.3. Interwencja wnioskowana i komparatory

2.3.1. Interwencja

Vidaza[®]:

- 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.

Źródło: ChPL_Vidaza

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

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 także drogą dożylną.

Źródło: <http://www.ema.europa.eu>,

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2004/ucm108300.htm>,

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050794s023LBL.pdf

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Vidaza jest wskazana 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).

Źródło: ChPL_Vidaza

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy zlecenie

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia przedmiotowych świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań produktu Vidaza.

Źródło: Korespondencja

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

W swoim stanowisku jeden z ekspertów wymienił „Leczenie podtrzymujące po allogenicznej transplantacji szpiku u chorych z nawrotem ostrej białaczki szpikowej lub zespołu mielodysplastycznego: 15 osób (wobec braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym)”.

Źródło: ██████████

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie **usunięcia** przedmiotowych świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z:

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

otrzymano pismem z dnia 27.11.2012 r., znak: MZ-PL-460-16019-20/GB/12. W ww. piśmie MZ wskazało termin wydania rekomendacji tj. 28 luty 2013 r.

Pismem z dnia 9.01.2013 r. (znak: AOTM-OT-431-4(10)/MPa_ACh/2012) AOTM wystąpiła do MZ z prośbą o rozważenie możliwości wycofania przedmiotowego zlecenia oraz w przypadku jego utrzymania możliwości wykonania jednej oceny dla wszystkich trzech wskazań. Pismem z dnia 25 stycznia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-17684-1/DJ/13 MZ powołując się na fakt, iż „lek azacytydyna, obecnie finansowany w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, generuje jedno z najwyższych kosztów dla płatnika publicznego”, utrzymało zlecenie w mocy.

Ponadto MZ zwróciło się z prośbą do Agencji o **wyznaczenie wartości progowej ceny zbytu netto**, przy której stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych nie jest większy od progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (pismo wyjaśniające MZ-PLA-460-17684-4/DJ/13 z dnia 11.02.2013 r.).

We wspomnianym piśmie MZ wyraziło także zgodę na dokonania jednej, wspólnej oceny i wydanie rekomendacji Prezesa AOTM dla wymienionych powyżej wskazań do stosowania azacytydyny.

Podmiot odpowiedzialny, firma Celgene Sp. z o.o., odmówił przesłania kompletu nowych analiz wyjaśniając, że analizy składające się na raport oceny technologii medycznej wykonane w przeszłości i przedstawione w ramach postępowania w 2010 r. pozostają aktualne i należy je włączyć do procesu prowadzonej obecnie oceny. Jednocześnie przekazano informację, że pod koniec pierwszego kwartału 2013 roku zostanie złożone „pełne, zaktualizowane dossier farmakoekonomiczne dotyczące objęcia Vidazy® refundacją”.

Źródło: korespondencja

2.3.2. Komparatory

W kolejnych punktach przedstawiono informacje z otrzymanych od ekspertów klinicznych stanowisk dotyczących zasadności finansowania preparatu Vidaza® (azacytydyna) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z:

- 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),
- b) przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,
- c) ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Tabela 3. Komparatory dla azacytydyny w przedmiotowych wskazaniach 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
MDS					
[zgłoszono konflikt interesów]	Małe dawki Ara-C	Małe dawki Ara-C	Małe dawki Ara-C	Małe dawki Ara-C	Małe dawki Ara-C
[zgłoszono konflikt interesów]	Leczenie indukujące (intensywna chemioterapia, zwykle daunorubicyna + cytarabina): 20% Małe dawki cytarabiny: 50% Brak aktywnego leczenia (wyłącznie leczenie wspomagające): 30% (dotyczy pacjentów niekwalifikujących się do allogeniczej transplantacji komórek krwiotwórczych)	Małe dawki cytarabiny	Małe dawki cytarabiny	Vidaza (azacytydyna)	Nie są mi znane polskie rekomendacje
CMML					
[zgłoszono konflikt interesów]	Małe dawki Ara-C	Małe dawki Ara-C	Małe dawki Ara-C	Małe dawki Ara-C	Małe dawki Ara-C
[zgłoszono konflikt interesów]	Leczenie indukujące (intensywna chemioterapia, zwykle daunorubicyna + cytarabina): 20% Małe dawki cytarabiny: 30% Brak aktywnego leczenia (wyłącznie leczenie wspomagające): 50% (dotyczy pacjentów niekwalifikujących się do allogeniczej transplantacji komórek krwiotwórczych)	Brak aktywnego leczenia (wyłącznie leczenie wspomagające)	Małe dawki cytarabiny	Vidaza (azacytydyna)	Nie są mi znane polskie rekomendacje

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
AML					
[zgłoszono konflikt interesów]	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.
[zgłoszono konflikt interesów]	Leczenie indukujące (intensywna chemioterapia, zwykle daunorubicyna + cytarabina): 50% Małe dawki cytarabiny: 40% Brak aktywnego leczenia (wyłącznie leczenie wspomagające): 10% (dotyczy pacjentów niekwalifikujących się do allogeniczej 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: [redacted]

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

Azacytydyna w dwóch z trzech przedmiotowych wskazań była już przedmiotem prac Agencji w marcu 2011 roku.

Tabela 4. 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.</p> <p>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>

Źródło:

http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=368&searched=vidaza&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1
http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=369&searched=vidaza&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1

3. Opinie ekspertów

Tabela 5. Kluczowe argumenty, przemawiające za i przeciw finansowaniu przedmiotowej technologii ze środków publicznych wg opinii eksperckiej.

	[zgłoszono konflikt interesów]
MSD o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z IPSS	<p><u>Wnioskowana technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych:</u> Stosowanie azacytydyny powoduje dwukrotne zwiększenie odsetka chorych przeżywających 2 lata w porównaniu ze standardową chemioterapią (50% vs 26,1%).</p> <p><u>Wnioskowana technologia medyczna nie powinna być finansowana ze środków publicznych:</u> -</p>
CMML z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej	<p><u>Wnioskowana technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych:</u> Efekt działania widazy korzystny jest dla grupy chorych z CMML dużego ryzyka i przede wszystkim w tej grupie chorych powinien być stosowany. W grupie małego ryzyka nie wpływa na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z chorymi leczonymi małymi dawkami Ara-C.</p> <p><u>Wnioskowana technologia medyczna nie powinna być finansowana ze środków publicznych:</u> -</p>
AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO	<p><u>Wnioskowana technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych:</u> -</p> <p><u>Wnioskowana technologia medyczna nie powinna być finansowana ze środków publicznych:</u> W dostępnej literaturze brak jednoznacznych danych wykazujących wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią.</p>
	[zgłoszono konflikt interesów]
MSD o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z IPSS; CMML z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO	<p><u>Wnioskowana technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych:</u> Stosowanie leku Vidaza jest jedyną opcją o udowodnionym korzystnym wpływie na czas przeżycia w tej grupie chorych, niekwalifikujących się do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.</p> <p><u>Wnioskowana technologia medyczna nie powinna być finansowana ze środków publicznych:</u> Duży koszt leczenia.</p>

Źródło:

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

W niniejszym rozdziale opisano wnioski wynikające z odnalezionych wytycznych, rekomendacji klinicznych i refundacyjnych dotyczących zastosowania azacytydyny w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, ostrej białaczki szpikowej oraz przewlekłej białaczki mielomonocytovej.

Dokładny opis rekomendacji dla zespołów mielodysplastycznych oraz ostrej białaczki szpikowej w okresie do marca 2011 r. znajduje się w raportach: AOTM-OT-0390 i AOTM-OT-0391. W rozdziałach 4.1. 4.2. zostaną omówione rekomendacje odnalezione w trakcie aktualizacji raportu. W poniższej tabeli zestawiono natomiast podsumowanie wszystkich rekomendacji (również tych z poprzedniej oceny).

Na potrzeby niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dla zespołów mielodysplastycznych i ostrej białaczki szpikowej w okresie od kwietnia 2011 r. oraz dodatkowo dla przewlekłej białaczki mielomonocytovej (data wyszukiwania 6-15.02.2013 r.)

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

Tabela 6. Odnalezione rekomendacje kliniczne i finansowe dotyczące stosowania azacytydyny

Kraj	Organizacja	Rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Jednostka chorobowa	Uwagi
Rekomendacje kliniczne					
Polska	PTHiT	2010	pozytywna	MDS	
	PUO	2011	pozytywna	MDS	
Stany Zjednoczone	NCCN	2013	pozytywna	MDS (CMML)	
				AML	
Europa	ESMO	2010	pozytywna	AML, MDS	
	LeukemiaNet	2009	pozytywna	AML z 20-30% blastów	AML z 20-30% blastów
Wielka Brytania	MCCN	2010	pozytywna	MDS	opcja z wyboru do rozważenia
	NICE	2011	pozytywna	MDS, CMML, AML	określone kryteria zaawansowania choroby
Francja	Prescrire	2010	pozytywna	MDS	kontynuowanie oceny ryzyko/korzyść
Hiszpania	CAMUH	2010	pozytywna	MDS, CMML, AML	AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją
	CATFAC	2010	pozytywna	MDS	
Holandia	CVZ	2009	pozytywna	MDS	
		2009	pozytywna	AML	AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją
Niemcy	MDS SG	2010	pozytywna	MDS	RAEB-t wg klasyfikacji FAB
Kanada	HC	2010	pozytywna	MDS, AML	AML z 20-39% blastów i wieloliniową dysplazją; pacjenci, u których nie można natychmiast wykonać HSCT
	CCEBC-MDS			MDS	
Rekomendacje finansowe					
Kanada	MHLTC	2010	pozytywna	MDS	w ramach Cancer Care Ontario's New Drug Funding Program
	CED	2011	pozytywna	MDS, AML	AML z 20-30% blastów
Nowa Zelandia	PTAC	2010	pozytywna	MDS, CMML, AML	AML związana z MDS
	CaTSoP	2009	pozytywna	MDS, AML	pacjenci zależni od transfuzji
Szkocja	SMC	2011	pozytywna	MDS, AML, CMML	określone kryteria zaawansowania choroby

Kraj	Organizacja	Rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Jednostka chorobowa	Uwagi
Australia	PBAC	2009	pozytywna	MDS, AML, CMML	na liście leków specjalistycznych
Francja	HAS	2009	pozytywna	MDS, AML, CMML	w szpitalnictwie i usługach publicznych
Wielka Brytania	NICE	2011	pozytywna	MDS, CMML, AML	wzięto pod uwagę zastosowanie zaproponowanego PAS (<i>Patient Access Scheme</i>)

4.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeglądu rekomendacji na potrzeby raportów AOTM-OT-0390 i AOTM-OT-0391 odnaleziono:

- 6 rekomendacji dla AML (Hiszpania, Holandia, Niemcy, Kanada - 2 rek., USA), wszystkie były rekomendacjami pozytywnymi. W większości dotyczyły AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją.
- 12 rekomendacji dla MDS (dla Europy oraz krajów: Polska, USA, Kanada, Wlk. Brytania, Francja, Hiszpania, Niemcy, Holandia), wszystkie były rekomendacjami pozytywnymi.

W poniższej tabeli przedstawiono pięć pozytywnych rekomendacji klinicznych odnalezionych w wyniku aktualizacji wyszukiwania. Rekomendacje zostały wydane dla Polski, Anglii i Walii, USA oraz dla Europy. Rekomendacje NCCN oraz PUO są aktualizacją poprzednich rekomendacji – wnioski nie uległy zmianie.

Tabela 7. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NICE 2011 Anglia i Walia <u>Źródła finansowania:</u> środki publiczne	leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS), przewlekłej białaczki mielomonocytozowej (CMML) oraz ostrej białaczki szpikowej (AML) azacytydyną	rekomendacja wydana na podst. systematycznego przeglądu badań klinicznych w bazach, m.in. MEDLINE, Embase, and The Cochrane Library	Azacytydyna jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna w leczeniu pacjentów dorosłych niekwalifikujących się przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: <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 mielomonocytozową z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, lub • ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO jeżeli producent dostarczy azacytydynę po obniżonej cenie w ramach PAS (<i>Patient Access Scheme</i>). Uzasadnienie rekomendacji: <ul style="list-style-type: none"> • biorąc pod uwagę zagadnienia związane z terapiami <i>end-of-life</i> stwierdzono, że stosowanie azacytydyny wprowadza istotną zmianę w terapii pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, • wzięto także pod uwagę efektywność kosztową azacytydyny przy uwzględnieniu zaproponowanego PAS. Źródło: NICE 2011
European LeukemiaNet 2009 <u>Źródła finansowania:</u> środki Programu Ramowego UE	diagnostyka i leczenie AML u dorosłych	panel 19 ekspertów na podstawie przeglądu literatury (bazy PubMed, Cochrane, Medline)	Azacytydyna została zatwierdzona w leczeniu pacjentów starszych z AML z 20-30% blastów. Uzasadnienie: na podstawie wyników dotyczących skuteczności klinicznej Źródło: Döhner 2010
NCCN National Comprehensive Cancer Network USA 2013	leczenie AML	panel ekspertów	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)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
			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 Źródło: NCCN AML 2013
	Leczenie MDS (w tym CMML)		Azacytydyna jest rekomendowana m.in. w leczeniu MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z klasyfikacją IPSS u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych lub, u których wystąpił nawrót choroby po przeszczepie. Źródło: NCCN MDS 2013
PUO Polska Unia Onkologii 2011 r.	Leczenie MDS	panel ekspertów	Azacytydyna jest rekomendowana w leczeniu pacjentów z MDS, którzy zostali zdyskwalifikowani z leczenia intensywnego, i u których leczenie substytucyjne jest niewystarczające. Źródło: PUO 2011

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku przeglądu rekomendacji refundacyjnych na potrzeby raportów *AOTM-OT-0390* i *AOTM-OT-0391* odnaleziono:

- 5 rekomendacji dla AML, w tym 4 rekomendacje pozytywne oraz 1 negatywna. Rekomendacja negatywna została uzasadniona niewystarczającymi danymi dot. analizy ekonomicznej (Szkocja). Pozostałe rekomendacje pozytywne zostały wydane dla Australii, Francji oraz Nowej Zelandii.
- 6 rekomendacji dla MDS, w tym 5 rekomendacji pozytywnych oraz jedna negatywna. Rekomendacja negatywna została uzasadniona niewystarczającymi danymi dot. analizy ekonomicznej (Szkocja). Pozostałe rekomendacje pozytywne zostały wydane dla Australii, Francji, Kanady oraz Nowej Zelandii.

