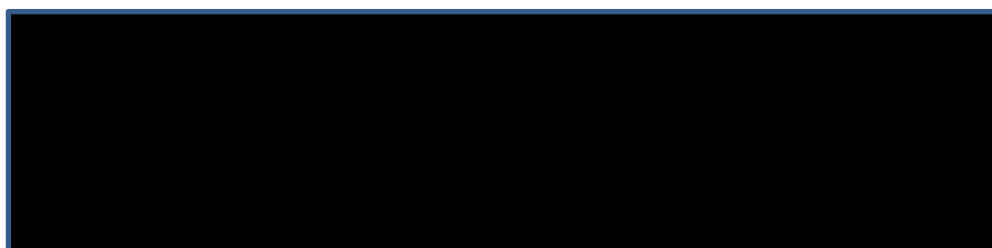


**Azacytydyna (Vidaza®) w terapii
zespołów mielodysplastycznych, ostrej
białaczki szpikowej i przewlekłej
białaczki mielomonocytovej**

Analiza efektywności klinicznej



Warszawa

Luty 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]



Spis treści

Spis treści	4
Skróty i akronimy.....	8
Streszczenie.....	11
1 Analiza problemu decyzyjnego.....	14
1.1 Populacja.....	14
1.1.1 Zespoły mielodysplastyczne (MDS).....	14
1.1.1.1 Tło kliniczne.....	14
1.1.1.2 Patogeneza i etiologia.....	14
1.1.1.3 Historia naturalna i rokowanie.....	15
1.1.1.4 Epidemiologia	16
1.1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka	17
1.1.1.6 Klasyfikacje MDS.....	19
1.1.1.6.1 Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB).....	19
1.1.1.6.2 Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).....	19
1.1.1.6.3 Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (IPSS).....	21
1.1.1.7 Leczenie	22
1.1.1.8 Wytyczne kliniczne	23
1.1.2 Przewlekła białaczka mielomonocytowa (CMML)	24
1.1.2.1 Tło kliniczne	24
1.1.2.2 Patogeneza i etiologia.....	24
1.1.2.3 Historia naturalna i rokowanie.....	24
1.1.2.4 Epidemiologia	25
1.1.2.5 Rozpoznanie i diagnostyka	25
1.1.2.6 Klasyfikacja CMML.....	26
1.1.2.7 Leczenie	26
1.1.2.8 Wytyczne kliniczne.....	27
1.1.3 Ostra białaczka szpikowa (AML)	27
1.1.3.1 Tło kliniczne	27
1.1.3.2 Patogeneza i etiologia.....	27

1.1.3.3	Historia naturalna i rokowanie.....	28
1.1.3.4	Epidemiologia	28
1.1.3.5	Rozpoznanie i diagnostyka	31
1.1.3.6	Leczenie	33
1.1.3.7	Klasyfikacje AML.....	34
1.1.3.8	Wytyczne kliniczne	36
1.2	Interwencja	37
1.2.1	Charakterystyka interwencji.....	37
1.2.2	Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych i innych organizacji..	42
1.2.3	Obecny stan finansowania azacytydyny ze środków publicznych w Polsce ..	47
1.3	Komparatory.....	49
1.3.1	Potencjalne komparatory	49
1.3.2	Leczenie paliatywne	54
1.3.3	Chemioterapia w niskich dawkach (LDC)	55
1.3.4	Standardowa chemioterapia (SDC).....	57
1.4	Analizowane punkty końcowe.....	67
2	Cel analizy	68
3	Metodyka.....	69
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych.....	69
3.1.1	Strategia.....	69
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania.....	70
3.1.3	Kryteria wyłączenia z opracowania	71
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych.....	71
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych	71
3.2	Strategia analizy badań.....	72
3.2.1	Skuteczność leczenia	72
3.2.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	72
4	Wyniki wyszukiwania	73
4.1	Liczba dostępnych opracowań pierwotnych i wtórnych	73
4.2	Jakość dostępnych badań pierwotnych.....	75

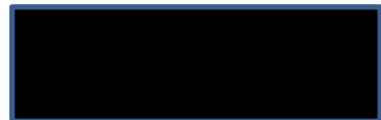
5	Badania wtórne	76
5.1	Gurion 2010	76
6	Kontrolowane badania kliniczne – charakterystyka badań	77
6.1	Fenaux 2009.....	77
7	Analiza wyników badań pierwotnych	79
7.1	Skuteczność terapii	79
7.1.1	Przeżycie ogólne.....	79
7.1.2	Czas do transformacji w AML.....	82
7.1.3	Odpowiedź hematologiczna.....	82
7.1.3.1	Jakakolwiek remisja.....	83
7.1.3.2	Całkowita remisja	83
7.1.3.3	Częściowa remisja.....	84
7.1.3.4	Stabilna choroba	85
7.1.4	Poprawa hematologiczna.....	86
7.1.4.1	Jakakolwiek poprawa hematologiczna	86
7.1.4.2	Poprawa w linii erytrocytowej	87
7.1.4.3	Poprawa w linii płytkowej	88
7.1.4.4	Poprawa w linii neutrofilowej	89
7.1.5	Kontynuacja leczenia – badanie Silverman 2011	90
7.2	Bezpieczeństwo terapii.....	91
7.2.1	Zgon.....	91
7.2.2	Zgon w trakcie pierwszych 3 miesięcy terapii	92
7.2.3	Przerwanie leczenia z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych..	93
7.2.4	Toksyczność 3. lub 4. stopnia.....	94
7.2.4.1	Neutropenia.....	94
7.2.4.2	Trombocytopenia.....	95
7.2.4.3	Anemia.....	97
7.2.5	Zwiększenie stopnia toksyczności z 0-2 do 3-4	98
7.2.5.1	Neutropenia.....	98
7.2.5.2	Trombocytopenia.....	99
7.2.5.3	Anemia.....	100

7.2.6 Infekcje.....	101
8 Dyskusja i ograniczenia.....	102
8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	102
8.2 Zidentyfikowane ograniczenia	103
8.3 Siła dowodów	104
9 Podsumowanie i wnioski.....	105
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....	106
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	109
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....	110
Aneks 4. Ocena jakości badań	111
Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne.....	112
Aneks 6. Liczba pacjentów oraz przyczyny nieukończenia badania	113
Aneks 7. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....	114
Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań.....	115
Aneks 9. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności preparatu Vidaza (GRADE).....	116
Aneks 10. Kryteria oceny według GRADE	120
Aneks 11. Doniesienia dotyczące bezpieczeństwa i informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	122
Spis tabel.....	125
Spis rycin	129
Piśmiennictwo	130

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>)
Ara-C	Arabinozyd cytozyny
AZA	Azacytydyna
BSC	Leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
CCR	Standardowy schemat leczenia (ang. <i>conventional care regimens</i>)
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMML	Przewlekła białaczka mielomonocytowa (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia</i>)
CR	Całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>)
DNA	Kwas dezoksyrybonukleinowy
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPO	Erytropoetyna
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAB	Francusko-amerykańsko-brytyjska klasyfikacja MDS (ang. <i>French-American-British</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (Food and Drug Administration)
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HCT	Transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic stem cell</i>)
HLA	Układ zgodności tkankowej (ang. <i>Human Leucocyte Antigen system</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HSCT	Przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

IPSS	Międzynarodowy Punktowy Systemem Rokowniczy (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
i.v.	Podanie dożylnie
KKCz	Koncentrat krwinek czerwonych
KKP	Koncentrat krwinek płytkowych
LDC	Chemioterapia w niskich dawkach (ang. <i>low dose chemotherapy</i>)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa
SDC	Chemioterapia w standardowych dawkach (ang. <i>standard dose chemotherapy</i>)
MD	Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MDS	Zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OBSZ	Ostra Białaczka Szpikowa
OS	Przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
p	Istotność statystyczna
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PDGFRB	Receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu beta (ang. <i>platelet-derived growth factor receptor beta</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
RA	Niedokrwistość oporna na leczenie
RAEB	Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów



RAEBt	Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji blastycznej
RARS	Niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów
RCMD	Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją
RCMD-RS	Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją i ponad 15% syderoblastów pierścieniowych
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RR	Względne ryzyko (ang. <i>relative risk</i>)
RTG	Rentgenografia
s.c.	Podanie podskórne (ang. <i>subcutaneous</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Streszczenie

Analiza problemu

Zespoły mielodysplastyczne (MDS) stanowią zróżnicowaną grupę zaburzeń hematologicznych, w których szpik kostny funkcjonuje w sposób nieprawidłowy i produkowana jest niewystarczająca liczba dojrzałych komórek krwi. Przewlekła białaczka mielomonocytowa (CMML) stanowi klonalną chorobę układu krwiotwórczego, która charakteryzuje się przewlekłą monocytosą we krwi obwodowej, nieobecnością chromosomu Ph i zmutowanego genu BCR/ABL oraz blastosą szpiku $\leq 20\%$. Ostra białaczka szpikowa (AML) to nowotwór złośliwy układu białokrwinkowego. Ta heterogenna grupa schorzeń charakteryzuje się obecnością klonu stransformowanych komórek, które dominują w szpiku oraz we krwi i tworzą nacieki w obrębie różnych narządów.

