



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 46/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.

w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z:*

- 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).*

*Azacytydyna powinna być umieszczona w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i wydawana bezpłatnie dla pacjenta, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poniżej progu efektywności kosztowej.*

**Uzasadnienie**

*Azacytydyna (Vidaza) wykazuje skuteczność kliniczną w ww wskazaniach, w zakresie całkowitej, częściowej lub hematologicznej odpowiedzi na leczenie oraz istotnie wydłuża przeżycie w pierwszych dwóch wskazaniach. Warunkiem refundacji leku powinno być obniżenie jego ceny do poniżej progu opłacalności, wykazanego w analizie efektywności kosztowej.*

**Przedmiot zlecenia**

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:

- 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).

MZ wyraziło zgodę na dokonanie 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 przedmiotowej analizie weryfikacyjnej, uwzględnionej w niniejszym stanowisku, 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 - Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 23/2011 z dnia 28 marca 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna); Decyzja: *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.*

2. AOTM-OT-0391. Azacytydyna (Vidaza) w leczeniu pacjentów z **ostrą białaczką szpikową**. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011 - Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 24/2011 z dnia 28 marca 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”; Decyzja: *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)”.*

### **Problem zdrowotny**

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 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.

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 monocytosą we krwi obwodowej, nieobecnością chromosomu PH i zmutowanego genu BCR-ABL oraz blastosą szpiku  $\leq 20\%$ .

Ostre białaczki szpikowe (AML – acute myelogenous leukemia) są heterogenną grupą nowotworów złośliwych układu białokrwinkowego. Charakteryzują się obecnością klonu transformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów różnicowania granulocytowo-monocytowego i erytroblastycznego oraz zaburzonym wytwarzaniem prawidłowych komórek krwi. W wyniku niekontrolowanej proliferacji klonalnej komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Ostre białaczki szpikowe stanowią ok. 30% wszystkich białaczek i 80% ostrych białaczek u osób dorosłych.

### **Opis ocenianego świadczenia**

Produkt leczniczy Vidaza (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe; analog pirymidyn; kod ATC: L01BC07) zawiera substancję czynną azacytydynę działającą przeciwnowotworowo poprzez wielorakie mechanizmy, w tym cytotoksyczność wobec nieprawidłowych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym i hipometylację DNA. Działania cytotoksyczne leku mogą wynikać m.in. z zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączania do RNA i DNA oraz aktywacji szlaków odpowiedzi na uszkodzenie DNA.

Przedmiotowe wskazania stanowią wszystkie wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Vidaza.

### **Alternatywne świadczenia**

Zgodnie z treścią analiz dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny przy poprzedniej ocenie AOTM, komparatorami dla azacytydiny w leczeniu populacji pacjentów z MDS, CMML i AML 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).

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.

### **Skuteczność kliniczna**

Podstawą analizy klinicznej dla zastosowania azacytydiny w leczeniu zespołów mielodysplastycznych było jedno pierwotne, międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne typu open-label – AZA-001 (Fenaux 2009), którego celem była ocena skuteczności azacytydiny pod względem całkowitego przeżycia w porównaniu z trzema najpowszechniej stosowanymi sposobami leczenia MDS z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem wg IPSS.

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.

Ponadto do analizy AEK podmiotu włączono jedno pierwotne, randomizowane wieloośrodkowe badanie kliniczne – CALGB 9221 –Cancer and Leukemia Group B (Silverman 2002 i Kornblith 2002), które porównywało efektywność kliniczną azacytydiny z najlepszym leczeniem wspomagającym u pacjentów z MDS.

Analizę 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.

Badanie AZA-001 wykazało, że leczenie azacytydyną w porównaniu do różnego typu leczenia konwencjonalnego istotnie statystycznie: wydłuża całkowity czas przeżycia, również dla schematów leczenia AZA vs BSC; wydłuża czas do wystąpienia AML, również dla schematu leczenia AZA vs BSC; poprawia wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie; poprawia wystąpienie częściowej

odpowiedzi na leczenie; poprawia wystąpienie odpowiedzi na leczenie ogółem, czyli całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz stabilnej postaci choroby, jak również całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie; wpływa na poprawę hematologiczną ogółem; wpływa na istotną poprawę hematologiczną w zakresie linii erytrocytarnej; wpływa na istotną poprawę hematologiczną w zakresie linii płytkowej; zmniejsza szansę wystąpienia zgonu ogółem (48%).

W badaniu AZA-001 nie wykazano istotności statystycznej dla punktów końcowych tj.: całkowity czas przeżycia dla porównania AZA vs IC, czas do wystąpienia AML dla porównania AZA vs LDAC oraz AZA vs IC, AZA vs CCR stabilna postać choroby, AZA vs CCR istotna poprawa hematologiczna w zakresie linii leukocytarnej.

W badaniu CALGB 9221 wykazano, iż zastosowanie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego istotnie statystycznie: wydłuża medianę czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii i medianę czasu do wystąpienia transformacji w AML lub zgonu, również u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, czyli RAEB, RAEB-t lub CMML (19 miesięcy vs 8 miesięcy). Ponadto AZA vs BSC była znamienne statystycznie skuteczniejsza odnośnie następujących punktów końcowych: całkowitej odpowiedzi na leczenie, która wystąpiła jedynie w grupie otrzymującej AZA; częściowej odpowiedzi na leczenie, która wystąpiła jedynie w grupie pacjentów otrzymujących AZA; poprawy stanu zdrowia; odpowiedzi na leczenie ogółem, czyli całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz poprawy stanu zdrowia, transformacji w AML, odpowiedzi trój liniowej, 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 psychiczne 9, gdzie skorygowany  $p=0,038$  wykazał brak istotności statystycznej na poziomie  $p=0,017$ ).

W publikacji Fenaux 2010 opisującej zastosowanie azacytydyny w terapii pacjentów z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją wg klasyfikacji WHO niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych (AML) wykazano, iż zastosowanie AZA istotnie statystycznie wydłużało całkowity czas przeżycia pacjentów (wyrażony medianą) 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 ( $p=0,005$ ) oraz 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.

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.  $NNT = 5$  oznacza, iż lecząc 5 pacjentów AZA zamiast CCR przez okres 12 miesięcy uzyska się jeden dodatkowy przypadek uniezależnienia od transfuzji. Nie uzyskano istotności statystycznej dla różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do punktu końcowego uniezależnienie od transfuzji płytek krwi.

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

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 niezależni się transfuzji krwi.

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.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

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 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.

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, hospitalizacje (wynik na granicy istotności statystycznej). Całkowita liczba dni spędzonych w szpitalu w przeliczeniu na pacjento-rok w grupie AZA wynosiła 26, natomiast w ramieniu CCR 50,9 dni/pacjento-rok).

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 lub odczyny w miejscu podania. 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%).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Analiza ekonomiczna 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 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

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]. [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].

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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 azacytydynam (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].

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia**

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.

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



#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie 31h ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-431-4/2012, „Podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową”, Warszawa, 18 luty 2013 r.

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

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 25.02.2013 r.