W tabeli 8 przedstawiono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne odnalezione w wyniku aktualizującego wyszukiwania. Pozytywna rekomendacja szkocka (SMC) z 2011 jest aktualizacją rekomendacji negatywnej z 2010 roku.

Tabela 8. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC (NHS Scotland) 2011	finansowanie azacytydyny (Vidaza) 100mg (proszek do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań)	Azacytydyna (vidaza) jest rekomendowana do stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu dorosłych pacjentów niekwalifikujących się przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: <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. Źródło: SMC 2011</p>
CED, Ministry of Health and Long-Term Care Ontario 2011 Kanada	Finansowanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych (MSD)	CED rekomenduje finansowanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych w odniesieniu do określonych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • zespół mielodysplastyczny o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, • ostra białaczka szpikowa z 20-30% blastów. <p>Uzasadnienie: wzięto pod uwagę wykazanie przedłużenia przeżycia u pacjentów MDS wysokiego ryzyka, mając jednocześnie na uwadze wysokie koszty terapii. Źródło: CED 2011</p>

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Azacytydyna obecnie finansowana jest w ramach świadczenia gwarantowanego jakim jest terapeutyczny program zdrowotny: chemioterapia niestandardowa.

Informacje przekazane przez Narodowy Fundusz Zdrowia pismem z dnia 13.02.2013 r. znak: NFZ/CF/DGL/2013/073/0054/W/03940/AKW dotyczące finansowanie azacytydyny w Polsce przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Dane NFZ dotyczące finansowania azacytydyny

ICD 10	Rok 2011			Rok 2012		
	Lb zgód	Lb PESEL	Kwota zgód (PLN)	Lb. zgód	Lb. PESEL	Kwota zgód (PLN)
C92	1	1	57 979,32	4	1	193 107,30
C92.0	48	30	2 606 628,55	58	40	2 289 076,50
C92.1	1	1	63 365,40	-	-	-
C92.7	-	-	-	3	1	112 665,12
C93.1	2	2	123 245,70	8	7	329 887,32
D46	11	7	535 294,75	12	6	532 544,40
D46.0	4	3	216 245,85	9	7	483 032,11
D46.1	2	1	116 670,01	3	2	129 743,60
D46.2	44	26	2 514 835,88	49	34	1 880 917,24
D46.3	22	12	1 070 627,57	39	23	1 538 681,49
D46.7	35	16	1 799 928,65	43	22	2 051 949,53
D46.9	18	14	920 857,18	36	24	1 441 072,51
D47.1	-	-	-	5	3	241 622,25
suma	188	112	10 025 678,86	269	165	11 224 299,37

Średnia cena za mg w 2011 r. – ██████████, 2012 r. – ██████████

Źródło: korespondencja

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

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 10. 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
Bułgaria	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

n/a (*not applicable*) nie dotyczy

Źródło: korespondencja

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

Podczas prac nad oceną zastosowania azacytydyny w leczeniu zespołów mielodysplastycznych oraz ostrej białaczki szpikowej w 2010/2011 roku, podmiot odpowiedzialny przekazał komplety analiz farmakoekonomicznych dla obu wskazań (oprócz analizy ekonomicznej, którą wykonano wspólnie dla obu wskazań).

Podstawą analizy klinicznej dla zastosowania azacytydyny w leczeniu zespołów mielodysplastycznych było jedno pierwotne, międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne typu open-label – AZA-001 (Fenaux 2009), którego celem była ocena skuteczności azacytydyny pod względem całkowitego przeżycia w porównaniu z trzema najpowszechniej stosowanymi sposobami leczenia MDS z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem wg IPSS. Ponadto do analizy AEK podmiotu włączono jedno pierwotne, randomizowane wielośrodkowe badanie kliniczne – CALGB 9221 –Cancer and Leukemia Group B (Silverman 2002 i Kornblith 2002), które porównywało efektywność kliniczną azacytydyny z najlepszym leczeniem wspomagającym u pacjentów z MDS.

AEK 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 białaczką szpikową (AML) według aktualnej klasyfikacji WHO.

Szczegóły dotyczące metodyki obu badań oraz ich ograniczeń opisano w raportach AOTM-OT-390 i AOTM-OT-391.

W niniejszym raporcie zostanie przypomniana pełna część dotycząca wyników uzyskanych z badania AZA-001 i CALGB 9221 dla pacjentów z MDS oraz dla podsumowanie wyników dla subpopulacji pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej.

Należy mieć na uwadze, że populacja pacjentów w badaniu AZA-001 obejmowała pacjentów z oporną na leczenie niedokrwistością z nadmiarem blastów, oporną na leczenie niedokrwistością z nadmiarem blastów w stanie transformacji lub przewlekłą białaczką mielomonocytową czyli wszystkie trzy grupy wskazań będące przedmiotem zlecenia MZ.

Dodatkowo przeprowadzono aktualizację wyszukiwania w bazach medycznych, a także wytycznych klinicznych, rekomendacji klinicznych i finansowych. Wyniki aktualizacji AOTM zostaną przedstawione w rozdziale 4.

W trakcie aktualizacji przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library (data wyszukiwania 21.01.2013 r.). Dla AML i MDS przeprowadzono przeszukiwanie uzupełniające względem poprzedniej oceny, natomiast dla CMML przeprowadzono pełne wyszukiwanie.

Selekcja abstraktów prowadzona była przez dwie osoby. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Zidentyfikowane prace oceniane były pod kątem zgodności tytułu i abstraktu celem analizy.

6.1.1. Wyniki analizy klinicznej

6.1.1.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.1.1.1. Informacje z raportu AOTM-OT-390

Celem raportu przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny w trakcie poprzedniej oceny było porównanie efektywności klinicznej azacytydyny ze standardowymi schematami leczenia u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, z grupy pośredniego-2 oraz wysokiego ryzyka według IPSS, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Analizę kliniczną oparto na wynikach badania AZA-001, w którym głównym ocenianym punktem końcowym było całkowite przeżycie. Wyniki dla tego punktu końcowego przedstawiono dla wszystkich pacjentów przyjmujących azacytydynę i leczenie standardowe, a także dla podgrup, u których zastosowano:

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

W każdej podgrupie można było stosować najlepsze leczenie wspomagające.

Tabela 11. Mediana całkowitego przeżycia i hazard względny dla porównania azacytydyny ze standardowym leczeniem, z uwzględnieniem podgrup leczenia [wg tab. 17. i 18. z AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny oraz publikacji Fenaux 2009]

Punkt końcowy	Interwencja	n/N (%)	Mediana w miesiącach (95% CI)	HR (95% CI)	p
Całkowite przeżycie	Interwencje w ogólnym ujęciu				
	AZA	82/179 (46)	24,5 (9,9; NR)	0,58 (0,43;0,77)	0,0001
	CCR	113/179 (63)	15 (5,6;24,1)		
	Interwencje w porównywanych 3 podgrupach				
	AZA vs BSC				
	AZA	53/117 (45)	21,1 (10,5; NR)	0,58 (0,40;0,85)	0,0045
	BSC	66/105 (63)	11,5 (5,7; NR)		
	AZA vs LDAC				
	AZA	20/45 (44)	24,5 (8,4-34,7)	0,36 (0,20;0,65)	0,0006
	LDAC	31/49 (63)	15,3 (4,9;25,8)		
	AZA vs IC				
	AZA	9/17 (53)	25,1 (10,0; NR)	0,76 (0,33;1,74)	0,51
	IC	16/25 (64)	15,7 (8,2;24,1)		

pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie, NR - (ang. *not reached*) - nie osiągnięto

Zastosowanie azacytydyny **istotnie statystycznie wydłużało** medianę całkowitego czasu przeżycia pacjentów w porównaniu do:

- leczenia konwencjonalnego, hazard względny wyniósł 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77), co oznacza, że w grupie leczonych azacytydyną prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu stanowiło 58% tego prawdopodobieństwa w grupie leczonych standardowo (p=0,0001),
- najlepszego leczenia wspomagającego, HR=0,58 (95% CI: 0,49; 0,85), p=0,0045,
- niskich dawek cytarabiny, HR=0,36 (95% CI: 0,20; 0,65), p=0,0006.

Mediany całkowitego czasu przeżycia wydłużyły się o 9,4 miesiąca, 9,57 miesiąca i 9,15 miesiąca odpowiednio dla azacytydyny vs leczenie standardowe, azacytydyny vs najlepsze leczenie wspomagające i azacytydyny vs niskie dawki cytarabiny.

Nie wykazano istotności statystycznej w przypadku stosowania AZA vs IC (HR=0,76 [95% CI: 0,33; 1,74], p=0,51).

Dodatkowo obliczono odsetek pacjentów, którzy przeżyli pierwsze dwa lata badania i był on wyraźnie większy w grupie azacytydyny (50,8%) w porównaniu do grupy leczenia konwencjonalnego (26,2%). Ze względu na brak wystarczających danych, obliczenie hazardu względnego nie było możliwe.

Tabela 12. Mediana czasu do wystąpienia transformacji w AML i hazard względny dla porównania azacytydyny ze standardowym leczeniem, z uwzględnieniem podgrup leczenia [wg tab. 20. i 21. z AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny oraz publikacji Fenaux 2009]

Punkt końcowy	Interwencja	n/N (%)	Mediana w miesiącach (95%CI)	HR (95% CI)	p
Czas do wystąpienia transformacji AML	Interwencje w ogólnym ujęciu				
	AZA	78/179 (43,6)	17,8 (13,6; 23,6)	0,50 (0,35;0,70)	<0,0001
	CCR	71/179 (39,7)	11,5 (8,3; 14,5)		
	Interwencje w porównywanych 3 podgrupach				
	AZA vs BSC				
	AZA	50/117 (42,7)	15,0 (8,8; 27,6)	0,41 (0,27;0,63)	<0,0001
	BSC	45/105 (42,9)	10,1 (3,9; 19,8)		
	AZA vs LDAC				
	AZA	22/45 (48,9)	15,0 (7,3; 25,5)	0,55 (0,28; 1,11)	0,097
	LDAC	16/49 (32,7)	14,5 (4,9; 19,2)		
	AZA vs IC				
	AZA	6/17 (35,3)	23,1 (6,4; 25,4)	0,48 (0,16; 1,45)	0,19
	IC	10/25 (40,0)	10,7 (4,6; 15,4)		

pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie.

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

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

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

Tabela 13. Liczba i odsetek pacjentów oraz parametry EBM dla całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie, stabilnej postaci choroby, odpowiedzi na leczenie ogółem i poprawy hematologicznej dla porównania azacytydyny ze standardowym leczeniem [wg tab. 22-36. z AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny oraz publikacji Fenaux 2009]

Punkt końcowy		Interwencja	n/N (%)	OR* (95% CI)	p**	RB (95% CI)	RBI (95% CI)	ABI (95% CI)	NNT (95% CI)
Całkowita odpowiedź na leczenie		AZA	30/179 (17)	2,37 (1,16; 5,02)	0,015	2,14 (1,19; 3,88)	1,14 (0,19; 2,88)	0,09 (0,02; 0,16)	12 (7; 46)
		CCR	14/179 (8)						
Częściowa odpowiedź na leczenie		AZA	21/179 (12)	3,27 (1,35; 7,89)***	0,009***	-	-	-	-
		CCR	7/179 (4)						
Stabilna postać choroby		AZA	75/179 (42)	1,26 (0,81;1,98)	0,33				
		CCR	65/179 (36)						
Odpowiedź na leczenie ogółem	Całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie oraz stabilna postać choroby****	AZA	126/179 (70)	2,57 (1,63; 4,07)	<0,0001***	1,47 (1,23; 1,76)	0,47 (0,23; 0,76)	0,22 (0,12; 0,32)	5 (4; 9)
		CCR	86/179 (48)						
	Całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie	AZA	51/179 (29)	3,00 (1,67; 5,52)	0,0001	2,43 (1,54; 3,87)	1,43 (0,54; 2,87)	0,17 (0,09; 0,25)	6 (5; 12)
		CCR	21/179 (12)						
Poprawa hematologiczna	Ogółem	AZA	87/177 (49)	2,41 (1,52; 3,83)	<0,0001	1,72 (1,31; 2,27)	0,72 (0,31; 1,27)	0,21 (0,10; 0,30)	5 (4; 10)
		CCR	51/178 (29)						
	Linia erytrocytarna	AZA	62/157 (40)	5,49 (2,94; 10,60)	<0,0001	3,72 (2,31; 6,08)	2,72 (1,31; 5,08)	0,29 (0,20; 0,38)	4 (3; 6)
		CCR	17/160 (11)						
	Linia płytkowa	AZA	46/141 (33)	2,99 (1,57; 5,84)	0,0003	2,34 (1,45; 3,83)	1,34 (0,45; 2,83)	0,19 (0,09; 0,28)	6 (4; 12)
		CCR	18/129 (14)						
	Linia leukocytarna	AZA	25/131 (19,1)	1,07 (0,53;2,18)	0,87				
		CCR	20/111 (18)						

pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie; bd – brak danych; * obliczono na podstawie dostępnych danych; ** zob. publikacja Fenaux 2009 (tab. 2); *** wyliczenia własne analityka AOTM przy pomocy programu RevMan, dla częściowej odpowiedzi na leczenie w AEK podano, iż OR=3,14 (95% CI: 0,93;13,6), a wynik nie jest znamienne statystycznie;**** punkt końcowy wyliczony przez autorów AEK.