Jedyną metodą zapewniającą wyleczenie w przypadku MDS jest allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych. Alternatywne metody terapii w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu szpiku to chemioterapia, leczenie wspomagające, inhibitory metylacji DNA (5-azacytydyna, decytabina). W przypadku CMML przeszczepienie komórek krwiotwórczych można rozważyć u młodych chorych, którzy mają dawcę zgodnego w układzie HLA. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu, można rozważyć leczenie substytucyjne (przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych i płytkowych; stosowane zazwyczaj u chorych powyżej 60. roku życia) lub chemioterapię. Dobór programu leczenia AML zależy od stanu biologicznego i stopnia ryzyka.

Cel pracy

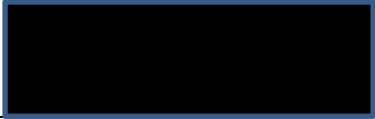
Celem niniejszego przeglądu systematycznego jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa azacytydyny (Vidaza®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki monocytowej i ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach Medline, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencjach odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Poszukiwano badań pierwotnych spełniających ustalone uprzednio kryteria (prospektywne, kontrolowane badania kliniczne) oraz wtórnych (systematyczne przeglądy piśmiennictwa). Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki

W toku przeszukiwań baz danych zidentyfikowano jedno, opublikowane w formie pełnego raportu, dobrej jakości, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy. Badanie Fenaux 2009 było wieloośrodkowe i międzynarodowe. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymujących azacytydynę (75 mg/m^2 na dobę przez 7 dni co 28 dni) lub tzw. terapię standardową, tj. najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) lub niskie dawki cytarabiny (LDC), lub intensywną chemioterapię (SDC). Dobór terapii (BSC, LDC lub SDC) determinowała preselekcja pacjentów przeprowadzona przez badaczy przed randomizacją). Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie ogólne (OS, ang. *overall survival*). Ocenę



skuteczności klinicznej przeprowadzono przy użyciu analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*) dla wszystkich pacjentów otrzymujących terapię.

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

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

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

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

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

Wnioski

Na podstawie dostępnych dowodów można stwierdzić, że przyjmowanie preparatu Vidaza wydłuża przeżycie całkowite i obniża ryzyko progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej w porównaniu z konwencjonalnymi schematami terapii.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że azacytydyna jest preparatem o profilu bezpieczeństwa porównywalnym do chemioterapii w niskich dawkach oraz standardowej chemioterapii. Wyniki porównania skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Vidaza ze standardowym postępowaniem terapeutycznym u chorych z MDS, AML i CMML należy interpretować w kontekście

zidentyfikowanych ograniczeń, tj. szczególnie niskiej liczebności pacjentów z AML i CMML włączonych do badania.

Podsumowując, dostępne dane wskazują na istotnie wyższą skuteczność azacytydyny w badanej populacji chorych w porównaniu ze standardową terapią obejmującą najlepsze leczenie podtrzymujące, chemioterapię w niskich dawkach oraz standardową chemioterapię.



1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Populacja

1.1.1 Zespoły mielodysplastyczne (MDS)

1.1.1.1 Tło kliniczne

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

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

1.1.1.2 Patogeneza i etiologia

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

- związki chemiczne, takie jak benzen, toluen, ksylen, chloramfenikol, herbicydy, pestycydy, nawozy sztuczne, farby do włosów;
- metale ciężkie;
- dym tytoniowy;
- promieniowanie jonizujące;
- cytostatyki.³

MDS może się również rozwinąć w przebiegu niedokrwistości aplastycznej.³

Istotą zespołów mielodysplastycznych jest dysproporcja pomiędzy normo- lub nawet bogatokomórkowym szpikiem a występującą we krwi obwodowej cytopenią (zmniejszeniem ilości składników morfotycznych krwi). Jest to związane z zaburzeniem proliferacji, dojrzewania i czasu przeżycia powstających komórek. W zależności od rodzaju zespołu, dominują różne zaburzenia hemopoezy. We wczesnych postaciach (RA, RARS, RCMD, RCMD-RS; patrz klasyfikacja) apoptoza jest zwykle bardziej nasilona. W późnych stadiach (RAEB-1, RAEB-2) dominuje zwiększona proliferacja z wydłużonym

czasem przeżycia. W tych postaciach częściej dochodzi do transformacji w ostre białaczki.³

Wśród mechanizmów patogenetycznych prowadzących do rozwoju nieefektywnej hematopoezy postuluje się udział limfocytów T oraz wpływ nasilonej angiogenezy. Za przejście wczesnych form MDS w formy bardziej zaawansowane odpowiada skrócenie telomerów, nasilona metylacja oraz inaktywacja genu p15^{INK4b}.³

1.1.1.3 Historia naturalna i rokowanie

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


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

Szczególną postać MDS stanowi zespół 5q-. Około siedmiokrotnie częściej zapadają na niego kobiety w młodszym wieku. Choroba ma łagodny, powolny przebieg i rzadko przeistacza się w ostrą białaczkę. Rzadko pojawia się neutropenia i zakażenia oraz małopłytkowość i krwawienia.³

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

Wskaźniki dobrego rokowania to: młodszy wiek, normalna lub umiarkowanie obniżona liczba neutrofilii i płytek krwi, niskie wartości blastów w szpiku kostnym (< 20%) i brak blastów we krwi, brak pałeczek Auera, syderoblasty pierścieniowate, normalne kariotypy mieszanych kariotypów bez złożonych nieprawidłowości chromosomowych oraz kultury szpiku niebiałaczkowego wzoru wzrostu in vitro.

Wskaźniki złego rokowania to: zaawansowany wiek, ciężka neutropenia lub małopłytkowość, wysoka liczba blastów w szpiku kostnym (20-29%) lub blasty we krwi,



pałeczki Auera, brak syderoblastów pierścieniowatych; nieprawidłowe umiejscowienie prekursorów granulocytów lub niedojrzałe prekursory granulocytów w sekcji szpiku, wszystkie lub większość kariotypów nieprawidłowa, złożone zaburzenia chromosomowe w szpiku kostnym oraz białaczkowy wzór wzrostu kultury szpiku w warunkach in vitro.

1.1.1.4 Epidemiologia

Roczna zapadalność na zespoły mielodysplastyczne w Europie wynosi 2,1-12,6/100 000 osób, natomiast wśród osób powyżej 70. roku życia – 15-50/100 000 osób. Mediana wieku w momencie zachorowania wynosi 60-75 lat. Choroba występuje około dwukrotnie częściej u mężczyzn.³ Występowanie MDS w krajach Europy waha się w zakresie 13,0-20,9/100 000 mieszkańców, przy czym MDS o pośrednim-2 lub wysokim ryzyku wg IPSS mieści się między 2,7-8,3/100 000. Osoby z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem wg IPSS stanowią 20-40% wszystkich pacjentów z MDS.⁴

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

Zgodnie z opiniami anonimowych ekspertów AOTM zamieszczonymi w dokumencie *Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej*:⁴

1. „W Polsce rocznie zachorowuje na wszystkie rodzaje zespołów mielodysplastycznych około 600 osób. Nie ma tu dokładnych statystyk, gdyż Krajowy Rejestr Nowotworów nie obejmuje tych rozpoznań. Jak wspomniano, jest to bardzo różnorodna grupa chorych i liczbę chorych, którzy będą się kwalifikować do leczenia azacytydyną można szacować na około 50-100 osób rocznie.”
2. „Liczbę chorych w Polsce na RAEBt, AML/MDS i we wznowie szacuje się na 150-180 osób.”
3. „Chorobowość MDS ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wynosi 1100, a zapadalność – 700 osób.”
4. „Wg Rejestru Polskiego Chorych na MDS w 2008 r. zarejestrowano chorych na MDS należących do grupy pośredniego i wysokiego ryzyka w liczbie 285 osób (30% wszystkich MDS). Odzwierciedla to chorobowość na ww. rodzaje MDS. W rejestrze tym brak jest danych z części województw wschodniej i południowej oraz północno-zachodniej Polski. Wg własnych szacunków liczba chorych zaklasyfikowanych do grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wyniosłaby około 450 osób (chorobowość). Około 10% spośród nich kwalifikowałoby się do allotransplantacji komórek krwiotwórczych, 20% do jak najlepszego leczenia wspomagającego, 20% do chemioterapii typowej dla ostrych białaczek lub do

niskich dawek arabinozydu cytozyny, a 60% do leczenia azacytydyną (270 osób). Brak jest ostatecznych danych o zapadalności na MDS w Polsce. Polski Rejestr dysponuje danymi jedynie z pierwszego kwartału br. Liczba zgłoszonych w tym czasie przypadków wynosi 130, ale nie są to dane z obszaru całej Polski (co najwyżej połowy). Brak precyzyjnych danych o chorych ze zmianami cytogenetycznymi chromosomu 7, gdyż u blisko 65% chorych nie wykonano badań cytogenetycznych. Liczba chorych na ostrą białaczkę szpikową z odsetkiem blastów w szpiku 20-30% nie jest wg mojej wiedzy w Polsce oszacowana. Wg danych z Rejestru Ostrych Białaczek PALG można by podejrzewać tę postać białaczki u około 100 osób rocznie (jest to oszacowanie własne) – 120 nowych zachorowań z cechami dysplazji/rok, lecz nie wszyscy chorzy spełniają kryteria obecności 20-30% blastów w szpiku. Dane z rejestru ostrych białaczek są zaniżone prawdopodobnie o 50%. Brak danych o chorobowości. Przewlekła białaczka mielomonocytowa z 10-29% blastów, bez cech choroby mieloproliferacyjnej. Brak danych epidemiologicznych w Polsce. Choroba występuje bardzo rzadko.”