Iloraz szans (OR) wystąpienia **całkowitej odpowiedzi na leczenie** wyniósł 2,37 (95% CI: 1,16; 5,02), co oznacza, że szansa wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej azacytydyną była 2,37 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie leczenia konwencjonalnego (p=0,015). Azacytydynę zamiast leczenia konwencjonalnego należy podać 12 pacjentom w okresie 12 miesięcy, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek całkowitej odpowiedzi na leczenie (NNT=12 [95% CI: 7; 46]). Ponadto badanie AZA-001 wykazało, że leczenie azacytydyną w porównaniu do leczenia konwencjonalnego **istotnie statystycznie poprawia wystąpienie:**

- **częściowej odpowiedzi na leczenie** (OR=3,27 [95% CI: 1,35; 7,89], p=0,009);
- **odpowiedzi na leczenie ogółem**, czyli całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz stabilnej postaci choroby (OR=2,57 [95% CI: 1,63; 4,07], p<0,0001), jak również całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=3,00 [95% CI: 1,67; 5,52], p=0,0001);
- **poprawy hematologicznej ogółem** (OR=2,41 [95% CI: 1,52; 3,83], p<0,0001), a także **istotnej poprawy hematologicznej w zakresie linii erytrocytarnej** (OR=5,49 [95% CI: 2,94; 10,60], p<0,0001) i w zakresie linii płytkowej (OR=2,99 [95% CI: 1,57; 5,84], p=0,0003).

Nie wykazano istotności statystycznej dla punktów końcowych tj.: stabilna postać choroby (OR=1,26 [95% CI: 0,81; 1,98], p=0,33) i istotna poprawa hematologiczna w zakresie linii leukocytarnej (OR=1,07 [95% CI: 0,53; 2,18] p=0,87).

Wyniki dla badania CALGB 9221

W badaniu CALGB 9221 całkowity czas przeżycia był głównym analizowanym punktem końcowym. W niniejszym badaniu wyniki podano dla pacjentów ogółem (RA/RARS/RAEB/RAEB-t lub CMML), a także w podziale na grupy ryzyka wg FAB, czyli niskie ryzyko obejmujące pacjentów z RA/RARS (co nie jest przedmiotem analizy, dlatego pominięto je w niniejszym raporcie) oraz wysokie ryzyko obejmujące osoby z RAEB, RAEB-t lub CMML (przedstawiono poniżej w formie opisowej).

Tabela 14. Mediana czasu dla punktów końcowych porównujących azacytydynę z najlepszym leczeniem wspomagającym [wg tab. 57. i 58, 65-67. z AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Punkt końcowy	Interwencja	Populacja całkowita		p****
		N	Mediana w miesiącach (95% CI)	
Całkowity czas przeżycia	AZA	99	20 (16; 26)	0,10
	BSC	92	14 (12; 14)	
Czas do wystąpienia odpowiedzi wstępnej	AZA	99	64*	-
	BSC	92	bd	
Czas do wystąpienia odpowiedzi najlepszej	AZA	99	93*	-
	BSC	92	bd	
Czas trwania odpowiedzi	AZA	60**	15 (11; 20)	-
	BSC	5**	bd	
Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia	AZA	99	9,1 (5,6; 11)	<0,0001
	BSC	92	3,8 (3,5; 4,0)	
Czas do wystąpienia transformacji w AML lub zgonu	AZA	89****	21 (16; 27)	0,007
	BSC	82****	12 (8; 15)	

pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie; bd – *brak danych*; * medianę podano w dniach; ** pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź lub poprawę stanu zdrowia; *** 20 pacjentów (po 10 z każdej grupy) ze stwierdzonym AML w okresie *baseline* wyłączono z analizy omawianego punktu końcowego; **** zob. publikacja Silverman 2002.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami stosującymi azacytydynę i najlepsze leczenie wspomagające w odniesieniu do mediany całkowitego czasu przeżycia (p=0,10).

Mediany czasu do wystąpienia wstępnej odpowiedzi oraz najlepszej odpowiedzi, a także czasu trwania odpowiedzi podano jedynie dla pacjentów leczonych azacytydyną, było to odpowiednio 64 i 93 dni oraz 15 miesięcy (95% CI: 11; 20).

W niniejszym badaniu wykazano, że azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego **istotnie statystycznie wydłuża medianę czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii** (Me=9,1 [95% CI: 5,6; 11] vs Me=3,8 [95% CI: 3,5; 4,0], $p<0,0001$) oraz medianę **czasu do wystąpienia transformacji do AML lub zgonu** (Me=21 [95% CI: 16; 27] vs Me=12 [95% CI: 8; 15], $p=0,007$).

Dodatkowo poinformowano, że u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, czyli RAEB, RAEB-t lub CMML, leczonych azacytydyną mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 18 miesięcy w porównaniu do mediany 13 miesięcy w grupie najlepszego leczenia wspomagającego. Brak informacji o istotności statystycznej. Natomiast mediana **czasu do wystąpienia transformacji w AML lub zgonu** u leczonych wspomagająco wyniosła 8 miesięcy (95% CI: 4; 13), a w grupie chorych leczonych azacytydyną – 19 miesięcy (95% CI: 13; 21). Różnica pomiędzy analizowanymi grupami **wykazała znamienność statystyczną** ($p=0,004$).

Tabela 15 Liczba i odsetek pacjentów oraz parametry EBM dla poniższych punktów końcowych porównujących azacytydynę z najlepszym leczeniem wspomagającym [wg tab. 59-61., 63., 64., 68-70. z AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Punkt końcowy	INT	n/N (%)	OR (95% CI)*	p****	RB (95% CI)	RBI (95% CI)	ABI (95% CI)	NNT (95% CI)
Całkowita odpowiedź na leczenie	AZA	7/99 (7)	7,33 (1,63;33,07) **	0,01	-	-	-	-
	BSC	0/92 (0)						
Częściowa odpowiedź na leczenie	AZA	16/99 (16)	8,12 (2,92;22,57) **	bd	-	-	-	-
	BSC	0/92 (0)						
Poprawa stanu zdrowia	AZA	37/99 (37)	10,38 (3,73;35,37)	bd	6,88 (2,96;16,48)	5,88 (1,96;15,48)	0,32 (0,21;0,43)	4 (3;5)
	BSC	5/92 (5)						
Odpowiedź na leczenie ogółem	AZA	60/99 (60)	26,77 (7,62;90,35)	0,0001	11,15 (4,93;26,19)	10,15 (3,93;25,19)	0,55 (0,44;0,65)	2 (2;3)
	BSC	5/92 (5)						
Transformacja w AML	AZA	13/89*** (15)	0,28 (0,12;0,62)	0,001	0,39 (0,22;0,67)	0,61 (0,33;0,78)	0,23 (0,1;0,36)	5 (3;10)
	BSC	31/82*** (38)						
Odpowiedź trójliniowa	AZA	23/99 (23)	8,86 (3,71;21,15) **	bd	-	-	-	-
	BSC	0/92 (0)						

pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie; bd – brak danych; INT - interwencja * obliczono na podstawie dostępnych danych; ** obliczono metodą Peto; *** 20 pacjentów (po 10 z każdej grupy) ze stwierdzonym AML w okresie *baseline* wyłączono z analizy omawianego punktu końcowego; **** zob. publikacja Silverman 2002.

Całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła jedynie u pacjentów otrzymujących azacytydynę. Iloraz szans dla całkowitej odpowiedzi na leczenie wyniósł 7,33 [95% CI: 1,63; 33,07]), co oznacza, że szansa wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie lezonej azacytydyną była ponad 7 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie z najlepszym leczeniem wspomagającym ($p=0,01$).

W badaniu wykazano, iż azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego była **istotnie statystycznie skuteczniejsza** także odnośnie następujących punktów końcowych:

- **częściowej odpowiedzi na leczenie** (OR=8,12 [95% CI: 2,92; 22,57]), która wystąpiła jedynie w grupie pacjentów otrzymujących azacytydynę;
- **poprawy stanu zdrowia** (OR=10,38 [95% CI: 3,73; 35,37]);

- **odpowiedzi na leczenie ogółem**, czyli całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz poprawy stanu zdrowia (OR=26,77 [95% CI: 7,62; 90,35], p=0,0001);
- **transformacji do AML** (OR=0,28 [95% CI: 0,12; 0,62], p=0,001);
- **odpowiedzi trojliniowej** (OR=8,86 [95% CI: 3,71; 21,15]), która wystąpiła jedynie w grupie pacjentów przyjmujących azacytydynę.

W grupie wysokiego ryzyka (RAEB, RAEB-t, CMML) spośród osób, które otrzymywały azacytydynę całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 8% pacjentów (n=5), częściową odpowiedź na leczenie 15% pacjentów (n=10), a poprawę stanu zdrowia 38% pacjentów (n=25).

Z całej grupy pacjentów leczonych azacytydyną, u których zaobserwowano poprawę stanu zdrowia (n=37), wyszczególniono tych, którzy uzyskali poprawę w zakresie: trzech linii komórkowych (erytrocytarnej, leukocytarnej, płytkowej – 13 pacjentów (35%), dwóch linii komórkowych – 11 pacjentów (30%) i jednej linii komórkowej – 13 pacjentów (35%). Dane dla odpowiedzi w jednej linii komórkowej podano tylko dla grupy leczonej azacytydyną, co uniemożliwiło dalsze obliczenia statystyczne. Spośród 99 pacjentów zrandomizowanych do ramienia azacytydyny u 51% zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi w zakresie linii erytrocytarnej, u 47% w zakresie linii płytkowej, a u 40% w zakresie linii leukocytarnej.

Dodatkowo zwrócono uwagę, że w pierwszym miesiącu leczenia średnia liczba transfuzji RBC u pacjentów przyjmujących azacytydynę najpierw wzrosła, a w miarę przyjmowania kolejnych dawek leku malała. Natomiast w przypadku grupy otrzymującej tylko najlepsze leczenie wspomagające średnia liczba transfuzji cały czas utrzymywała się na stałym poziomie lub wzrastała.

Nie oszacowano standardowych parametrów EBM dla **jakości życia**, ani nie zamieszczono danych pozwalających na ich wyliczenie. W toku analizy (w oparciu o modele regresji) wykazano, że stosowanie azacytydyny (niezależnie od okresu obserwacji - *over time*) wiąże się z istotnie większą poprawą jakości życia (w stosunku do grupy leczenia wspomagającego) dla objawów tj.: **zmęczenie, duszność, sprawność fizyczna** (zgodnie z EORTC) oraz **emocje pozytywne i zaburzenia psychiczne** (zgodnie z MHI). Różnice pozostały znamienne po skorygowaniu wyników o liczbę wykonanych transfuzji RBC (z wyjątkiem MHI – zaburzenia psychiczne¹, gdzie skorygowany p=0,038 wykazał brak istotności statystycznej na poziomie p=0,017).

Źródło: AOTM-OT-390

6.1.1.1.1. Podsumowanie z raportu AOTM-OT-391

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 rozumianym jako najlepsze leczenie wspomagające, standardowa chemioterapia i niskie dawki cytarabiny 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);

¹ Informacja z badania Kornbith 2002, w AEK podano, iż były to emocje pozytywne.

- 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 intensywna chemioterapia (HR=0,97 [95% CI: 0,19; 5,10]) oraz względem niskich dawek cytarabiny (HR=0,37 [95% CI: (0,12; 1,13)]).

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

6.1.1.1.2. *Inne odnalezione informacje*

W trakcie przeprowadzonej przez AOTM aktualizacji przeglądu systematycznego odnaleziono jedną publikację Silverman 2011 dotyczącą badania AZA-001. Celem wtórnej analizy wyników badania AZA-001 opisanej w publikacji Silvermann 2011 było określenie czasu do pierwszej odpowiedzi oraz sprawdzenie czy kontynuacja leczenia powoduje poprawę uzyskanej odpowiedzi.

Wyniki

Ze 179 pacjentów leczonych azacytydyną w badaniu AZA-001 91 (51%) uzyskało odpowiedź (całkowitą, częściową lub hematologiczną). Do analizy Silvermann 2011 włączono wszystkich 91 pacjentów, u których uzyskano jakąkolwiek odpowiedź. Rodzaj uzyskanych odpowiedzi u tych pacjentów przedstawia tabela 16.

Tabela 16. Liczba cykli terapii azacytydyną otrzymanych przez pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa poprawa oraz poprawa hematologiczna.

Odpowiedź	Liczba pacjentów N (%)	Liczba cykli leczenia azacytydyną	
		mediana	zakres
Ogółem	91(100)	14.0	2-30
Całkowita odpowiedź	30 (33.0)	16.5	5-30
Częściowa odpowiedź	21 (23.1)	14.0	2-27
Poprawa hematologiczna	40 (44.0)	11.5	3-25

Grupa pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie ogółem otrzymała średnio 14 cykli leczenia azacytydyną, a w przypadku poszczególnych odpowiedzi: całkowitej, częściowej oraz poprawy hematologicznej mediany te wynosiły odpowiednio 16.5, 14.0 oraz 11.5 cykli.

Jak wynika z przeprowadzonej analizy 91% pacjentów odpowiadających na leczenie osiągnęło pierwszą odpowiedź w ciągu 6 cykli terapii. W przypadku pozostałych 9% pacjentów wszyscy osiągnęli pierwszą odpowiedź do 12. cyklu (za wyjątkiem jednego pacjenta, który osiągnął pierwszą odpowiedź w cyklu 16.).

Pierwsza odpowiedź u 52% pacjentów była jednocześnie najlepszą odpowiedzią. W przypadku pozostałych 48% pacjentów, kontynuacja terapii azacytydyną po uzyskaniu pierwszej odpowiedzi prowadziła do uzyskania odpowiedzi z wyższej kategorii.

Wnioski autorów publikacji: wyniki analizy wskazują, iż pomimo wystąpienia większości odpowiedzi w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia, kontynuacja leczenia azacytydyną prowadzi do dalszej poprawy w odpowiedzi u prawie połowy pacjentów (48%). Dane te zdaniem autorów publikacji mogą wskazywać na zasadność kontynuowania terapii azacytydyną u pacjentów, u których występuje odpowiedź.

Źródło: Silverman 2011

W trakcie aktualizacji odnaleziono także publikacje dotyczące zastosowania azacytydyny ale odnoszące się do innych problemów klinicznych np. podawania AZA:

- w innym niż zarejestrowane wskazanie MDS (w MDS o niskim ryzyku) Fili 2011
- przed zabiegiem przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych Field 2012,
- w leczeniu nowotwory mieloproliferacyjnych związanych z leczeniem Fianchi 2012,
- w terapii sekwencyjnej (np. AZA i LEN) u starszych pacjentów z AML Pollyea 2012,
- w kombinacji z innymi lekami np. LEN Sekeres 2012.

6.1.1.2. Bezpieczeństwo

Pełne omówienie bezpieczeństwa stosowania azacytydyny znajduje się w raportach AOTM-OT-0390 i AOTM-OT-0391. Poniżej przedstawione zostanie jedynie krótkie podsumowanie informacji w nich zawartych.

6.1.1.2.1. Informacje z raportu AOTM-OT-390

W badaniu AZA-001 wykazano, że azacytydyna istotnie statystycznie zmniejsza szansę wystąpienia **zgonu ogółem** (OR=0,48 [CI 95% 0,31; 0,76]) oraz szansę **rezygnacji z badania ogółem** (OR=0,53 [CI 95% 0,34; 0,83]) w porównaniu do grupy leczenia standardowego. Leczenie standardowe miało lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do leczenia azacytydyną w przypadku hematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 wg NCT-CTC dla neutropenii oraz zwiększenia stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 także dla neutropenii (różnica istotna statystycznie).

Istotności statystycznej nie wykazano w przypadku wystąpienia: zgonu podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia, rezygnacji z badania z powodu hematologicznych działań niepożądanych, hematologicznych działań niepożądanych w stopniach 3 i 4 wg NCT-CTC dla trombocytopenii i anemii, zwiększenia stopnia

toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 również dla trombocytopenii i anemii oraz wystąpienia AML.

Niekompletność danych dotyczących bezpieczeństwa w badaniu CALGB 9221 nie pozwoliła na przeprowadzenie analizy statystycznej. Podano jedynie informacje, że infekcje ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 20% pacjentów, a nudności i wymioty u 4% chorych. Opisano również jeden przypadek zgonu związanego z leczeniem. Najczęściej występującym działaniem toksycznym związanym ze stosowaniem azacytydyny była mielosupresja. W oparciu o kryteria CALGB leukopenia stopnia 3 lub 4 wystąpiła u 59%, granulocytopenia u 81%, trombocytopenia u 70% pacjentów w grupie azacytydyny. W wyniku przyjęcia nowych kryteriów oceny toksyczności hematologicznej leukopenię 3 lub 4 stopnia odnotowano u 43%, granulocytopenię u 58%, a trombocytopenię u 52% pacjentów otrzymujących azacytydynę. Toksyczność występowała krótkotrwale, a pacjenci wracali do poziomu normy do czasu rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Silverman 2006

U pacjentów, u których zastosowano azacytydynę nastąpiło przesunięcie wartości hematologicznych wg kryteriów NCI-CTC z poziomu 0-2 (obserwowanego u większości pacjentów przed leczeniem) do poziomu 3-4. Podanie azacytydyny związane było ze zwiększeniem cytopenii u < 78% pacjentów (protokół CALGB 9221). Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przesunięcie wartości hematologicznych z poziomu 0-2 do poziomu 4 był największy podczas pierwszego cyklu leczenia i zmniejszał się w kolejnych cyklach. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że azacytydyna nie wpływa na zwiększenie występowania infekcji u pacjentów. Istotne z klinicznego punktu widzenia infekcje (płuc, dróg moczowych czy krwi), jakie zaobserwowano podczas badania CALGB 9221, były charakterystyczne dla pacjentów z MDS. U pacjentów najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: trombocytopenia, anemia i nudności.

6.1.1.2.2. Informacje z raportu AOTM-OT-391

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).

6.1.1.2.3. Inne odnalezione informacje

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 odczyn 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 17. Działania niepożądane przyczynowo związane z leczeniem azacytydyną (wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem).

Działania niepożądane		
Bardzo częste (≥ 1/10)	Częste (≥ 1/100, < 1/10)	Niezbyt częste (≥ 1/1 000 do < 1/100)
<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie płuc*, zapalenie nosogardzieli; • gorączka neutropeniczna, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość**; • 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"> • posocznica neutropeniczna*, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie śluzówki nosa, opryszczka pospolita; • 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*, krwiomocz, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy; • w miejscu podania: siniaki, krwiaki, stwardnienie, wysypka, świąd, stan zapalny, odbarwienie, guzki i krwotok; • złe samopoczucie; • zmniejszenie masy ciała. 	<ul style="list-style-type: none"> • zespół lizy guza; • choroba śródmiąższowa płuc; • martwica w miejscu wstrzyknięcia.

*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*)”²
- 2) **sierpień 2008³** - uzupełniono informacje dotyczące działań niepożądanych:

² FDA, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm289980.htm> (data dostępu 14.02.2013 r.)

³ FDA, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm123301.htm> (data dostępu 14.02.2013 r.)

- 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.⁴

DrugLib.com⁵

- 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.

6.2. Analiza ekonomiczna

Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) i pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) podlegała już ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Szczegółowe omówienie wyników oceny znajduje się w raportach AOTM-OT-0390 i AOTM-OT-0391.

Analiza ekonomiczna przedstawiona wówczas przez podmiot odpowiedzialny została przeprowadzona wspólnie dla powyższych wskazań, co oznacza, że jej wyniki, tj. współczynnik kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności, są jednakowe dla MDS i AML. Warto przy tym podkreślić, że analizowany model ekonomicznego został zbudowany z wykorzystaniem danych jednostkowych pacjentów uczestniczących w próbie klinicznej AZA-001, tj. zarówno chorych na MDS, AML jak i CMML (w badaniu tym nie wyszczególniono danych dla subpopulacji chorych z wymienionymi jednostkami chorobowymi). W związku z powyższym przedstawione w niniejszej analizie wyniki należy uważać za adekwatne dla wszystkich wskazań rejestracyjnych AZA, tj. w leczeniu MDS, AML oraz CMML.

Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej dla ww. raportów zaprezentowano w rozdziale 6.2.1.

W niniejszym raporcie analitycy Agencji przygotowali aktualizację wyników pierwotnego modelu wnioskodawcy oraz skorygowali zidentyfikowane w tej analizie błędy. Opis zmian i aktualizacji znajduje się w rozdziale 6.2.2. Wyniki modelu po aktualizacji i z wprowadzonymi zmianami znajdują się w rozdziale 6.2.3, natomiast w rozdziale 6.2.4. przedstawiono wyniki analizy wrażliwości.

6.2.1. Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej z raportu AOTM-OT-0390 i AOTM-OT-0391

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet NFZ). [REDACTED]

⁴ MHRA, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con185134.pdf> (data dostępu 14.02.2013 r.)

⁵ DrugLib.com, http://www.druglib.com/druginfo/vidaza/side-effects_adverse-reactions/ (data dostępu 14.02.2013 r.)

Ocenę opłacalności stosowania azacytydyny w przedmiotowym wskazaniu wykonano w ramach analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności. Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników AEK oraz schematu modelu decyzyjnego (model Markowa) opracowanego i udostępnionego przez firmę Celgene.

Wykazano, że stosowanie azacytydyny w rozważanej populacji chorych wiąże się z [REDACTED]

Wartość współczynnika **ICER** (koszt uzyskania dodatkowego roku życia) wyniosła dla porównań:

- **AZA vs BSC** – [REDACTED]
- **AZA vs LDAC** – [REDACTED]
- **AZA vs IC** – [REDACTED]
- **AZA vs CCR** – [REDACTED]

Analiza kosztów-użyteczności stosowania azacytydyny w porównaniu z rozważanymi opcjami terapeutycznymi wykazała, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (**ICUR**) przy zastąpieniu wymienionych praktyk przez badaną opcję terapeutyczną, wynosi dla porównań:

- **AZA vs BSC** - [REDACTED]
- **AZA vs LDAC** - [REDACTED]
- **AZA vs IC** - [REDACTED]
- **AZA vs CCR** - [REDACTED]

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała zmianę wartości współczynnika ICER i ICUR w porównaniu do analizy podstawowej w granicach:

dla porównania **AZA vs BSC**: [REDACTED]

dla porównania **AZA vs LDAC**: [REDACTED]

- dla porównania **AZA vs IC**: [REDACTED]

Uzyskane w **analizie probabilistycznej** wyniki nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej. Leczenie z udziałem leku Vidaza[®] [REDACTED]: średnia wartość współczynnika **ICUR** dla porównań azacytydyny ze schematami **BSC, LDAC** i **IC** wyniosła odpowiednio: [REDACTED].

6.2.2. Opis wprowadzonych zmian i aktualizacji modelu wnioskodawcy

Analitycy AOTM zaktualizowali dane kosztowe uwzględnione w modelu wnioskodawcy na 2013 r. Wycenę punktową hospitalizacji związanej z podaniem leków, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) oraz podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) określono w oparciu o odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ. Średnią wartość punktu w poradniach hematologicznych w 2013 r. obliczono na podstawie informatora o umowach NFZ (ostatni dostęp 18.01.2013 r.), biorąc pod uwagę po trzy losowo wybrane poradnie z każdego województwa. Wyniki zebrano w tabelach Tabela 19 i Tabela 20. Z uwagi na średni wiek osób uczestniczących w badaniu AZA-001, wynoszący [REDACTED] lat w zależności od wybranego schematu leczenia, stawkę kapitałową świadczenia lekarza POZ pomnożono przez współczynnik korygujący 1,8.

Zaktualizowano także koszty produktów morfotycznych, hospitalizacji związanej z ich podaniem oraz leczenia działań niepożądanych (w ramach hospitalizacji). Wyniki zebrano w Tabeli 21. Ceny chemioterapeutyków zaktualizowano w oparciu o obwieszczenie Ministra Zdrowia oraz Zarządzenia Prezesa NFZ. Cenę azacytydyny zaktualizowano zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ. Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu wnioskodawcy oraz w oparciu o ceny leków zakupionych w ramach przetargów publicznych⁶ przyjęto, że lek Vidaza[®] nabywany jest przez świadczeniodawcę po urzędowej cenie zbytu (z pominięciem marży hurtowej). Wyniki zebrano w Tabeli 22.

Zaktualizowano również dane o śmiertelności ogólnej kobiet i mężczyzn w Polsce w oparciu o publikację GUS „Trwanie życia w 2011 r.”.

Analizy AOTM przeprowadzili przegląd publikacji dotyczących jakości życia w MDS i AML. Przeszukano bazy Medline, Embase (przez wyszukiwarkę Ovid) i Cochrane Library z użyciem zapytań dotyczących jednostki chorobowej (AML, MDS) oraz jakości życia. W wyniku przeglądu odnaleziono 5 dodatkowych badań, nieuwzględnionych w analizie wnioskodawcy: Goss 2006, Gidwani 2012, Szende 2009, Alibhai 2007 i Uyl-de Groot 1998. Badania te zostały jednak wykluczone na etapie analizy pełnych tekstów.

Przeprowadzono również wyszukiwanie innych analiz ekonomicznych, w wyniku którego znaleziono raport ERG 2009 wykonany dla NICE oraz abstrakty konferencyjne analiz ekonomicznych Brereton 2010, Yfantopoulos 2012 i Kulikov 2012. Wyniki tych analiz prezentuje tabela Tabela 18. Wszystkie badania oprócz ERG 2009 stwierdziły, że terapia AZA jest efektywna kosztowo.

Tabela 18 Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównanie	Metodyka	Wyniki
ERG 2009	Wielka Brytania	porównanie AZA z BSC, LDAC, IC u chorych na AML z 20-30% blastów, CMML i MDS pośredniego i wysokiego ryzyka	analiza weryfikacyjna dla NICE, analiza kosztów-użyteczności, model Markova dostarczony przez wnioskodawcę, horyzont dożywotni, na podstawie badania <i>Fenaux 2009</i>	ICUR AZA vs. IC 51 973 GBP/QALY, ICUR AZA vs. LDAC 48 766 GBP/QALY, ICUR AZA vs. BSC 34 525 GBP/QALY, brak rozstrzygnięcia w zakresie wnioskowania z analizy z powodu licznych błędów w modelu wnioskodawcy; rekomendacja NICE 2011 pozytywna po uwzględnieniu proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS)
<i>Brereton 2010</i>	Wielka Brytania	porównanie AZA z BSC, LDAC, IC u chorych na MDS pośredniego i wysokiego ryzyka,	analiza kosztów-użyteczności, model Markova, horyzont dożywotni, na podstawie badania <i>Fenaux 2009</i> , metodologia wyceny końca życia wg NICE	ICUR AZA vs. IC 26 504 GBP/QALY, ICUR AZA vs. LDAC 29 110 GBP/QALY, ICUR AZA vs. BSC 33 880 GBP/QALY, azacytydyna jest kosztowo-efektywna
<i>Yfantopoulos 2012</i>	Grecja	porównanie AZA z BSC, LDAC, IC u chorzy na MDS	analiza kosztów-użyteczności, model Markova, horyzont dożywotni, na podstawie badania <i>Fenaux 2009</i>	ICUR AZA vs. IC 57 158 EUR/QALY, ICUR AZA vs. LDAC 47 791 EUR/QALY, ICUR AZA vs. BSC 47 651 EUR/QALY, azacytydyna jest kosztowo-efektywna

⁶ Dostępne pod adresem <http://przetargi.money.pl/1;vidaza;0;1;g;x;1;fiolka;w;ilosci;32;info,1037591.html> oraz http://www.komunikaty.pl/komunikaty/0,79738.html?xx_announ=3051568

Badanie	Kraj	Porównanie	Metodyka	Wyniki
Kulikov 2012	Federacja Rosyjska	porównanie AZA z LDAC u chorych na AML i MDS pośredniego i wysokiego ryzyka	zestawienie współczynników kosztów-efektywności, na podstawie badania <i>Fenaux 2009</i>	CER AZA 1 303 286 RUB/LY, CER LDAC 1 366 508 RUB/LY, azacetydyna jest zalecaną terapią