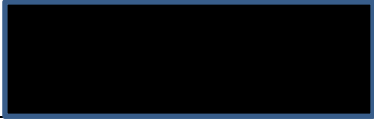
5. MDS „z grupy pośrednio-wysokiego i wysokiego ryzyka, niekwalifikujących się do allogenicznej transplantacji szpikowej jako leczenia pierwszej linii. Chorobowość ok. 150, zapadalność ok. 75 osób/rok. Z braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym.”

1.1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka

Wielu pacjentów we wczesnych stadiach MDS nie ma żadnych objawów. Okresowe badanie krwi może wykazać obniżenie liczby czerwonych krwinek albo niski hematokryt, czasem wraz z obniżoną liczbą krwinek białych lub płytek krwi. Czasem liczba krwinek białych i płytek jest niska, podczas gdy hematokryt pozostaje w normie. Jednak u niektórych pacjentów, szczególnie z liczbą krwinek znacznie poniżej normy, można zaobserwować pewne wyraźne objawy. Objawy te zależne są od rodzaju krwinek dotkniętych chorobą, jak również od stopnia spadku liczby tych krwinek.⁵

Niska liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)

Większość osób, u których zdiagnozowano po raz pierwszy MDS cierpi na niedokrwistość. Niedokrwistość charakteryzuje się uporczywie niskimi wartościami hematokrytu (miary czerwonych krwinek w organizmie) lub uporczywie niskimi poziomami hemoglobiny (białka krwi przenoszącego tlen do komórek organizmu). Pacjenci cierpiący na niedokrwistość skarżą się zwykle na zmęczenie i twierdzą, iż przez większość czasu czują się wyczerpani i pozbawieni energii. Niedokrwistość różni się stopniem zaawansowania. W przypadku łagodnej niedokrwistości pacjenci mogą czuć się dobrze i odczuwać tylko lekkie zmęczenie. Przy umiarkowanej niedokrwistości niemal wszyscy pacjenci odczuwają pewne zmęczenie, któremu może towarzyszyć



palpitacja serca, zadyszka i bladość skóry. W ciężkich przypadkach niedokrwistości prawie wszyscy pacjenci są bladzi i skarżą się na przewlekłe, obezwładniające zmęczenie i zadyszkę. Ponieważ ciężki przebieg niedokrwistości zmniejsza dopływ krwi do serca, pacjenci w podeszłym wieku mogą częściej doświadczać objawów wieńcowych, w tym bólu w klatce piersiowej. Choć przewlekła niedokrwistość jest rzadko schorzeniem zagrażającym życiu, może ona znacznie obniżyć jakość życia chorego.⁵

Niska liczba białych krwinek (neutropenia)

Spadek liczby białych krwinek obniża odporność organizmu na infekcje bakteryjne. Chorzy cierpiący na neutropenię mogą mieć skłonność do infekcji skórnych, infekcji zatok, infekcji płucnych lub infekcji dróg moczowych. Infekcjom tym mogą towarzyszyć napady gorączki.⁵

Niska liczba płytek krwi (małopłytkowość)

Chorzy cierpiący na małopłytkowość mają większą skłonność do siniaków i krwawienia, nawet po drobnych uderzeniach czy zadrapaniach. Częste jest krwawienie z nosa, ponadto chorzy tacy często cierpią na krwawienie dziąseł, szczególnie po wizycie u stomatologa.⁵

Rozpoznaniu MDS służą następujące badania:

Morfologia krwi obwodowej

Próbka krwi jest oceniana pod kątem liczby krwinek (czerwonych, białych i ich podtypów oraz płytek krwi), kształtów i rozmiarów krwinek białych i czerwonych, poziomu żelaza we krwi (poziomu żelaza w surowicy) i poziomów erytropoetyny (EPO) w surowicy. Aby wykluczyć niedobór witaminy B12 i kwasu foliowego jako przyczynę dysplazji krwinek czerwonych, mierzone są również poziomy tych witamin we krwi.⁵

Morfologia szpiku kostnego

Jeżeli badanie krwi wskazuje na niedokrwistość z towarzyszącą jej niską liczbą białych ciałek i/lub płytek krwi lub bez niej, lekarz może zalecić wykonanie badania szpiku kostnego. Badanie szpiku kostnego może doprowadzić do wykrycia anomalii w komórkach szpiku (na przykład komórek dysplastycznych), jak również anomalii chromosomowych, takich jak brakujące lub dodatkowe chromosomy. Istnieją dwa rodzaje badań szpiku kostnego: aspiracja szpiku kostnego, gdzie od chorego pobiera się próbkę miazgi krwiotwórczej, oraz biopsja szpiku kostnego, polegająca na pobraniu próbki kości wraz ze szpikiem.⁵

Badania cytogenetyczne

Klonalne nieprawidłowości cytogenetyczne występują u 40-70% chorych.³

1.1.1.6 Klasyfikacje MDS

Obecnie stosuje się dwie klasyfikacje MDS: FAB z 1982 roku oraz WHO z 2008 roku. Do oceny rokowania wśród chorych z zespołami mielodysplastycznymi pod względem czasu przeżycia oraz częstości transformacji w AML stosuje się klasyfikację IPSS.

1.1.1.6.1 Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB)

Klasyfikacja FAB została opracowana na początku lat 80. przez grupę lekarzy z wiedzą i doświadczeniem w rozpoznawaniu MDS. Pochodzili oni z Francji (F), Ameryki (A) i Wlk. Brytanii (B); za główne kryterium klasyfikacji w systemie FAB przyjęto odsetek cytoblastów w szpiku kostnym, przy czym mniej niż 2% cytoblastów uznaje się za normę dla zdrowego szpiku kostnego. Klasyfikacja FAB rozróżnia pięć następujących podtypów MDS:⁶

- niedokrwistość oporna na leczenie (RA);
- niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS);
- niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB);
- niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji blastycznej (RAEB-t);
- przewlekła białaczka mielomonocytowa (CMML).

1.1.1.6.2 Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

System klasyfikacji WHO chorych na MDS zachował pewne elementy systemu klasyfikacji FAB i rozwinął kategorie podtypów MDS. W tabeli poniżej podano główne cechy sześciu podtypów MDS rozpoznanych w klasyfikacji WHO.⁵

RA/RARS: Niedokrwistość oporna na leczenie (RA) i niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS).

Chorzy w tej kategorii cierpią na niedokrwistość, która jest oporna na leczenie żelazem lub witaminami. Niedokrwistości tej może towarzyszyć łagodna lub umiarkowana małopłytkowość i neutropenia. Niedokrwistość oporna na leczenie z syderoblastami pierścieniowatymi lub bez nich to najłagodniejsze postaci w systemie klasyfikacji WHO. W tym systemie chorzy na podtyp RA lub RARS MDS to tacy, których choroba ogranicza się do krwinek czerwonych, czyli erytrocytów. Dysplazja w tym podtypie MDS jest nieznaczna.⁵



Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (RCMD).

Do tej kategorii zalicza się cytopenie odporne na leczenie (z uporczywie niską zawartością któregoś rodzaju krwinek, np. neutropenia oporna na leczenie albo małopłytkowość oporną na leczenie) i nieznaczną dysplazją więcej niż jednego typu krwinek z połączeniu z odsetkiem blastów poniżej 5% i syderoblastów pierścieniowatych poniżej 15%. U chorych na RCMD z ponad 15% syderoblastów pierścieniowych rozpoznaje się RCMD-RS.⁵

Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB).

Kategoria ta dzieli się na dwie podkategorie, wyróżnione pod względem liczby blastów w szpiku kostnym. Do grupy RAEB-1 zaliczani są chorzy z odsetkiem blastów wynoszącym 5-9%, do kategorii RAEB-2 chorzy z odsetkiem blastów mieszczącym się w przedziale 10-19%.⁵

Zespół 5q- (5q minus).

Delecja części chromosomu 5q, czyli zespół 5 q minus (5q-), obecnie uznawany jest za osobny podtyp MDS; po raz pierwszy zespół ten opisano ponad 30 lat temu. Delecja w długim ramieniu chromosomu 5 może być jedyną anomalią chromosomową u chorych na MDS z rozpoznaniem zespołem q5-. Chorzy na MDS, u których wystąpiła delecja w długim ramieniu chromosomu 5 i inne anomalie chromosomowe, nie cierpią na zespół 5q-. Chorzy z zespołem 5q- cierpią na niedokrwistość oporną na leczenie i wymagają leczenia podtrzymującego. Zespół występuje głównie u kobiet z niedokrwistością o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu i niską liczbą białych krwinek (leukopenią), czemu często towarzyszy normalna lub zwiększona liczba płytek.⁵

- MDS niesklasyfikowane inaczej.