Źródła: ERG 2009, Brereton 2010, Yfantopoulos 2012, Kulikov 2012, NICE 2011

W modelu przekazanym przez podmiot odpowiedzialny w trakcie poprzedniej oceny wprowadzono również następujące zmiany:

- średnie dawki podawanych chemioterapeutyków w schemacie IC w fazie konsolidacji poprawiono zgodnie z danymi z protokołu klinicznego do badania AZA-001 (tabela 14.3.1.2, ss. 1466-1468): 690,7 mg/dzień cytarabina i 98,5 mg/dzień daunorubicyna;
- średnią powierzchnię ciała chorych w grupie IC, zastosowaną do obliczenia dawkowania cytarabina+etopozyd+mitoksantron, poprawiono zgodnie z danymi z protokołu klinicznego do badania AZA-001 (tabela 14.1.4.1, ss. 298-300) na 1,8 m² (w pierwotnej analizie wnioskodawcy przyjęto wartość 1,9 m² określoną dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu AZA-001);
- z uwagi na krótki czas stosowania schematu IC do modelu wprowadzono bezpośrednie dane z badania AZA-001 dotyczące kontynuacji terapii w schemacie IC, zamiast danych określonych na podstawie dopasowania krzywej;
- poprawiono błąd w formule dyskontowania w grupie AZA/BSC;
- poprawiono liczbę przetaczanych jednostek i liczbę transfuzji RBC w 35-dniowym cyklu dla każdego schematu leczenia zgodnie z protokołem klinicznym do badania AZA-001 (tabela 14.2.2.1 ss. 590-600 i tabela 14.2.2.3 ss. 612-622; średnia ważona liczbą pacjentów w miesiącu ze odpowiednio średniej liczby przetoczonych jednostek lub liczby przetoczeń miesięcznie, przeliczona na 35-dniowy cykl), gdyż dane użyte w oryginalnym modelu wnioskodawcy nie odpowiadały danym przedstawionym w protokole badania;
- poprawiono liczbę przetaczanych jednostek i liczbę transfuzji płytek krwi w 35-dniowym cyklu dla każdego schematu leczenia zgodnie z protokołem klinicznym do badania AZA-001 (tabela 14.2.2.5 ss. 634-644 i tabela 14.2.2.7 ss. 656-66; średnia ważona liczbą pacjentów w miesiącu odpowiednio ze średniej liczby przetoczonych jednostek lub liczby przetoczeń miesięcznie, przeliczona na 35-dniowy cykl), gdyż dane użyte w oryginalnym modelu wnioskodawcy nie odpowiadały danym przedstawionym w protokole badania;
- jako liczbę hospitalizacji wykonanych w cyklu w celu podania elementów morfotycznych przyjęto większą z liczby przetoczeń RBC i płytek krwi w cyklu (RBC i płytki krwi podawane są w ramach tych samych hospitalizacji); w oryginalnym modelu wnioskodawcy przyjęto, że liczba hospitalizacji odpowiadać będzie liczbie przetoczonych jednostek, co nie jest zgodne z danymi z protokołu do badania AZA-001;
- poprawiono czas hospitalizacji dla schematu LDAC na 14 dni, zgodnie z opisem terapii zamieszczonym w protokole klinicznym do badania AZA-001 (sekcja 9.4.1.3, s. 29); w oryginalnym modelu wnioskodawcy przyjęto 11 dni na podstawie opinii 1 eksperta, co nie odpowiada długości terapii schematem LDAC, określonej w badaniu AZA-001 na 14 dni;
- poprawiono odsetek pacjentów korzystających z POZ na 100% z uwagi na finansowania świadczeń POZ według stawki kapitałowej, niezależnej od liczby wizyt chorego w roku;
- założono, że wszyscy chorzy, u których wystąpią działania niepożądane, poddawani są leczeniu, z uwagi na uwzględnienie w analizie ekonomicznej tylko ciężkich działań niepożądanych 3. i 4. stopnia wg skali NCI-CTC (w modelu wnioskodawcy na podstawie opinii eksperta klinicznego założono, że tylko część poważnych działań niepożądanych podlega leczeniu, podczas gdy uwzględnione działania niepożądane obejmowały m.in. sepsę, gorączkę neutropeniczną czy też gorączkę w 3. lub 4. stopniu nasilenia, które to stany niewątpliwie wymagają podjęcia interwencji medycznej; przykładowo gorączka neutropeniiczna w 4 stopniu nasilenia, zgodnie z kryteriami terminologicznymi dla zdarzeń niepożądanych wersja 3.0, ma konsekwencje zagrażające życiu, np. wstrząs septyczny, niedociśnienie, kwasica, martwica);
- zaktualizowano wyniki analizy scenariuszy skrajnych, w której zmieniono również brane pod uwagę parametry; w scenariuszu pesymistycznym uwzględniono przyjęcie rozkładu typu wykładniczego (jako funkcji o najlepszym dopasowaniu do danych empirycznych z badania AZA-001, która

jednocześnie generowała najwyższe wyniki ICUR), uwzględniono zakres zmienności określony przez SD dla użyteczności stanów zdrowia (w scenariuszu pesymistycznym –SD dla AZA i +SD dla BSC/LDAC/IC, w optymistycznym +SD dla AZA i –SD dla BSC/LDAC/IC), dawkowania leków, liczby oraz ilości przetoczonych elementów morfotycznych w cyklu (w scenariuszu pesymistycznym +SD dla AZA i -SD dla BSC/LDAC/IC, w optymistycznym -SD dla AZA i +SD dla BSC/LDAC/IC) oraz długość hospitalizacji związanej z podaniem leków (wartości skrajne określono w oparciu o analizę wnioskodawcy, w scenariuszu pesymistycznym dla AZA przyjęto 10 dni, dla LDAC 7 dni, dla IC 14 dni, a w scenariuszu optymistycznym dla AZA 7 dni, dla LDAC 14 dni, dla IC 35 dni); wyniki tej analizy przedstawiono w rozdziale 6.2.4.

Tabela 19 Aktualizacja wyceny hospitalizacji oraz opieki specjalistycznej

Świadczenie	Wartość punktu w PLN	Wycena punktowa	Źródło	Koszt świadczenia w PLN
hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	52	13	Załącznik 1e do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia	676,00
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	52	9	Załącznik nr 1g do zarządzenia nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.	468,00
porada hematologa (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu)	9,94*	3,5	Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012r.	34,79

* Średnia wartość punktu w poradniach hematologicznych w 2013 roku określona na podstawie informatora o umowach NFZ (ostatni dostęp 18.01.2013 r.), z uwzględnieniem trzech poradni z każdego województwa.

Tabela 20 Aktualizacja wyceny opieki POZ

Świadczenie	Roczna stawka kapitacyjna w PLN	Źródło
świadczenie lekarza POZ	96 x 1,8 = 172,80	Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 86/2012/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 5 grudnia 2012 r.

Tabela 21 Aktualizacja kosztów przetoczeń i leczenia działań niepożądanych

Świadczenie	Wartość punktu w PLN	Wycena punktowa	Źródło	Koszt świadczenia w PLN
przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	52	1,74	Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r.	90,48
przetoczenie koncentratu/napromieniowanego koncentratu krwinek czerwonych	52	3,47	Załącznik nr 1c do zarządzenia nr 72/2011/DSOZ	180,44
hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych i immunoglobulin	52	5	Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. Załącznik nr 1b do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ	260,00

Świadczenie	Wartość punktu w PLN	Wycena punktowa	Źródło	Koszt świadczenia w PLN
S05 zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	52	65	Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 72/2011/DSOZ	3 380,00

Tabela 22 Aktualizacja cen chemioterapeutyków

Nazwa substancji	Cena za 1 mg w PLN	Źródło
Cytarabina	0,09	OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.
Etopozyd	0,23	
Idarubicyna	84,14	
Daunorubicyna	2,99	Załącznik do zarządzenia nr 102/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 grudnia 2012 r. Załącznik nr 1t do zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ
Mitoksantron	29,73	
Azacytydyna	■	informacja NFZ, pismo NFZ/CF/GDL/2013/073/0054/W/03940/AWA

Dodatkowo, analizując otrzymane wyniki należy mieć na uwadze następujące ograniczenia analizy:

- Średnie dzienne dawki leków stosowanych w schemacie IC, liczba badań monitorujących na cykl oraz odsetek pacjentów podlegających tym badaniom, a także schemat leczenia działań niepożądanych oraz odsetki chorych stosujących poszczególne rodzaje standardowej chemioterapii określono na podstawie opinii tylko 1 eksperta klinicznego ■, pozyskanej na drodze bezpośrednich konsultacji. Ponieważ do AE nie dołączono kwestionariusza zawierającego zadane pytania oraz udzielone odpowiedzi nie można było przeprowadzić ich weryfikacji. Należy mieć również na uwadze, że dane włączone do modelu mogą odbiegać od rzeczywistego zużycia.
- Brak wiarygodnych danych dotyczących użyteczności w analizowanych w modelu stanów zdrowia oraz brak uwzględnienia wpływu działań niepożądanych na jakość życia pacjentów (opisano szczegółowo w raportach AOTM-OT-0390 i AOTM-OT-0391).
- Do modelowania funkcji przeżycia chorych w analizie wnioskodawcy zastosowano funkcję log-normalną. Należy przy tym zwrócić uwagę, że równie dobre dopasowanie wykazano dla funkcji wykładniczej, której jednak nie wybrano argumentując to niedoszacowaniem długoterminowego przeżycia chorych. Wybór rozkładu log-normalnego oparto na podstawie niemieckiego rejestru chorych Düsseldorf MDS Registry, lecz nie podano przy tym odwołania do źródła danych, co uniemożliwiło weryfikację wykorzystanych wartości oraz określenie zgodności wyselekcjonowanej populacji pacjentów z niemieckiego rejestru z populacją docelową dla AZA. Co więcej, wg opinii brytyjskiej grupy ERG (opisanej w rekomendacji NICE 2011) najlepsze dopasowanie do danych z niemieckiego rejestru uzyskano z wykorzystaniem funkcji Weibull'a. Zaznaczono również, że użyta w modelu wnioskodawcy funkcja log-normalna przeszacowuje długoterminowe przeżycie chorych, którzy zgodnie z tym rozkładem dożywają nawet 90 lat, co jest niezgodne z naturalnym przebiegiem choroby nowotworowej. W związku z powyższym, w niniejszym raporcie przedstawiono dodatkowo wyniki analizy uzyskane przy zastosowaniu do modelowania przeżycia chorych rozkładu Weibull'a.
- Duża liczba „cenzurowanych danych” dotyczących przeżycia pacjentów po transformacji do AML utrudnia przeprowadzenie wiarygodnego modelowania.
- W związku z licznymi błędami w oryginalnym modelu wnioskodawcy w wielokierunkowej analizie wrażliwości (PSA min. niezgodność opisu analizy pod względem badanych parametrów z parametrami włączonymi do modelu, liczne błędy w formułach i odwołaniach do komórek) zdecydowano o nieprzedstawianiu wyników tej analizy.

6.2.3. Wyniki modelu po aktualizacji i z wprowadzonymi zmianami

W analizie ekonomicznej przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz horyzont czasowy 25 lat (odpowiada horyzontowi dożywnotniemu). Wyniki analizy kosztów-efektywności, po uaktualnieniu parametrów modelu zgodnie ze zmianami opisanymi w rozdziale 6.2.2, przedstawiono w Tabeli 23., natomiast wyniki analizy kosztów-użyteczności w Tabeli 24. Azacytydyna została porównana z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), niskimi dawkami cytarabiny (LDAC) oraz standardową chemioterapią (IC). Porównano także pacjentów leczonych azacytydyną z leczonymi standardowo (CCR średnia ważona odsetkami pacjentów w każdej grupie).

Tabela 23. Wyniki analizy kosztów-efektywności dla modelu po aktualizacji i z wprowadzonymi zmianami

Parametr	Schemat leczenia							
	AZA/BSC	BSC	AZA/LDAC	LDAC	AZA/IC	IC	AZA	CCR
Liczba pacjentów	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów [%]	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt [PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■
Różnica w kosztach [PLN]	■		■		■		■	
Efekt [LYG]	■	■	■	■	■	■	■	■
Różnica w efektach [LYG]	■		■		■		■	
ICER [PLN/LYG]	■		■		■		■	

Tabela 24. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla modelu po aktualizacji i z wprowadzonymi zmianami

Parametr	Schemat leczenia							
	AZA/BS C	BSC	AZA/LD AC	LDAC	AZA/IC	IC	AZA	CCR
Liczba pacjentów	■							
Odsetek pacjentów [%]	■							
Koszt [PLN]	■							
Różnica w kosztach [PLN]	■							
Efekt [QALY]	■							
Różnica w efektach [QALYG]	■							
ICUR [PLN/QALYG]	■							

W porównaniu do każdego analizowanego schematu leczenia (BSC, LDAC, IC oraz CCR) stosowanie azacytydyny wiąże się z wyższymi kosztami przy równocześnie uzyskiwanych lepszych efektach zdrowotnych. Wartość współczynnika **ICER** dla porównania **AZA względem BSC, LDAC, IC i CCR** oszacowano odpowiednio na poziomie: ■

■. Oznacza to, że zastępując powyższe schematy leczenia azacytydyną uzyskanie dodatkowego roku życia (w horyzoncie dożywnotnim) kosztuje NFZ odpowiednio: ■

Cena progowa azacytydyny, dla której ICER nie przekracza w żadnym z porównań progu opłacalności, wynosi ■ a odpowiadająca jej wartość ceny zbytu netto za opakowanie Vidazy® fiołki 100 mg

wynosi [REDACTED]. Kwotę tę należy odnieść do aktualnej średniej ceny zbytu netto leku, wyznaczonej na podstawie danych NFZ na poziomie [REDACTED].

Wartość współczynnika **ICUR** dla porównania **AZA** względem **BSC, LDAC, IC** i **CCR** oszacowano odpowiednio na poziomie: [REDACTED].

[REDACTED] co oznacza, że zastępując powyższe schematy leczenia azacytydyną uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość [REDACTED] kosztuje NFZ odpowiednio: [REDACTED]. W odniesieniu do progu opłacalności w Polsce, równego w 2013 r. 105 801 PLN, azacytydyna jest technologią kosztowo użyteczną w porównaniu z niskimi dawkami cytarabiny i standardową chemioterapią. W porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym lub wszystkimi schematami leczenia standardowego łącznie azacytydyną nie jest technologią kosztowo użyteczną – [REDACTED].

Cena progowa azacytydyny, dla której ICUR nie przekracza w żadnym z porównań progu opłacalności, [REDACTED]. Odpowiadająca jej wartość ceny zbytu netto za opakowanie Vidazy[®] fiołki 100 mg [REDACTED]. Kwotę tę należy odnieść do aktualnej średniej ceny zbytu netto leku, wyznaczonej na podstawie danych NFZ na poziomie [REDACTED] PLN za opakowanie 100 mg Vidaza[®].

6.2.4. Wyniki analizy wrażliwości

W związku z licznymi ograniczeniami związanymi z wyborem krzywej log-normalnej dopasowanej do przeżycia chorych w badaniu AZA-001, poniżej przedstawiono wyniki uzyskane przy zastosowaniu rozkładu Weibull'a, który w opinii brytyjskiej grupy ERG (opisanej w rekomendacji NICE 2011) najlepiej modeluje przebieg choroby.

Wartość współczynnika **ICER** dla porównania **AZA** względem **BSC, LDAC, IC** i **CCR** przy wyborze rozkładu Weibull'a oszacowano odpowiednio na poziomie [REDACTED].

Cena progowa azacytydyny (cena zbytu netto), dla której ICER nie przekracza w żadnym z porównań progu [REDACTED].

W przypadku analizy kosztów-użyteczności wartość współczynnika **ICUR** dla porównania **AZA** względem **BSC, LDAC, IC** i **CCR** oszacowano odpowiednio na poziomie: [REDACTED].

Cena progowa azacytydyny (cena zbytu netto), dla której ICUR nie przekracza w żadnym z porównań progu opłacalności wynosi [REDACTED].

Dodatkowo, zgodnie ze zmianami opisanymi w rozdziale 6.2.2, przeprowadzono obliczenia dla scenariuszy skrajnych. Wyniki zaprezentowano w Tabeli 25 oraz Tabeli 26. Cena progowa za opakowanie Vidazy[®] 100 mg wyznaczona na podstawie ICER znajduje się w zakresie [REDACTED] (aktualna, wyznaczona cena zbytu netto refundowanego opakowania leku Vidaza[®] 100 mg wynosi [REDACTED]). Oznacza to, że gdyby zaszły wszystkie warunki uwzględnione w scenariuszu pesymistycznym, działające na niekorzyść azacytydyny, producent musiałby [REDACTED] opakowanie, aby osiągnąć efektywność kosztową leku. Natomiast gdyby zaszły wszystkie warunki uwzględnione w scenariuszu optymistycznym, działające na korzyść azacytydyny, producent mógłby zwiększyć cenę do [REDACTED].

Z kolei cena progowa wyznaczona na podstawie ICUR w scenariuszu optymistycznym jest [REDACTED] (aktualna, wyznaczona cena zbytu netto refundowanego opakowania leku Vidaza[®] 100 mg wynosi [REDACTED]), a w scenariuszu pesymistycznym [REDACTED]. Powyższe wartości oznaczają, że w przypadku zajścia wszystkich warunków uwzględnionych w scenariuszu optymistycznym, producent mógłby [REDACTED] z zachowaniem efektywności kosztowej leku, natomiast w przypadku zaistnienia wszystkich warunków

⁷ Przeliczono na cenę zbytu netto na podstawie średniej kwoty refundowanego leku za mg, równej [REDACTED] w 2012 zgodnie z danymi NFZ.

uwzględnionych w scenariuszu pesymistycznym [REDACTED].

Tabela 25 Wyniki analizy kosztów-efektywności dla scenariuszy skrajnych

ICER [PLN/LYG]	Schemat leczenia				Cena progowa [PLN/100 mg]
	AZA vs BSC	AZA vs LDAC	AZA vs IC	AZA vs CCR	
scenariusz optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
scenariusz pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 26 Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla scenariuszy skrajnych

ICUR [PLN/QALYG]	Schemat leczenia				Cena progowa [PLN/100 mg]
	AZA vs BSC	AZA vs LDAC	AZA vs IC	AZA vs CCR	
scenariusz optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
scenariusz pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi i pacjentów z ostrą białaczką szpikową podlegała już ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wyniki tej oceny znajdują się odpowiednio w raportach AOTM-OT-0390 i AOTM-OT-0391. Podsumowanie analiz wpływu na budżet ww. raportów zaprezentowano w rozdziale 6.3.1.

Analitycy Agencji Oceny Technologii Medycznych przygotowali aktualizację danych oraz wprowadzili poprawki do oryginalnej analizy wnioskodawcy. Opis zmian i aktualizacji znajduje się w rozdziale 6.3.2. Wyniki analizy po aktualizacji i z wprowadzonymi zmianami znajdują się w rozdziale 6.3.3.

Ograniczenia i uwagi do wykorzystanego modelu zostały przedstawione w raportach AOTM-OT-0390 i AOTM-OT-0391.

6.3.1. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet z raportu AOTM-OT-0390 i AOTM-OT-0391

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla azacytydyny (leku Vidaza®) wykonana została oddzielnie dla wskazania MDS (raport AOTM-OT-0390) i dla wskazania AML (raport AOTM-OT-0391). Analizy te przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ).

Należy zwrócić uwagę, że analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla AZA oparta została na podstawie wyników modelu ekonomicznego oraz wyników badania AZA-001, w którym uczestniczyli zarówno chorych na MDS, AML jak i CMML. W analizie wpływu na budżet dla azacytydyny we wskazaniu MDS (raport AOTM-OT-0390) przeżycie pacjentów oraz długość terapii określono na podstawie wyników publikacji Fenaux 2009 (chorzy z badania AZA-001 na MDS, AML, CMML), a na podstawie wyników publikacji Fenaux 2010 (chorzy z badania AZA-001 na AML) określono dane w analizie dla azacytydyny we wskazaniu AML (raport AOTM-OT-0391). W związku z powyższym, w pierwszej analizie (we wskazaniu MDS) wykorzystano dane o skuteczności terapii u wszystkich chorych, podczas gdy w drugiej wyłącznie u chorych na AML. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że badanie AZA-001 nie zostało zaprojektowane w celu analizy wyników w subpopulacji pacjentów chorych na AML, w związku z czym randomizacja do grup nie została poprzedzona stratyfikacją pacjentów pod względem rozpoznania MDS/AML/CMML. Jednocześnie mając na uwadze niewielką liczebność porównywanych grup chorych w badaniu AZA-001

(szczególnie dla ramienia LDAC i IC) analiza statystyczna wyników jest szczególnie utrudniona, a uzyskane wyniki mogą być obciążone znacznym błędem.

W analizach tych porównano dwa scenariusze: „istniejący” tj. refundacja azacytydyny w programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej i „nowy” tj. kontynuacja refundacji leku Vidaza®

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego dla AZA w wskazaniu u chorych na MDS wykazały, że w przypadku realizacji scenariusza „nowego” zamiast scenariusza „istniejącego” roczne wydatki budżetu NFZ

W całym 2-letnim horyzoncie analizy

Zgodnie z przedstawioną przez podmiot odpowiedzialny analizą wpływu na system ochrony zdrowia dla AZA we wskazaniu u chorych na AML, w przypadku kontynuacji finansowania leczenia AML azacytydyną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

6.3.2. Opis wprowadzonych zmian i aktualizacji analiz wnioskodawcy

Mając na uwadze opisane w rozdziale 6.3.1 ograniczenia analiz wnioskodawcy przeprowadzonych oddzielnie dla wskazania MDS i AML, analitycy Agencji zdecydowali o przeprowadzeniu jednej analizy wpływu na system ochrony zdrowia, opartej na wynikach dla całkowitej populacji chorych uczestniczących w badaniu AZA-001 (tj. chorych na MDS, AML i CMML). W podejściu tym, podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej, rozważano populację docelową wszystkich chorych kwalifikujących się do terapii AZA. Przyjęto założenie, że przeciętny koszt terapii chorego na MDS nie różni się od kosztu terapii chorego na AML czy CMML. Wyniki przedstawiono zatem łącznie oraz dodatkowo w podziale na populację pacjentów chorych na MDS, AML i CMML. Wyniki te będą różniły się jedynie ze względu na liczebność chorych w poszczególnych grupach.

W obliczeniach wykorzystano dane dotyczące przeżycia chorych oraz długości terapii zaczerpnięte bezpośrednio z protokołu do badania AZA-001, zamiast wykorzystania mediany przeżycia oraz liczby cykli terapii z publikacji Fenaux 2010 i Fenaux 2009 jak w oryginalnej analizie wnioskodawcy.

W związku ze zleceniem Ministra Zdrowia w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej w niniejszym raporcie zmodyfikowano również założenia scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. W scenariuszu „istniejącym” AZA finansowana jest w dalszym ciągu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej po średniej cenie leku określonej na podstawie danych NFZ na poziomie z kolei w scenariuszu „nowym” AZA nie jest finansowana u chorych w przedmiotowych wskazaniach.

Wielkości populacji określono w oparciu o dane przedstawione przez NFZ w piśmie znak: NFZ/CF/DGL/2013/073/0054/w/03940/AKW. Zgodnie z danymi o liczbie unikalnych nr PESEL można stwierdzić, że w 2011 r. leczonych AZA było 112 chorych, a w 2012 r. 165 chorych. Jednocześnie na podstawie danych NFZ określono, że liczba chorych w Polsce leczonych chemioterapią wyniosła 903 w 2011 r. oraz 689 w 2012 r. Dane te wskazują na wzrost liczby chorych stosujących AZA w latach 2011-2012, kosztem spadku liczby chorych leczonych chemioterapią, co prawdopodobnie mogło być skutkiem pozytywnej rekomendacji refundacyjnej z marca 2011 r. oraz wynikającej z niej obniżonej ceny leku. Tym samym, w niniejszej analizie przyjęto konserwatywne założenie, że w 2012 r. nastąpiła stabilizacja liczebności populacji chorych leczonych AZA (podejście to jest konserwatywne, gdyż większa liczba chorych leczonych AZA w scenariuszu „istniejącym”, a tym samym przerywających terapię w scenariuszu „nowym” spowoduje większe oszczędności inkrementalne dla budżetu płatnika). Liczebność populacji chorych stosujących AZA w I oraz II roku analizy określono zatem na poziomie danych przesłanych przez NFZ dla 2012 r. Jednocześnie stwierdzono, że liczebność populacji docelowej określona w oparciu o dane NFZ może być niedoszacowana, gdyż dane te prawdopodobnie nie przedstawiają całkowitej liczby chorych na MDS leczonych chemioterapią, a jedynie rozpoznanie wg kodu D46 dla tego wskazania, z pominięciem

kodów D46.0-D46.9. Uznano zatem, że bardziej wiarygodne oszacowanie liczebności populacji chorych uzyskano w oparciu o opinię ekspertów klinicznych i dane epidemiologiczne, przedstawione w analizie wnioskodawcy (należy przy tym podkreślić, że liczebność populacji docelowej przyjęta w wykorzystywanym do obliczeń modelu nie ma wpływu na inkrementalne wyniki analizy). Wyznaczona na podstawie powyższych danych liczebność populacji docelowej wyniosła ok. 800 chorych rocznie.

Podsumowanie powyższych danych oraz wartości przyjętych w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej. Przyjęto założenie, że populacja docelowa będzie na tym samym poziomie w I oraz II roku analizy.

Tabela 27. Liczebność populacji docelowej oraz chorych leczonych AZA

Wskazanie		MDS	AML	CMML	Łącznie
Populacja docelowa	Dane uzyskane w oparciu o opinie ekspertów klinicznych	532	160	110	802
Populacja chorych leczonych AZA	Dane przekazane przez NFZ*	121	42	7	170

*wartości dla 2012 r.

Dodatkowo, w analizie wnioskodawcy poprawiono sposób liczenia kosztów w ramieniu IC, uwzględniając zarówno koszt fazy indukcji jak i konsolidacji (w modelu wnioskodawcy uwzględnione zostały wyłącznie koszty fazy indukcji).

6.3.3. Wyniki analizy po aktualizacji i z wprowadzonymi zmianami

Zaktualizowana analiza wpływu na budżet płatnika wykazała, że wydatki na leczenie chorych na MDS, AML oraz CMML w scenariuszu „istniejącym” (kontynuacja refundacji AZA) wyniosą [redacted] I roku oraz [redacted] w II roku analizy. W scenariuszu „nowym” – [redacted] wydatki całkowite na leczenie chorych z populacji docelowej równe będą [redacted].

Tym samym, inkrementalny wpływ na budżet płatnika publicznego decyzji o zaprzestaniu refundacji AZA spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości [redacted]. Wydatki na finansowanie terapii azacytydyną⁸ [redacted], a jednocześnie wzrosną wydatki na terapię chorych za pomocą schematu LDAC, IC oraz BSC. Tym samym oszczędności płatnika publicznego związane [redacted].

Tabela 28 Wyniki zaktualizowanej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego (w mln PLN)

Wskazanie	I Rok				II Rok			
	MDS	AML	CMML	Łącznie	MDS	AML	CMML	Łącznie
Wydatki w scenariuszu „istniejącym” kontynuacja refundacji AZA								
AZA/BSC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BSC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LDAC/BSC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IC/BSC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Suma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz „nowy” zaprzestanie refundacji AZA								

⁸ Należy rozumieć jako całkowite wydatki na leczenie chorych AZA tj. koszt leków i ich podania, leczenia działań niepożądanych, koszt przetoczeń elementów morfotycznych, wizyt lekarskich oraz leczenia wspomagającego.