Kategoria MDS niesklasyfikowanych inaczej obejmuje prawdopodobnie nie więcej niż 1-2% wszystkich przypadków MDS. Kategoria została stworzona dla sklasyfikowania nielicznych pacjentów cierpiących na niedobór krwinek jednego typu (np. małopłytkowość lub neutropenię) i nietypowe objawy (np. zwłóknienie szpiku kostnego).⁵

Tabela 1. Klasyfikacja MDS według WHO.

Podtyp MDS	Opis
Niedokrwistość oporna na leczenie (RA)	
Bez syderoblastów pierścieniowatych (RA)	Minimalna dysplazja jednego typu krwinek (krwinek czerwonych, czyli erytrocytów) i mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym
Z syderoblastami pierścieniowatymi (RARS)	Te same RA plus ponad 15% pierścieniowatych syderoblastów w szpiku kostnym
Cytopenia oporna na leczenie z minimalną dysplazją (RCMD)	
Bez pierścieniowatych syderoblastów (RCMD)	Dysplazja (ponad 10%) dwóch lub trzech typów krwinek, mniej niż 5% blastów i mniej niż 15% pierścieniowatych syderoblastów w szpiku kostnym
Z pierścieniowatymi syderoblastami (RCMD-RS)	Jak wyżej i ponad 15% pierścieniowatych syderoblastów
RA (niedokrwistość oporna na leczenie) z nadmiarem blastów (RAEB)	
RAEB-1	Obecność 5% do 9% blastów w szpiku kostnym
RAEB-2	Obecność 10% do 19% blastów w szpiku kostnym
Zespół 5q-	
	Pacjenci niewykazujący żadnych anomalii chromosomowych poza brakującą częścią – delecją – długiego ramienia chromosomu 5
MDS niesklasyfikowane inaczej	
	Obejmuje pacjentów z jednym rodzajem cytopenii poza anemią (tj. neutropenią lub małopłytkowością), której towarzyszą niecodzienne nietypowe cechy (np. zwłóknienie szpiku)

System WHO nie klasyfikuje CMML jako rodzaju MDS, ale umieszcza go w ramach nowej kategorii chorób mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych.

1.1.1.6.3 Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (IPSS)

System oceny zaawansowania MDS znany jest jako Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (IPSS).⁷ Na podstawie oceny stanu pacjenta (proporcji komórek białaczkowych lub blastów, obecności nieprawidłowości chromosomu 7 oraz obecności cytopenii krwi) choroba jest punktowana pod kątem ryzyka dla chorego, tj. przewidywanej długości życia i prawdopodobieństwa postępów choroby lub przekształcenia się jej w AML. IPSS to wynik przydzielany do pewnych wartości. Po pierwsze, odzwierciedla odsetek blastów w szpiku kostnym; po drugie – wyniki cytogeniczne (określenie anomalii chromosomowych) w krwinkach szpiku kostnego i po trzecie – liczbę krwinek oraz inne wyniki badań krwi. Indeks IPSS powstaje z dodania poszczególnych punktów za odsetek cytoblastów, badania cytogeniczne oraz wyniki

badań krwi i służy do oceny rokowań chorego na MDS. Indeks IPSS decyduje o przydziale pacjenta do grupy ryzyka:

- grupa niskiego ryzyka: 0 indeks IPSS 0;
- grupa średniego ryzyka 1: indeks IPSS 0,5–1,0;
- grupa średniego ryzyka 2: indeks IPSS 1,5–2,0;
- grupa wysokiego ryzyka: indeks IPSS ponad 2,0.¹

Tabela 2. Obliczanie punktacji IPSS.

Blasty w szpiku kostnym	Wartość punktowa
5% lub mniej	0,0
5-10%	0,5
11-20%	1,5
21-30%*	2,0
Wyniki cytogenetyczne**	
Dobre	0,0
Średnie	0,5
Złe	1,0
Wyniki badań krwi***	
0 lub 1 wynik	0,0
2 lub 3 wyniki	0,5

* U chorych, których szpik kostny zawiera ponad 30% blastów stwierdza się ostrą białaczką szpikową.
** "Dobre" wyniki cytogenetyczne obejmują: komplet 23 par chromosomów w normie albo komplet z jedynie częściową utratą długiego ramienia chromosomu 5 lub 20, albo utratą chromosomu Y. "Średnie" wyniki cytogenetyczne obejmują: ani "Dobre", ani "Złe". "Złe" wyniki cytogenetyczne obejmują: Utrata jednego z dwóch chromosomów 7 ("monosomia 7"), addycja trzeciego chromosomu 8 ("trisomia 8"), albo co najmniej trzy anomie łącznie.
*** Wyniki badań krwi definiowane jako: neutrofile <1800 w mikrolitrze; hematokryt <36% krwinek czerwonych łącznie we krwi; płytki <100 000 w mikrolitrze.

1.1.1.7 Leczenie

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

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

- chemioterapia:
 - chemioterapia intensywna skojarzona
 - stosuje się schematy chemioterapii indukcyjnej podawanej w ostrej białaczkę szpikowej: arabinozyd cytozyny (Ara-C) 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie i.v. przez 7 dni z daunorubicyną 45-60 mg/m²

przez 3 dni. U chorych > 60. r.ż. stosuje się mniejsze dawki daunorubicyny (45 mg/m² przez 2 dni) i Ara-C przez 5 dni lub inne schematy chemioterapii stosowane w leczeniu AML u osób starszych;³

- chemioterapia małymi dawkami Ara-C
 - zalecana w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do intensywnej chemioterapii skojarzonej;³
- leczenie wspomagające:
 - leczenie niedokrwistości;
 - erytropoetyna;
 - leczenie neutropenii i zakażenia;
 - leczenie małopłytkowości;
 - leki chelatujące żelazo, np. deferoksamina;
- inhibitory metylacji DNA (5-azacytydyna, decytabina):
 - leki z tej grupy zmniejszają aktywność metylotransferazy DNA, powodują indukcję ponownej ekspresji kluczowych genów supresorowych guza i prawdopodobnie mają działanie cytostatyczne; dobre wyniki uzyskano w przypadku stosowania 5-azacytydyny. Lek ten jest polecany chorym z pośrednim-2 lub dużym ryzykiem według klasyfikacji IPSS, którzy nie zakwalifikowali się do alo-HCT; lek ten wydłuża życie (również w przypadku chorych ze zmianami cytogenetycznymi chromosomu 7), wydłuża czas do progresji do AML, u 45% pacjentów powoduje uniezależnienie od przetoczeń KKCz i/lub KKP; całkowitą remisję uzyskuje 9-17% chorych na MDS.³

1.1.1.8 Wytyczne kliniczne

Zidentyfikowano następujące najważniejsze wytyczne dotyczące postępowania w przypadku zespołów mielodysplastycznych:

- amerykańskie wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2012 roku;⁸
- ogólnoeuropejskie wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2010 roku;¹⁷
- polskie wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2009 roku.⁹

Tabela 3. Wytyczne kliniczne postępowania w zespołach mielodysplastycznych.

Wytyczne	Kraj/region	Zalecenia leczenia
NCCN (2012)	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> • Intensywna terapia: azacytydyna (preferowana)/decytabina lub intensywna chemioterapia, lub udział w badaniu klinicznym • Nieintensywna terapia: azacytydyna (preferowana)/decytabina lub udział w badaniu klinicznym
ESMO (2010)	Europa	<ul style="list-style-type: none"> • Intensywna terapia: chemioterapia indukcyjna • Nieintensywna terapia: niskie dawki chemioterapii, BSC, leki inhibitujące metylotransferazę DNA, np. azacytydyna
PUO (2009)	Polska	<ul style="list-style-type: none"> • Agresywna terapia: agresywna chemioterapia • Leczenie zachowawcze: m. in. chemioterapia w niskich dawkach, leczenie indukujące różnicowanie komórek (np. azacytydyna)

1.1.2 Przewlekła białaczka mielomonocytoza (CMML)

1.1.2.1 Tło kliniczne

Przewlekła białaczka mielomonocytoza (ang. *chronic myelomonocytic leukemia*, CMML) stanowi klonalną chorobę układu krwiotwórczego, która charakteryzuje się przewlekłą monocytosą we krwi obwodowej, nieobecnością chromosomu Ph i zmutowanego genu BCR/ABL oraz blastoszą szpiku $\leq 20\%$.¹⁰

1.1.2.2 Patogeneza i etiologia

Etiologia i patogeneza przewlekłej białaczki mielomonocytozowej nie zostały dotychczas poznane.¹⁰

1.1.2.3 Historia naturalna i rokowanie

Przebieg naturalny choroby jest zależny od jej stopnia zaawansowania (CMML-1 lub -2). Ryzyko progresji do ostrej białaczki szpikowej (AML) wynosi około 15-30%. Czas przeżycia chorych mieści się średnio w zakresie 1-100 miesięcy, a mediana czasu przeżycia wynosi od 20 do 40 miesięcy.¹⁰

Chemioterapia rzadko jest w stanie doprowadzić do całkowitej remisji choroby. Wyjątek stanowią pacjenci z rearanżacją PDGFRB (ang. *platelet-derived growth factor receptor beta*).¹⁰

Do czynników niekorzystnych rokowniczo zalicza się:

- morfologia krwi obwodowej – blastoza > 5%, niedokrwistość, małopłytkowość, zwiększona liczba leukocytów, limfocytów, monocytów, obecność niedojrzałych komórek mieloidalnych;
- cytologia szpiku – blastoza > 10%, zmniejszony odsetek komórek linii erytropoetycznej;
- badania biochemiczne – zwiększenie aktywności LDH w surowicy;
- badanie cytogenetyczne – nieprawidłowy kariotyp;
- badanie przedmiotowe i badania obrazowe – powiększenie śledziony, zajęcie narządów wewnętrznych, zajęcie skóry, wysięk opłucnowy lub osierdziowy.¹⁰

Zwiększony odsetek blastów we krwi obwodowej oraz w szpiku jest związany ze zwiększonym ryzykiem transformacji do ostrej białaczki szpikowej. Ryzyko to jest większe w przypadku mieloproliferacyjnej postaci przewlekłej białaczki mielomonocytovej.¹⁰

Średni czas przeżycia jest dłuższy w postaci mielodysplastycznej (16-31 miesięcy), niż w mieloproliferacyjnej (11-17 miesięcy).¹⁰

1.1.2.4 Epidemiologia

CMML jest chorobą występującą rzadko. Roczna zapadalność wynosi około 0,5/100 000 osób. Średni wiek w momencie postawienia diagnozy wynosi 75 lat. Mężczyźni zapadają na tę chorobę dwa razy częściej niż kobiety.¹⁰

1.1.2.5 Rozpoznanie i diagnostyka

Do badań pomocniczych mogących prowadzić do rozpoznania CMML zalicza się:

- morfologię krwi obwodowej;
- morfologię szpiku;
- badania cytogenetyczne:
 - za zaburzenie unikalne dla zespołów mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych uznaje się translokację t(5;12)(q33;p13), której skutkiem jest powstanie genu fuzyjnego ETV6/PDGFRB;
- badania molekularne:
 - brak chromosomu Ph oraz zmutowanego genu BCR/ABL; w przypadkach przebiegających z eozynofilią wykrywa się gen fuzyjny, którego fragmentem jest PDGFRB;
- inne badania laboratoryjne:
 - takie jak badania cytochemiczne szpiku czy immunofenotypizacja krwi obwodowej i szpiku kostnego;
- inne badania pomocnicze:

- 
-
- jak USG jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej czy echokardiografia.¹⁰

Kryteria diagnostyczne CMML według WHO (2008) obejmują:

- utrzymującą się monocytosę we krwi obwodowej > 1000/ μ l;
- nieobecność chromosomu Ph i genu BCR/ABL;
- blastosę we krwi obwodowej i w szpiku < 20%;
- dysplazję \geq 1 linii komórek krwiotwórczych;

W przypadku niewielkiej dysplazji lub jej całkowitego braku muszą być spełnione pierwsze trzy kryteria, oraz dodatkowo:

- obecność nabytych klonalnych zaburzeń cytogenetycznych w komórkach szpiku;
- monocytosis trwająca \geq 3 miesiące;
- wykluczenie innych przyczyn monocytosis.¹⁰

1.1.2.6 Klasyfikacja CMML

Zgodnie z klasyfikacją WHO, CMML należy do zespołów mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych.¹⁰

Wyróżnia się następujące typy CMML:

- mielodysplastyczny – z leukocytozą \leq 13 000/ μ l;
- mieloproliferacyjny – z leukocytozą > 13 000/ μ l.¹⁰

Wyróżnia się również:

- CMML-1 – blastosę we krwi obwodowej \leq 5%, a w szpiku \leq 10%;
- CMML-2 – blastosę we krwi obwodowej 5-19%, a w szpiku 10-19%.¹⁰

W przypadku wystąpienia eozynofilii > 1500/ μ l rozpoznaje się postać CMML-1 lub CMML-2 z eozynofilią.¹⁰

1.1.2.7 Leczenie

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

- leczenie substytucyjne
 - przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych i płytkowych; stosowane zazwyczaj u chorych powyżej 60. roku życia;
- chemioterapia
 - leczenie cytoredukcyjne – najczęściej hydroksymocznikiem (15-20 mg/kg/d) lub 6-merkaptopuryną (50-200 mg/d) może pogłębić niedokrwistość i małopłytkowość, ale wydłuża czas przeżycia. Mniej

skuteczny jest etopozyd; we wszystkich przypadkach z pęknięciem chromosomu 5 w miejscu q33 i z powstaniem genów fuzyjnych o właściwościach kinaz tyrozynowych bardzo skuteczny jest imatynib 400 mg/d; dość dobre wyniki, szczególnie u chorych z grupy dużego ryzyka, uzyskuje się stosując inhibitory topoizomerazy I (np. topotekan) w monoterapii albo w połączeniu z cytostatykiem (arabinozydem cytozyny lub daunorubicyną); obiecujące są efekty prób leczenia takimi lekami jak decytabina, 5-azacytydyna, tipifarnib i lonafarnib.¹⁰

1.1.2.8 Wytyczne kliniczne

Zidentyfikowano następujące najważniejsze wytyczne dotyczące postępowania w przypadku przewlekłej białaczki mielomonocytovej:

- amerykańskie wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2012 roku;¹¹
- polskie wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2009 roku.¹²

Tabela 4. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w przewlekłej białaczce mielomonocytovej.

Wytyczne	Kraj/region	Zalecenia leczenia
NCCN (2012)	Stany Zjednoczone	Imatynib lub dazatynib lub nilotynib lub badanie kliniczne
PUO (2009)	Polska	Hydroksykarbamid + postępowanie wspomagające

1.1.3 Ostra białaczka szpikowa (AML)

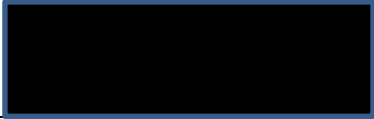
1.1.3.1 Tło kliniczne

Ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*, AML) to nowotwór złośliwy układu białokrwinkowego. Jest to heterogenna grupa schorzeń, które charakteryzują się obecnością klonu stransformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopojezy. Komórki te są dominujące w szpiku oraz we krwi i tworzą nacieki w obrębie różnych narządów.¹³

1.1.3.2 Patogeneza i etiologia

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

- narażenie na promieniowanie jonizujące;
- narażenie na benzen;

- 
-
- wcześniejsza chemioterapia.

Inne, prawdopodobne czynniki ryzyka to:

- narażenie na inne czynniki środowiskowe, takie jak rozpuszczalniki organiczne, radon, produkty przerobu ropy naftowej, herbicydy, pestycydy, palenie tytoniu;
- choroby wrodzone, takie jak zespół Downa, Fanconiego, Shwachmana i Diamonda;
- inne klonalne choroby układu krwiotwórczego.¹³

Klon białaczkowy powstaje na skutek transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. W efekcie zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać znaczną różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych. Źródłem transformacji prowadzącej w efekcie do powstania samoodtwarzającego się klonu komórek białaczkowych jest kilka współdziałających ze sobą mechanizmów etiopatogenetycznych.¹³

1.1.3.3 Historia naturalna i rokowanie

Przebieg kliniczny jest ciężki. W przypadku niezastosowania odpowiedniego leczenia, ostre białaczki w ciągu kilku tygodni prowadzą do zgonu z powodu powikłań choroby, głównie infekcyjnych oraz krwotocznych.¹³

Największe prawdopodobieństwo wyleczenia mają osoby w wieku < 60. roku życia, z korzystnymi zmianami cytogenetycznymi, bez obciążających zmian molekularnych, u których leczenie indukujące szybko spowodowało całkowitą remisję (ang. *complete remission*, CR) oraz u których brak jest zmian pozaszpikowych. W zdefiniowanych na podstawie zmian w kariotypie 3 grupach ryzyka cytogenetycznego (rokowanie korzystne, pośrednie i niekorzystne) odsetki chorych ze stabilną 5-letnią CR wynoszą odpowiednio 50%, 32% i 15%. Nawroty są najczęstsze w 1. roku leczenia, z upływem czasu ich prawdopodobieństwo maleje. Do grupy AML dużego ryzyka zalicza się chorych z niekorzystnym kariotypem, białaczki wtórne po radioterapii, białaczki poprzedzone zespołami mielodysplastycznymi oraz postaci pierwotnie odporne z długim czasem do uzyskania remisji. Zastosowanie bardzo intensywnej chemioterapii połączonej z autologicznym przeszczepieniem szpiku zwiększa szansę na wyleczenie w grupie pośredniego ryzyka do > 40%, a przeszczepienie allogeniczne pozwala wyleczyć > 60% chorych.¹³

1.1.3.4 Epidemiologia

AML u dzieci stanowi tylko 15% ostrych białaczek, podczas gdy u dorosłych ~80%. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~65 lat. U dorosłych w wieku 30-35 lat

zapadalność roczna wynosi około 1/100 000, po 65. roku życia jest dziesięciokrotnie wyższa i wynosi około 10/100 000.¹³

Zgodnie z opiniami anonimowych ekspertów AOTM zamieszczonymi w dokumencie *Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej*:⁴