Wskazanie	I Rok				II Rok			
	MDS	AML	CMML	Łącznie	MDS	AML	CMML	Łącznie
AZA/BSC	■	■	■	■	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■	■	■	■	■
LDAC/BSC	■	■	■	■	■	■	■	■
IC/BSC	■	■	■	■	■	■	■	■
Suma	■	■	■	■	■	■	■	■
Wyniki wpływu na budżet płatnika publicznego - inkrementalna zmiana								
AZA/BSC	■	■	■	■	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■	■	■	■	■
LDAC/BSC	■	■	■	■	■	■	■	■
IC/BSC	■	■	■	■	■	■	■	■
Suma	■	■	■	■	■	■	■	■

6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Pełne omówienie wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne jakie będzie miało dalsze finansowanie azacytydyny znajduje się w analizach podmiotu, a ich podsumowanie w raportach AOTM-OT-390 i AOTM-OT-391. Podmiot odpowiedzialny zwracał uwagę na fakt, że w przedłużeniu refundacji Vidazy:

- nie powoduje konieczności przeprowadzania szkoleń personelu, zmiany zasad postępowania, opracowania nowych wytycznych,
- przyczynia się do poprawy jakości życia pacjentów i poprawy wydolności wysiłkowej, pozytywnie wpływa na poziom satysfakcji pacjentów z leczenia,
- zmniejszenie konieczności opieki ze strony innych osób,
- finansowanie tej technologii powinno przynieść dużą korzyść dla wąskiej grupy osób;
- brak finansowania azacytydyny sprawi, że pacjenci z MDS/AML zostaną pozbawieni efektywnej metody leczenia,
- pozytywna decyzja o finansowaniu azacytydyny nie spowoduje faworyzowania jednej lub kilku grup pacjentów czy zjawiska nierównego dostępu do technologii przy jednakowych potrzebach,
- nie wpływa na koszty i wyniki dotyczące innych osób,
- nie powinno spowodować problemów społecznych, stać w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, stwarzać konieczności dokonywania zmian w prawie i przepisach, ani oddziaływać negatywnie na prawa pacjenta lub prawa człowieka.

Źródło: Raport AOTM-OT-390, AOTM-OT-391.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

W dokumentach przekazanych w trakcie poprzedniej oceny przez podmiot odpowiedzialny, firma zwracała uwagę na:

- skuteczność kliniczną azacytydyny
- wyniki analizy ekonomicznej
- oszczędności dla płatnika publicznego.

Argumenty podmiotu znajdują się w analizach farmakoekonomicznych przekazanych przez firmę Celgene Sp. z o.o., wybrane cytaty znajdują się w raportach AOTM-OT-390, AOTM-OT-391.

Źródło: Raport AOTM-OT-390, AOTM-OT-391.

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tabela 16. Stanowiska własne ekspertów odnośnie finansowaniu przedmiotowej technologii ze środków publicznych.

	[zgłoszono konflikt interesów]
MSD o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z IPSS	<u>Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii:</u> -
CMML z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej	<u>Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii:</u> -
AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO	<u>Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii:</u> W dostępnej literaturze brak jednoznacznych danych wykazujących wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią.
	[zgłoszono konflikt interesów]
MSD o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z IPSS; CMML z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO	<u>Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii:</u> Wobec braku alternatywnych skutecznych metod leczenia i istotnego (ok. 10 miesięcy) korzystnego wpływu na czas przeżycia oceniana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych z zastrzeżeniem, że nie dotyczy to pacjentów kwalifikujących się do alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych.

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczyło przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie **usunięcia** przedmiotowych świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z:

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

W ww. piśmie MZ wskazało termin wydania rekomendacji tj. 28 luty 2013 r.

Dodatkowo MZ zwróciło się z prośbą do Agencji o **wyznaczenie wartości progowej ceny zbytu netto**, przy której stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych nie jest większy od proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (pismo wyjaśniające MZ-PLA-460-17684-4/DJ/13 z dnia 11.02.2013 r.).

MZ wyraziło zgodę na dokonania jednej, wspólnej oceny i wydanie rekomendacji Prezesa AOTM dla wymienionych powyżej wskazań do stosowania azacytydyny.

Dwa spośród trzech zleconych do oceny wskazań były już przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej i przygotowano już dla nich wcześniej raporty w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej. W niniejszym raporcie dokonano aktualizacji wcześniej wykonywanych ocen.

Niniejszy dokument powinien być zatem czytany jednocześnie z raportami:

1. AOTM-OT-0390. Azacytydyna (Vidaza[®]) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011
2. AOTM-OT-0391. Azacytydyna (Vidaza[®]) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 14 rekomendacji klinicznych dla MDS, AML oraz CMML łącznie lub osobno dla poszczególnych jednostek chorobowych – wszystkie rekomendacje były pozytywne. W większości z nich określono kryteria zaawansowania choroby. Rekomendacje zostały wydane dla Polski, USA, Wielkiej Brytanii, Francji, Hiszpanii, Holandii, Niemiec, Kanady oraz Europy w latach 2009-2013.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono także 8 rekomendacji finansowych dla Kanady, Nowej Zelandii, Szkocji, Australii, Francji oraz Wielkiej Brytanii wydanych w latach 2009-2011. Wszystkie rekomendacje są pozytywne – ograniczenia dotyczą określonych kryteriów zaawansowania choroby. Większość rekomendacji została wydana dla trzech jednostek chorobowych, tj. MDS, AML oraz CMML łącznie.

Analiza efektywności-klinicznej zastosowania azacytydyny w MDS

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

Do analizy klinicznej podmiotu odpowiedzialnego włączono 1 randomizowane badanie kliniczne – AZA-001, oceniające skuteczność azacytydyny pod względem całkowitego przeżycia w porównaniu z trzema najpowszechniej stosowanymi sposobami leczenia MDS z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem wg IPSS. Włączono również 1 badanie z randomizacją – CALGB 9221 – Cancer and Leukemia Group B, które porównywało efektywność kliniczną azacytydyny z najlepszym leczeniem wspomagającym u pacjentów z MDS.

Należy mieć na uwadze fakt, że populacja pacjentów w badaniu AZA-001 obejmowała pacjentów z oporną na leczenie niedokrwistością z nadmiarem blastów, oporną na leczenie niedokrwistością z nadmiarem blastów w stanie transformacji lub przewlekłą białaczką mielomonocytową czyli wszystkie trzy grupy wskazań będące przedmiotem zlecenia MZ.

Badanie AZA-001 wykazało, że leczenie azacytydyną w porównaniu do różnego typu leczenia konwencjonalnego **istotnie statystycznie:**

- wydłuża **całkowity czas przeżycia** (HR=0,58 [95% CI: 0,43; 0,77], p=0,0001), również dla schematów leczenia, tj.: AZA vs BSC (HR=0,58 [95% CI: 0,49; 0,85], p=0,0045) i AZA vs LDAC (HR=0,36 [95% CI: 0,20; 0,65], p=0,0006);
- wydłuża **czas do wystąpienia AML** (HR=0,50 [95% CI: 0,35; 0,70], p<0,0001), również dla schematu leczenia tj.: AZA vs BSC (HR=0,41 [95% CI: 0,27; 0,63], p<0,0001);
- poprawia wystąpienie **całkowitej odpowiedzi na leczenie** (OR=2,37 [95% CI: 1,16; 5,02], p=0,015);
- poprawia wystąpienie **częściowej odpowiedzi na leczenie** (OR=3,27 [95% CI: 1,35; 7,89], p=0,009);
- poprawia wystąpienie **odpowiedzi na leczenie ogółem**, czyli całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz stabilnej postaci choroby (OR=2,57 [95% CI: 1,63; 4,07], p<0,0001), jak również całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=3,00 [95% CI: 1,67; 5,52], p=0,0001);
- wpływa na **poprawę hematologiczną ogółem** (OR=2,41 [95% CI: 1,52; 3,83], p<0,0001);
- wpływa na **istotną poprawę hematologiczną w zakresie linii erytrocytarnej** (OR=5,49 [95% CI: 2,94; 10,60], p<0,0001);
- wpływa na **istotną poprawę hematologiczną w zakresie linii płytkowej** (OR=2,99 [95% CI: 1,57; 5,84], p=0,0003);
- zmniejsza szansę wystąpienia **zgonu ogółem** (48%);
- zmniejsza szansę **rezygnacji z badania ogółem** (53%).

W badaniu AZA-001 nie wykazano istotności statystycznej dla punktów końcowych tj.: całkowity czas przeżycia dla porównania AZA vs IC (HR=0,76 [95% CI: 0,33; 1,74], p=0,51), czas do wystąpienia AML dla porównania AZA vs LDAC (HR=0,55 [95% CI: 0,28; 1,11], p=0,097) oraz AZA vs IC (HR=0,48 [95% CI: 0,16; 1,45], p=0,19), AZA vs CCR stabilna postać choroby (OR=1,26 [95% CI: 0,81; 1,98], p=0,33), AZA vs CCR istotna poprawa hematologiczna w zakresie linii leukocytarnej (OR=1,07 [95% CI: 0,53; 2,18] p=0,87).

W badaniu CALGB 9221 wykazano, iż zastosowanie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego **istotnie statystycznie: wydłuża medianę czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii** (Me=9,1 [95% CI: 5,6; 11] vs Me=3,8 [95% CI: 3,5 ;4,0], p<0,0001) i **medianę czasu do wystąpienia transformacji w AML lub zgonu** (Me=21 [95% CI: 16; 27] vs Me=12 [95% CI: 8; 15], p=0,007), również u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, czyli RAEB, RAEB-t lub CMML (19 miesięcy [95% CI: 13; 21] vs 8 miesięcy [95% CI: 4; 13], p=0,004). Ponadto AZA vs BSC była znamienne statystycznie skuteczniejsza odnośnie następujących punktów końcowych: **całkowitej odpowiedzi na leczenie** (OR=7,33 [95% CI: 1,63; 33,07] p=0,01), która wystąpiła jedynie w grupie otrzymującej AZA; **częściowej odpowiedzi na leczenie** (OR=8,12 [95% CI: 2,92; 22,57]), która wystąpiła jedynie w grupie pacjentów otrzymujących AZA; **poprawy stanu zdrowia** (OR=10,38 [95% CI: 3,73; 35,37]); **odpowiedzi na leczenie ogółem**, czyli całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz poprawy stanu zdrowia (OR=26,77 [95% CI: 7,62; 90,35], p=0,0001); **transformacji w AML** (OR=0,28 [95% CI: 0,12; 0,62], p=0,001); **odpowiedzi trojliniowej** (OR=8,86 [95% CI: 3,71; 21;15]), która wiąże się z istotnie **większą poprawą jakości życia** (w stosunku do grupy leczenia wspomagającego) dla objawów tj.: **zmęczenie, duszność, sprawność fizyczna** (zgodnie z EORTC) oraz **emocje pozytywne i zaburzenia psychiczne** (zgodnie z MHI). Różnice pozostały znamienne po skorygowaniu wyników o liczbę wykonanych transfuzji RBC (z wyjątkiem MHI – zaburzenia psychiczne⁹, gdzie skorygowany p=0,038 wykazał brak istotności statystycznej na poziomie p=0,017).

Nie wykazano **znamienności statystycznej** odnośnie mediany całkowitego czasu przeżycia pomiędzy pacjentami leczonymi od początku AZA vs BSC (p=0,10), **nie podano informacji o jej istotności** dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, czyli RAEB, RAEB-t lub CMML (18 miesięcy vs 13 miesięcy). Mediany czasu do wystąpienia wstępnej odpowiedzi oraz najlepszej odpowiedzi, a także czasu trwania odpowiedzi podano jedynie dla pacjentów leczonych AZA, było to odpowiednio 64 i 93 dni oraz 15 miesięcy (95% CI: 11;20).

Bezpieczeństwo

W badaniu AZA-001 leczenie konwencjonalne miało lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do leczenia azacytydyną w przypadku hematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 wg NCT-CTC dla neutropenii oraz zwiększenia stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4

⁹ Informacja z badania Kornbith 2002, w AEK podano, iż były to emocje pozytywne.

także dla neutropenii (różnica istotna statystycznie). Nie wykazano różnic pomiędzy grupami AZA vs CCR względem wystąpienia: zgonu podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia, rezygnacji z badania z powodu hematologicznych działań niepożądanych, hematologicznych działań niepożądanych w stopniach 3 i 4 wg NCT-CTC dla trombocytopenii i anemii, zwiększenia stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 również dla trombocytopenii i anemii oraz wystąpienia AML.

W badaniu CALGB 9221 infekcje, ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem, wystąpiły u 20% pacjentów, a nudności i wymioty u 4% chorych. Opisano również jeden przypadek zgonu związanego z leczeniem. Najczęściej występującym działaniem toksycznym związanym ze stosowaniem AZA była **mielosupresja**. W oparciu o kryteria CALGB leukopenia stopnia 3 lub 4 wystąpiła u 59% (43% wg nowych kryteriów), granulocytopenia u 81% (58% wg nowych kryteriów), trombocytopenia u 70% (52% wg nowych kryteriów) pacjentów w grupie AZA. Toksyczność występowała krótkotrwale, a pacjenci wracali do poziomu normy do czasu rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia.

Analiza efektywności-klinicznej zastosowania azacytydyny w AML

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 rozumianym jako najlepsze leczenie wspomagające, standardowa chemioterapia i niskie dawki cytarabiny oraz w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym.

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 standardowe (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 intensywna chemioterapia ($HR=0,97$ [95% CI:0,19; 5,10]) .

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

Zastosowanie 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 jest 3,45 razy większa w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących AZA. NNT jest równe 5 oznacza to, 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 uniezależnienia od transfuzji płytek krwi.

Wyniki przeprowadzonej dodatkowej analizy skuteczności w oparciu o badanie Silverman 2006 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.

Należy mieć na uwadze fakt, że z powodu opisanych wcześniej ograniczeń wyniki zawarte w publikacji Fenaux 2010 należy traktować z dużą ostrożnością i jedynie jako pomocnicze dane.