1. „w Polsce liczbę chorych na ostre białaczki w wieku powyżej 65 roku życia można szacować na 800 osób w oparciu o dane szwedzkie i amerykańskie. Z kolei zgodnie ze statystyką prowadzoną przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie liczba chorych w tym wieku, którzy rzeczywiście trafiają do ośrodków hematologicznych wynosi około 250 osób. Z tej liczby część wymaga leczenia intensywnego, a część ze względu na zły stan nie będzie się kwalifikować nawet do leczenia azacytydyną. To oznacza, że liczbę chorych ze wskazaniami do leczenia azacytydyną można szacować na około 100 osób rocznie. Do tego dochodzi podobnie liczebna grupa chorych młodych z opornymi i nawrotowymi białaczkami.”
2. „MDS, grupa ryzyka pośredniego 2 i wysokiego: chorobowość 450 osób, z tego około 270 osób mogłoby kwalifikować się do leczenia Vidazą (oszacowanie własne wg danych Polskiego Rejestru MDS). Brak pełnych danych o zapadalności.
3. MDS z zaburzeniami chromosomu 7: brak danych w Polsce o chorobowości i zapadalności (65% chorych nie ma wykonanego badania cytogenetycznego). Wg światowych danych epidemiologicznych można szacować, że chorzy z tym zaburzeniem cytogenetycznym w większości należą do grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego. AML z obecnością 20-30% blastów szpiku: brak dokładnych danych. Wg Polskiego Rejestru Ostrej Białaczki PALG zapadalność mogłaby wynosić 100 przypadków/rok (oszacowanie własne). Brak danych o chorobowości. Przewlekła białaczka mielomonocytoza: brak danych (raczej bardzo nieliczna grupa w porównaniu z ww.).”
4. „Liczebność populacji wynosi „około 100 chorych rocznie (szacunek własny) (10% zachorowań na ostre białaczki szpikowe).”
5. Wg oszacowania własnego (brak dostępnych danych) chorobowość i zapadalność w odniesieniu do AML z liczbą blastów w szpiku $\leq 30\%$ u chorych niekwalifikujących się do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych wynosi ok. 40 pacjentów/rok.”

Poniżej przedstawiono odnalezione przez AOTM dane epidemiologiczne:

„W Europie częstość występowania i częstość zgonów na ostrą białaczkę szpikową (AML) są oceniane odpowiednio na 5–8 i 4–6/100 000 mieszkańców/rok.

Wg poniższych źródeł zapadalność na AML w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców wynosi:

- 2,1 wg danych polskich – współczynnik standaryzowany dla mieszkańców > 18 r.ż.;
- 2,2 wg danych niemieckich [rejestr Dusseldorf];
- 3,4 w populacji ogólnej (1,2 u osób w wieku 30 lat i ponad 20 u osób w wieku 80 lat), 3,7 lub 3,9 wg danych amerykańskich.”⁴

Odnalezione przez AOTM dane z rejestrów:⁴

- Krajowy Rejestr Nowotworów Centrum Onkologii

„Dane raportowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów Centrum Onkologii są niepełne, uwzględniają jedynie ogólne rozpoznanie białaczka szpikowa (ICD-10: C92), bez uwzględnienia podtypów. Odnotowano następującą liczbę zachorowań: 1046 w 2006 r., 1031 w 2007 r. oraz 1015 w 2008 r.”

- Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (rejestr oparty na zgłoszeniach zachorowań przesyłanych z ośrodków hematologicznych w kraju) – patrz Tabela 5.

Tabela 5. Liczba i struktura zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki szpikowe u dorosłych w latach 2004-2006.

Rozpoznanie		Liczba chorych*		
		2004	2005	2006
Ostra białaczka szpikowa	ogółem	560	560	637
	< 60. r.ż.	265	265	287
	> 60. r.ż.	295	295	351
	z wieloliniową dysplazją	119	123	120
	wtórna	14	16	15

* "Należy zwrócić uwagę, że nie wszystkie oddziały hematologiczne corocznie przysyłały zgłoszenia oraz nie było zgłoszeń z innych niż hematologiczne oddziałów szpitalnych. Część chorych z AML, zwłaszcza w starszym wieku i ze współistniejącymi schorzeniami ze strony innych narządów, nie trafia do specjalistycznych ośrodków hematologicznych. (...). Oznacza to, że przedstawione dane epidemiologiczne nie odzwierciedlają do końca skali zachorowań na ostre białaczki w Polsce. Bardziej wiarygodne w odniesieniu do rzeczywistej zachorowalności są rejestry populacyjne, jednak taki rejestr AML nie istnieje w kraju. Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych z dużym prawdopodobieństwem nie oddaje liczby wszystkich zachorowań na ostre białaczki, to wiarygodna jest struktura zachorowań oraz dane dotyczące postępowania diagnostycznego i leczenia.”

Inne źródła zidentyfikowane przez AOTM:

„Wg publikacji Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej rocznie w Polsce zachorowuje na ostre białaczki szpikowe około 700 dorosłych osób.”


Tabela 6. Liczebność populacji wg podmiotu odpowiedzialnego – dane na podstawie Raportu AOTM.

Źródła danych	Populacja	Liczebność	Uwagi	
prognoza populacji Polski na lata 2012-2013 wg GUS, Mądry 2009, Gil 2007, Wetzer 2010, Seferyńska 2005, Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych (IHiT), opinia eksperta, założenie o odsetku (70%) pacjentów z liczbą blastów 20-30%	Pacjenci z AML	838 - 1485	dane IHiT – nieuwzględnione wszystkie ośrodki hematologiczne w Polsce	
	Pacjenci z AML z wieloliniową dysplazją	173 - 306		
	AML z wieloliniową dysplazją i 20-30% blastów	121-214		
rejestr Dusseldorf 1991-2001 (Mądry 2009), polski rejestr MDS (klasyfikacja WHO 2001)	Pacjenci z MDS (wg WHO 2001)	966	-	
	Pacjenci z MDS, RAEB-t oraz CMML (wg klasyfikacji FAB)	1420		
	Pacjenci z RAEB-t (AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją wg WHO)	240		
opinia eksperta – prof. Dwilewicz-Trojaczek; prognozy firmy Celgene dotyczące odsetka pacjentów kwalifikujących się do leczenia azacytydyną	Populacja pacjentów z AML z 20-30% blastów z wieloliniową dysplazją - zakres	120 – 200	sposób oszacowania liczebności przyjęty w analizie BIA; opinia ekspercka dotyczyła leczenia MDS	
	Populacja pacjentów z AML z 20-30% blastów z wieloliniową dysplazją - średnia	160		
	Pacjenci poddani HSCT	16		
	Populacja pacjentów z AML z 20-30% blastów z wieloliniową dysplazją, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	144		
	Leczenie	BSC		62
		LDC		31
		IC		31
AZA		20		

1.1.3.5 Rozpoznanie i diagnostyka

Na początku choroby najczęściej występują objawy zakażenia, skaza małopłytkowa lub osłabienie wynikające z ciężkiej niedokrwistości oraz zmiany w podstawowych badaniach krwi, głównie hiperleukocytoza z obecnością komórek blastycznych, połączona z pancytopenią normalnych komórek, czyli małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość, ale niekiedy występuje sama pancytopenia.¹⁴

Rozpoznanie wstępne opiera się na objawach klinicznych oraz wynikach ogólnie dostępnych badań morfologicznych krwi i szpiku. Według klasyfikacji WHO z 2008 r. AML rozpoznaje się, gdy odsetek blastów (mieloblastów i ich ekwiwalentów: monoblastów, promonocytów i megakarioblastów) w szpiku lub we krwi obwodowej



wynosi $\geq 20\%$ (przy wartościach 6-19% rozpoznaje się MDS). Rozpoznanie szczegółowe opiera się na badaniach cytogenetycznych, molekularnych i immunofenotypowych. Badania te są niezbędne do ustalenia rozpoznania białaczki w około 1/3 przypadków.¹³

Zalecane badania laboratoryjne w postępowaniu diagnostycznym i leczniczym obejmują:

- pełne badanie morfologiczne krwi: w tym ocenę rozmazu krwi obwodowej barwionego standardowo oraz metodami cytochemicznymi (peroksydaza/lipidy, esterazy nieswoiste i PAS);
- badanie aspiracyjne szpiku (zalecane z kolca biodrowego tylnego) z:
 - oceną cytologiczną i cytochemiczną,
 - badaniem cytogenetycznym (obowiązkowe),
 - badaniem molekularnym onkogenów metodami PCR i/lub FISH,
 - badaniem immunofenotypu;
- wykazanie w szpiku obecności 20% lub więcej komórek białaczkowych (przy wartości 5–20% rozpoznaje się jedną z postaci zespołu mielodysplastycznego);
- badania cytogenetyczne i molekularne, które są podstawą rozpoznania postaci wyróżnionych według zaleceń WHO, co jest niezbędne do zakwalifikowania do określonej grupy ryzyka oraz wyboru optymalnego leczenia i monitorowania choroby resztkowej;
- badanie FLT3ITD;
- badanie immunofenotypu za pomocą cytometrii przepływowej — niezbędne do rozpoznania różnicowego nisko zróżnicowanych białaczek, rozpoznania białaczek z obecnością antygenów innej linii układu krwiotwórczego (antygeny aberantne) oraz białaczek biklonalnych, a także umożliwia śledzenie choroby resztkowej (MRD);
- trepanobiopsję;
- badania hemostazy: czas protrombinowy, aktywowany czas częściowej tromboplastyny (APTT, *activated partial thromboplastin time*), fibrynogen, w razie objawów sugerujących zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*); badanie produktów degradacji fibryny i fibrynogenu (FDP, *fibrin degradation products*);
- inne badania laboratoryjne i obrazowe potrzebne do określenia rozległości zmian oraz oceny stanu biologicznego i współistniejących chorób:
 - USG jamy brzusznej, wyjątkowo inne badania obrazowe,
 - RTG klatki piersiowej, a w razie podejrzenia zakażenia grzybiczego – spiralne badania tomografii komputerowej,
 - EKG i ocena kardiologiczna w razie podejrzenia zmian w sercu,
 - badania biochemiczne: LDH, wskaźniki wątrobowe, kreatynina, kwas moczowy, elektrolity,

- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wskazane szczególnie w podtypach FAB M4 i M5, przy leukocytozie przekraczającej 100 G/l i w białaczkach limfoblastycznych;
- przy podwyższonej pleocytozie ocena cytologiczna, cytochemiczna, immunofenotypowa i molekularna;
- w razie wskazań neurologicznych wykonanie CT lub MR ogólnego układu nerwowego.¹⁴

1.1.3.6 Leczenie

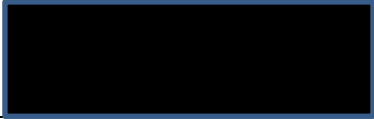
Dobór programu leczenia zależy od stanu biologicznego i stopnia ryzyka. U pacjentów do 60. roku życia stosuje się programy zmierzające do wyleczenia. Są one stopniowo dostosowywane do stopni ryzyka, przy czym aktualnie od początku odmienny jest program leczenia białaczki promielocytowej z t(15:17). W pozostałych postaciach stosuje się ujednoczone programy indukujące remisję i konsolidujące, ale całe postępowanie uwzględnia stopień ryzyka oraz podatność na terapię.¹⁴

Pacjentów w wieku ponad 60 lat dzieli się na podstawie wskaźników biologicznych na 3 podgrupy:

- zdolnych do tolerowania leczenia takiego, jak dla chorych poniżej 60 lat;
- mogących tolerować zredukowane leczenie podobne jak dla chorych poniżej 60 lat;
- mogących tolerować jedynie zindywidualizowane programy paliatywne i objawowe.¹⁴

Fazy leczenia dzieli się następująco:

- przygotowanie
 - ochrona przed zakażeniem;
 - opanowanie zakażeń, skazy krwotocznej i innych ewentualnych powikłań choroby;
 - poprawa stanu ogólnego;
- indukcja remisji
 - trwa około 4-6 tygodni;
 - ma na celu usunięcie masy guza;
 - obejmuje następujące terapie:
 - Ara-C 200 mg/m² wlew ciągły 1-7 dni;
 - DNR 45-60 mg/m² i.v. 1-3 dni (zamiast DNR możliwa idarubicyna 12 mg/m² lub mitoksantron < 10 mg/m²;
 - ewentualnie + wepesid lub 6-tioguanina lub kładrybina;
 - profilaktyka zmian w OUN: MTX lub Ara-C;
 - efekt: > 70% całkowitych remisji;

- 
-
- konsolidacja remisji
 - trwa 3-6 miesięcy;
 - ma na celu usunięcie choroby resztkowej;
 - obejmuje następujące, opcjonalne schematy terapii:
 - Ara-C w dużej dawce (2-6 g/m²/d x 3);
 - Ara-C w dużej dawce + mitoksantron (HAM);
 - Ara-C w dużej lub średniej dawce + amsakryna;
 - w celu profilaktyki zmian w OUN stosuje się MTX lub Ara-C;
 - leczenie pokonsolidacyjne
 - ma na celu utrwalenie remisji i zapobieganie nawrotom białaczki;
 - obejmuje następujące, opcjonalne schematy terapii:
 - alo-HCT lub auto-HTC;
- lub w przypadku niekwalifikowania się do przeszczepu:
- obserwacja + kontrola OUN z podaniem MTX lub Ara-C co 6 miesięcy;
 - podtrzymywanie co 4-6 tygodni powtarzane cyklicznie:
 - Ara-C s.c. + DNR;
 - Ara-C s.c. + 6-tioguanina.¹³

Dodatkowo stosuje się leczenie wspomagające, mające na celu zapobieganie zakażeniom, leczenie zakażeń, leczenie skazy krwotocznej, niedokrwistości, hiperurykemii, stosowanie rekombinowanych czynników pobudzających hematopoezę.¹³

1.1.3.7 Klasyfikacje AML

Francusko-amerykańsko-brytyjska klasyfikacja morfologiczna AML podlegała wielokrotnym modyfikacjom.¹³

Według klasyfikacji WHO z 2008 roku graniczną wartością blastozy w szpiku, powyżej której rozpoznaje się ostrą białaczkę, a poniżej – zespół mielodysplastyczny stanowi 20%.¹³

Tabela 7. Klasyfikacja WHO (2008).¹³

1 Ostre białaczki z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi — wyodrębnione z klasyfikacji FAB
1.1 Ostra białaczka szpikowa z translokacją t(8:21) (q22;q22); (RUNX1;RUNX1T1)
1.2 Ostra białaczka szpikowa z inwersją inv (16) (p13;1q11), lub t(16;16)(p13.1;q22); (CBFbeta/MYH11)
1.3 Ostra białaczka promielocytowa z t(15;17)(q22;q12); (PML/RARalfa)
1.4 Ostra białaczka szpikowa ze zmianami 11 q23 (MLL); t(9;11)(p22;q23); (MLLT3-MLL)
1.5 Ostra białaczka szpikowa z t(6;9)(q23;q34); (DEK-NUP214)
1.6 Ostra białaczka szpikowa z inv(3)(q21q26.2); (RPN1-EVI1)
1.7 Ostra białaczka szpikowa megakarioblastyczna z t(1;22)(p13;q13); (RBM15-1MKL1)
1.8 Ostra białaczka szpikowa z mutacją NMP1
1.9 Ostra białaczka szpikowa z mutacją CEBPA
2 Ostre białaczki szpikowe związane ze zmianami mielodysplastycznymi
3 Ostre białaczki szpikowe związane z wcześniejszą chemioterapią i/lub radioterapią
4 Ostre białaczki szpikowe bez specyfikacji innej niż morfologiczna (AML-NOS)
4.1 Ostra białaczka szpikowa mało zróżnicowana
4.2 Ostra białaczka szpikowa bez cech dojrzewania
4.3 Ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem
4.4 Ostra białaczka mielomonocytowa
4.5 Ostra białaczka monoblastyczna i monocytowa
4.6 Ostra białaczka erytroblastyczna
4.7 Ostra białaczka megakarioblastyczna
4.8 Ostra białaczka bazofilowa
4.9 Ostra panmieloza z mielofibrozą
5 Mięsak mieloidalny (myeloid sarcoma)
6 Prolifracje mieloidalne związane z zespołem Downa
7 Ostre białaczki wykazujące mieszane cechy liniowe

Tabela 8. Klasyfikacja FAB (1985).¹⁵

Oznaczenie	Opis	Występowanie
M0	Ostra białaczka szpikowa minimalnie zróżnicowana	5%
M1	Ostra białaczka szpikowa bez dojrzewania	20%
M2	Ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem	30%
M3	Hipergranularna ostra białaczka promielocytowa	10%
M4	Ostra białaczka szpikowa mielomonocytowa	20%
M4Eo Wariant	Ze zwiększonym odsetkiem nieprawidłowych eozynofili w szpiku	
M5	Ostra białaczka monocytowa	10%
M6	Erytroleukemia (choroba DiGuglielmo)	4%
M7	Ostra białaczka megakarioblastyczna	1%

1.1.3.8 Wytyczne kliniczne

Zidentyfikowano następujące najważniejsze wytyczne dotyczące postępowania w przypadku ostrej białaczki szpikowej:

- amerykańskie wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2012 roku;¹⁶
- ogólnoeuropejskie wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2010 roku;¹⁷
- polskie wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2009 roku.¹⁴

Tabela 9. Wytyczne dotyczące postępowania w ostrej białaczce szpikowej.

Wytyczne	Kraj/region	Zalecenia leczenia
NCCN (2012)	Stany Zjednoczone	<p>Chorzy poniżej 60 roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • indukcja leczenia: udział w badaniu klinicznym lub cytarabina + idarubicyna/daunorubicyna lub HSCT; • leczenie podindukcyjne, a następnie leczenie konsolidacyjne według schematu <p>Chorzy w wieku \geq 60 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • indukcja leczenia: udział w badaniu klinicznym lub cytarabina + idarubicyna/daunorubicyna/mitoksantron lub leczenie niskimi dawkami cytarabiny, 5-azacytydyny lub decytabiny, alternatywnie leczenie kłofarabiną; • leczenie podindukcyjne, a następnie leczenie konsolidacyjne według schematu
ESMO (2010)	Europa	<p>Intensywna terapia: chemioterapia indukcyjna – antracyklina + Ara-C</p> <p>Nieintensywna terapia: niskie dawki chemioterapii, BSC</p>
PUO (2009)	Polska	Indukcja remisji: antracyklina (najczęściej daunorubicyna) + Ara-C

1.2 Interwencja

1.2.1 Charakterystyka interwencji

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie EMA.¹⁸

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	azacytydyna
Opatentowane nazwy handlowe	Vidaza®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyn (L01BC07)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Celgene Europe Ltd 1 Longwalk Road Stockley Park Uxbridge UB11 1DB Wielka Brytania
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	17.12.2008

Vidaza 25 mg/ml to proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Każda fiołka zawiera 100 mg azacytydyny. Po przygotowaniu, każdy ml zawiesiny zawiera 25 mg azacytydyny.