Bezpieczeństwo

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).

Zgodnie z ChPL działania niepożądane uważane za możliwe lub prawdopodobnie związane z podawaniem produktu leczniczego Vidaza® wystąpiły u 97% pacjentów.

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

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

W trakcie przeprowadzonej przez AOTM aktualizacji przeglądu systematycznego odnaleziono jedną publikację **Silverman 2011**, która była wtórną analizą wyników badania AZA-001, której celem było określenie czasu do pierwszej odpowiedzi, a także sprawdzenie czy kontynuacja leczenia powoduje poprawę uzyskanej odpowiedzi.

Wyniki przeprowadzonej analizy zdaniem autorów publikacji, wykazały iż pomimo wystąpienia większości odpowiedzi w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia, kontynuacja leczenia azacytydyną prowadzi do dalszej poprawy w odpowiedzi u prawie połowy pacjentów (48%). **Mając na uwadze fakt, iż jest to wtórna analiza wyników badania klinicznego wnioski z niej wypływające należy traktować z dużą ostrożnością.**

Analiza ekonomiczna

AE została przeprowadzona wspólnie dla wszystkich wskazań rejestracyjnych AZA, co oznacza, że jej wyniki, tj. współczynnik kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności są adekwatne zarówno dla MDS, AML jak i CMML. Analitycy Agencji w niniejszym opracowaniu przeprowadzili aktualizację modelu ekonomicznego wnioskodawcy (z 2010 r.), która obejmowała uwzględnienie aktualnych na 2013 r. danych kosztowych oraz poprawienie zidentyfikowanych w analizie błędów.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wykazały, że w porównaniu do każdego analizowanego schematu leczenia (BSC, LDAC, IC oraz CCR) stosowanie azacytydyny wiąże się [redacted] przy równocześnie uzyskiwanych lepszych efektach zdrowotnych. Wartość współczynnika **ICER** dla porównania **AZA względem BSC, LDAC, IC i CCR** oszacowano odpowiednio na poziomie: [redacted]. Cena progowa azacytydyny, dla której ICER nie przekracza w żadnym z porównań progu opłacalności, wynosi [redacted]. Odpowiadająca jej wartość ceny zbytu netto za opakowanie Vidazy® fiołki 100 mg wynosi [redacted]. Kwotę tę należy odnieść do aktualnej średniej ceny zbytu netto leku, wyznaczonej na podstawie danych NFZ na poziomie [redacted] za opakowanie 100 mg Vidaza®.

Wartość współczynnika **ICUR** dla porównania **AZA względem BSC, LDAC, IC i CCR** oszacowano odpowiednio na poziomie: [redacted] co oznacza, że w odniesieniu do progu opłacalności w Polsce, równego w 2013 r.

105 801 PLN, azacytydyna jest technologią kosztowo użyteczną w porównaniu z niskimi dawkami cytarabiny i standardową chemioterapią. W porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym lub wszystkimi schematami leczenia standardowego łącznie azacytydyna nie jest technologią kosztowo użyteczną. Cena progowa azacytydyny, dla której ICUR nie przekracza w żadnym z porównań progu opłacalności wynosi [REDACTED]. Odpowiadająca jej wartość ceny zbytu netto za opakowanie Vidazy® fiołki 100 mg wynosi [REDACTED]. Kwotę tę należy odnieść do aktualnej średniej ceny zbytu netto leku, wyznaczonej na podstawie danych NFZ na poziomie [REDACTED] za opakowanie 100 mg Vidaza®.

W związku z licznymi ograniczeniami związanymi z wyborem krzywej log-normalnej dopasowanej do przeżycia chorych w badaniu AZA-001, oszacowano również wyniki uzyskane przy zastosowaniu rozkładu Weibull'a, który w opinii brytyjskiej grupy ERG najlepiej modeluje przebieg choroby. W powyższym przypadku uzyskano cenę progową na poziomie [REDACTED] (cena zbytu netto za opakowanie Vidazy® 100 mg [REDACTED]) w analizie kosztów-efektywności oraz [REDACTED] (cena zbytu netto za opakowanie Vidazy® 100 mg [REDACTED]) w analizie kosztów-użyteczności.

Oszacowano również zakres możliwych wartości ceny progowej w scenariuszach skrajnych. Obliczono, że cena progowa za opakowanie Vidazy® 100 mg wyznaczona w analizie kosztów-efektywności znajduje się **w zakresie od [REDACTED] odpowiednio w scenariuszu pesymistycznym oraz optymistycznym, a w przypadku analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu optymistycznym jest [REDACTED], a w scenariuszu pesymistycznym [REDACTED].**

Analizę wnioskodawcy obejmującą **wpływ na budżet płatnika publicznego** zaktualizowano o dane kosztowe oraz poprawiono zidentyfikowane błędy, analogicznie jak w przypadku analizy ekonomicznej. Dodatkowo zmieniono scenariusz „istniejący”, w którym przyjęto finansowanie AZA po cenie za mg określonej na podstawie danych NFZ oraz scenariusz „nowy”, w którym założono zaprzestanie refundacji leku Vidaza®. Skorygowano również liczebność populacji docelowej oraz liczbę chorych leczonych AZA, zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ.

Zaktualizowana analiza wpływu na budżet płatnika publicznego, przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym wykazała, że w wyniku zaprzestania refundacji AZA w przedmiotowych wskazaniach wystąpią [REDACTED].

Wydatki na finansowanie terapii azacytydyną (rozumiane jako całkowite koszty leczenia chorych tą terapią, tj. m.in. koszt leku, podania, leczenia wspomagającego [REDACTED]), a jednocześnie wzrosną wydatki na terapię chorych za pomocą schematu LDAC, IC oraz BSC. Tym samym oszczędności płatnika publicznego związane z zaprzestaniem finansowaniem azacytydyny będą wynosiły [REDACTED].

8. Piśmiennictwo

Alibhai 2007	Alibhai S. M. H., M. Leach et al., <i>The impact of acute myeloid leukemia and its treatment on quality of life and functional status in older adults</i> , Critical Reviews in Oncology/Hematology, nr 64 2007, ss. 19-30
AOTM-OT-0390	AOTM-OT-0390. Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011
AOTM-OT-0391	AOTM-OT-0391. Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011
Brereton 2010	Brereton N., A. Murthy, R. Akehurst, <i>Cost effectiveness of azacitidine for the treatment of IPSS Int-2 or high-risk myelodysplastic syndromes in the UK</i> , Haematologica, Conference: 15th Congress of the European Hematology Association, EHA 2010 Barcelona Spain, Conference Publication (var.pagings): 95 (ss. 131), 2010
CED 2011	CED, http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/vdaza.pdf (data dostępu 11.02.2013 r.)
ChPL_Vidaza	Charakterystyka Produktu Leczniczego (EMA) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000978/WC500050239.pdf
Döhner 2010	Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD; European LeukemiaNet., <i>Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet.</i> , Blood. 2010 Jan 21;115(3):453-74. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358. Epub 2009 Oct 30.
ERG 2009	Edlin R., M. Connock et al., <i>Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia</i> , A Single Technology Appraisal, West Midlands Health Technology Assessment Collaboration, 2009
Fenaux 2010	Fenaux P et al. <i>Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia</i> . J Clin Oncol. 2010 Feb 1;28(4):562-9. Epub 2009 Dec 21.
Fenaux 2009	Fenaux P., G. J. Mufti et al., <i>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</i> , Lancet Oncology, nr 10 2009, ss. 223-232
Fianchi 2012	Fianchi, L.; Criscuolo, M.; Lunghi, M.; Gaidano, G.; Breccia, M.; Levis, A.; Finelli, C.; Santini, V.; Musto, P.; Oliva, E. N.; Leoni, P.; Aloe, S. A.; D'Alo, F.; Hohaus, S.; Pagano, L.; Leone, G.; Voso, M. T. <i>Outcome of Therapy-Related Myeloid Neoplasms Treated With Azacitidine</i> . J. Hematol. Oncol. 2012
Field 2012	Field, T. P. <i>Prospective Trial of Pre-Transplant 5-Azacitidine on Hematopoietic Cell Transplantation Outcomes for Myelodysplastic Syndrome and CMML</i> . Biology of Blood and Marrow Transplantation 2012, Conference, S338.
Fili 2011	Fili, C. F. <i>Azacitidine Low-Dose Schedule in Low-Risk Myelodysplastic Syndromes. Clinical Results of a Multicenter Phase II Study</i> . Leukemia research 2011, Conference, May.
Gidwani 2012	Gidwani R., Z. M. Khan et al., <i>A cost-effectiveness analysis of using azacitidine vs. decitabine in treating patients with myelodysplastic syndromes</i> , Journal of Medical Economics, t. 15 nr 1 2012, ss.145-154
Goss 2006	Goss T. F., A. Szende et al., <i>Cost effectiveness of lenalidomide in the treatment of transfusion-dependent myelodysplastic syndromes in the United States</i> , Cancer Control, nr 13 (dodatek) 2006, ss.17-25
Groot 1998	Groot Uyl-de C. A., B. Löwenberg et al., <i>Cost-effectiveness and quality-of-life assessment of GM-CSF as an adjunct to intensive remission induction chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukaemia</i> , British Journal of Haematology, nr 100 1998, ss. 629-663

Hellmann 2012	Hellmann A et al. Nowotwory mieloproliferacyjne. [w]. Gajewski P. (red) Interna Szczeklika 2012. Medycyna Praktyczna 2012.
Jędrzejczak 2012	Jędrzejczak W. W. <i>Nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne. [w]. Krzakowski M (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r.</i> Via Medica. Gdańsk 2012.
Kowalska 2010	Kowalska M. et al. <i>Analiza porównawcza efektywności klinicznej azacytydyny (Vidaza) ze standardowymi schematami leczenia w terapii pacjentów z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją wg kwalifikacji WHO.</i> Instytut Arcana, Kraków 2010.
Kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych wersja 3.0	<i>Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych wersja 3,0</i> , Data publikacji: 9 sierpnia 2006 roku; załącznik nr 6 do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z 10 maja 2012 r.
Kulikov 2012	Kulikov A., R. Yagudina, B. Misikova, <i>Pharmacoeconomic evaluation of acute myeloid leukemia and mds syndromes (intermediate and high risk) treatment with azacitidine in the russian federation</i> , Value in Health, Conference: ISPOR 15th Annual European Congress Berlin Germany, Conference Publication (var.pagings): 15 (7) (ss. A423), 2012
NCCN AML 2013	NCCN, <i>Acute Myeloid Leukemia</i> , ver. 1.2013
NCCN MDS 2013	NCCN, <i>Myelodysplastic syndromes</i> , ver. 1.2013
NICE 2011	<i>Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia</i> , NICE technology appraisal guidance 218, 2011
Pollyea 2012	Pollyea, D. A.; Kohrt, H. E.; Gallegos, L.; Figueroa, M. E.; bdel-Wahab, O.; Zhang, B.; Bhattacharya, S.; Zehnder, J.; Liedtke, M.; Gotlib, J. R.; Coutre, S.; Berube, C.; Melnick, A.; Levine, R.; Mitchell, B. S.; Medeiros, B. C. <i>Safety, Efficacy and Biological Predictors of Response to Sequential Azacitidine and Lenalidomide for Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia.</i> Leukemia 2012, 26, 893-901.
Provan 2007	Provan D et al. <i>Hematologia kliniczna.</i> Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2007.
PUO 2011	Polska Unia Onkologii, <i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r.</i> , Tom II, Wyd. Via Medica, Gdańsk 2012
Sekeres 2012	Sekeres, M. A. T. <i>Phase 2 Study of the Lenalidomide and Azacitidine Combination in Patients With Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes.</i> Blood 2012, 120, 4945-4951.
Silverman 2011	Silverman, L. R.; Fenaux, P.; Mufti, G. J.; Santini, V.; Hellstrom-Lindberg, E.; Gattermann, N.; Sanz, G.; List, A. F.; Gore, S. D.; Seymour, J. F. <i>Continued Azacitidine Therapy Beyond Time of First Response Improves Quality of Response in Patients With Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes.</i> , Cancer 2011, 117, 2697-2702
Silverman 2011	Silverman, L. R.; Fenaux, P.; Mufti, G. J.; Santini, V.; Hellstrom-Lindberg, E.; Gattermann, N.; Sanz, G.; List, A. F.; Gore, S. D.; Seymour, J. F. <i>Continued Azacitidine Therapy Beyond Time of First Response Improves Quality of Response in Patients With Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes.</i> , Cancer 2011, 117, 2697-2702.
SMC 2011	SMC, Azacitidine (Vidaza) http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/azacitidine_Vidaza_RESUBMISSION_FINAL_August_2011_for_website.pdf (data dostępu 11.02.2013 r.)
SMC 2011	SMC, Azacitidine (Vidaza) http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/azacitidine_Vidaza_RESUBMISSION_FINAL_August_2011_for_website.pdf (data dostępu 11.02.2013 r.)

Szczerbińska 2010	Szczerbińska A. et al. <i>Analiza porównawcza efektywności klinicznej azacytydyny (Vidaza) ze standardowymi schematami leczenia w terapii pacjentów dorosłych z zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku wg skali IPSS, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.</i> Instytut Arcana, Kraków 2010.
Szende 2009	Szende A., C. Schaefer et al., <i>Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients</i> , Health and Quality of Life Outcomes 2009, 7:81
Trwanie życia w 2011 r.	Główny urząd statystyczny, <i>Trwanie życia w 2011 r.</i> , Warszawa 2012 r.
Yfantopoulos 2012	Yfantopoulos J., P. Kritikou, <i>A cost effectiveness model for the myeloplastic disease in Greece. Azacitidine versus conventional care regimens</i> , Value in Health, Conference: ISPOR 15th Annual European Congress Berlin Germany, Conference Publication (var.pagings): 15 (7) (ss. A516), 2012

9. Załączniki

1. AOTM-OT-0390. Azacytydyna (Vidaza[®]) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011
2. AOTM-OT-0391. Azacytydyna (Vidaza[®]) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011.