Wskazania

Produkt Vidaza jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z:

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

Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania azacytydyny to: stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; zaawansowane nowotwory złośliwe wątroby; karmienie piersią.



Sposób użycia

Przygotowany produkt Vidaza należy wstrzykiwać podskórnie w ramię, udo lub brzuch. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia. Nowe wstrzyknięcia należy podawać przynajmniej 2,5 cm od poprzedniego miejsca i nigdy nie wstrzykiwać w miejsca drażliwe, zasinaczone, zaczerwienione lub stwardniałe.

Po sporządzeniu, zawiesina nie powinna być filtrowana.

Dawkowanie

Leczenie produktem Vidaza powinno zostać rozpoczęte, a następnie kontrolowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutyków. Pacjentom należy podać premedykację w postaci leków przeciwwymiotnych, w celu zapobieżenia nudnościom i wymiotom.

Zalecana dawka początkowa dla pierwszego cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów, bez względu na początkowe hematologiczne wartości laboratoryjne, to 75 mg/m² powierzchni ciała, podawane jako wstrzyknięcie podskórne, codziennie przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia).

Zalecane jest leczenie pacjentów przez co najmniej 6 cykli. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak pacjent odnosi z niego korzyści, lub do progresji choroby.

Należy obserwować pacjentów w kierunku odpowiedzi/toksyczności hematologicznej oraz nefrotoksyczności; może być konieczne opóźnienie rozpoczęcia następnego cyklu lub zmniejszenie dawki w sposób opisany poniżej.

Specjalne grupy pacjentów

Niewydolność nerek: Nie przeprowadzono formalnych badań z udziałem pacjentów z obniżoną czynnością nerek. Pacjentów z ciężką niewydolnością narządową należy uważnie obserwować w kierunku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W przypadku pacjentów z niewydolnością nerek (np. początkowe stężenie kreatyniny w surowicy lub azot mocznikowy we krwi [ang. *Blood Urea Nitrogen*, BUN] \geq 2-krotność górnej granicy normy lub stężenie dwuwęglanów w surowicy poniżej 20 mmol/l) nie zaleca się szczególnej modyfikacji dawki początkowej przed rozpoczęciem leczenia; późniejsze modyfikacje dawek powinny być oparte na hematologicznych i nerkowych wartościach laboratoryjnych. W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego zmniejszenia się stężenia dwuwęglanów w surowicy do poziomu poniżej 20 mmol/l, należy obniżyć dawkę o 50% w następnym cyklu. W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy lub BUN do poziomu \geq 2-krotności wartości początkowych i powyżej górnej granicy normy, należy opóźnić następny cykl do czasu, gdy wartości osiągną z powrotem poziom prawidłowy lub początkowy, oraz obniżyć dawkę o 50% w następnym cyklu leczenia.

Niewydolność wątroby: Nie przeprowadzono formalnych badań z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby. Pacjentów z ciężką niewydolnością narządową wątroby należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby, nie zaleca się szczególnej modyfikacji dawki początkowej przed rozpoczęciem leczenia; późniejsze modyfikacje dawek powinny być oparte na hematologicznych wartościach laboratoryjnych. Produkt Vidaza jest przeciwwskazany dla pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku: W przypadku pacjentów w podeszłym wieku nie zaleca się szczególnego dostosowywania dawki. Ponieważ w przypadku pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie obniżonej czynności nerek, użyteczne może być u tych pacjentów kontrolowanie czynności nerek.

Dzieci i młodzież: Vidaza nie jest zalecana do stosowania u dzieci poniżej lat 18 ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna


Leczenie azacytydyną jest związane z występowaniem niedokrwistości, neutropenii i trombocytopenii, szczególnie w czasie pierwszych 2 cykli. Należy wykonywać pełną morfologię krwi tak często, jak to jest konieczne, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, jednak co najmniej przed każdym cyklem leczenia. Po podaniu zalecanej dawki dla pierwszego cyklu, należy obniżyć dawkę dla następnego cyklu lub opóźnić jej podanie w oparciu o wartości nadiru i odpowiedź hematologiczną. Należy poinstruować pacjenta, by niezwłocznie zgłaszał epizody gorączkowe. Pacjenci i lekarze powinni być również poinstruowani, by zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia.

Niewydolność wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby. U pacjentów z rozległym obciążeniem nowotworem z powodu choroby przerzutowej, zgłaszano występowanie postępującej śpiączki wątrobowej i śmierci podczas leczenia azacytydyną, w szczególności u pacjentów z początkowym stężeniem albuminy w surowicy < 30 g/l. Azacytydyna jest przeciwwskazana dla pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi wątroby.

Niewydolność nerek

Zaburzenia czynności nerek, począwszy od podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy aż po niewydolność nerek i śmierć, były zgłaszane u pacjentów leczonych dożylnie azacytydyną w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Dodatkowo, u 5 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. *Chronic Myelogenous Leukaemia*,



CML), leczonych azacytydyną i etopozydem, rozwinęła się kwasica kanalikowo-nerkowa, zdefiniowana jako obniżenie stężenia dwuwęglanów w surowicy do < 20 mmol/l, któremu towarzyszyły mocz zasadowy i hipokaliemia (stężenie potasu w surowicy < 3 mmol/l). W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego obniżenia stężenia dwuwęglanów w surowicy (< 20 mmol/l) lub wzrostów stężenia kreatyniny w surowicy lub BUN, należy zmniejszyć dawkę lub opóźnić podanie leku.

Należy poinstruować pacjentów, aby natychmiast zgłaszali pracownikom służby zdrowia wystąpienie skąpomoczu i bezmoczu.

Należy ściśle obserwować pacjentów z niewydolnością nerek w kierunku toksyczności, ponieważ azacytydyna i (lub) jej metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Testy laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym cyklem leczenia należy wykonać próby czynnościowe wątroby, oznaczyć stężenie kreatyniny oraz dwuwęglanów w surowicy. Pełną morfologię krwi należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz tak często, jak to jest konieczne, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, lecz nie rzadziej niż przed każdym cyklem leczenia.

Choroby serca i płuc

Pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca, klinicznie niestabilną chorobą serca lub chorobą płuc w wywiadzie byli wykluczeni z głównego badania klinicznego i z tego powodu nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Vidaza u tych pacjentów.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W oparciu o dane z badań in vitro, nie wydaje się, by w metabolizmie azacytydyny uczestniczyły izoenzymy cytochromu P450 (CYP), UDP-glukuronozylotransferazy (UGT), sulfotransferazy (SULT) ani transferazy glutationowe (GST). Z tego powodu uznaje się, że interakcje in vivo związane z tymi enzymami metabolizującymi są mało prawdopodobne.

Klinicznie istotne działania hamujące lub indukujące azacytydyny na enzymy cytochromu P450 są mało prawdopodobne.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych azacytydyny dotyczących interakcji.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

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.

Wchłanianie

Azacytydyna była szybko wchłaniana po podaniu podskórnym z maksymalnymi stężeniami azacytydyny w osoczu wynoszącymi 750 ± 403 ng/ml występującymi 0,5 h po podaniu dawki (pierwszy punkt pobierania próbek). Bezwzględna dostępność biologiczna azacytydyny po podaniu podskórnym względem podania dożylnego wynosiła około 89% w oparciu o pole pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC).

Dystrybucja

Po dożylnym podaniu dawki średnia objętość dystrybucji wynosiła 76 ± 26 l, a klirens układowy wynosił 147 ± 47 l/h.


Metabolizm

W oparciu o dane z badań *in vitro*, nie wydaje się, by w metabolizmie azacytydyny uczestniczyły izoenzymy cytochromu P450 (CYP), UDP-glukuronozylotransferazy (UGT), sulfotransferazy (SULT) ani transferazy glutationowe (GST).

Azacytydyna ulega spontanicznej hydrolizie oraz deaminacji z udziałem deaminazy cytydynowej. W ludzkich frakcjach wątrobowych S9, tworzenie metabolitów było niezależne od NADPH, co sugeruje, że w metabolizmie azacytydyny nie uczestniczą izoenzymy cytochromu P450. Badanie *in vitro* azacytydyny z hodowlami ludzkich hepatocytów wskazało, że przy stężeniach od $1,0 \mu\text{M}$ do $100 \mu\text{M}$ (tzn. do około 30-krotnie większych niż stężenia osiągnęte klinicznie), azacytydyna nie indukuje CYP 1A2, 2C19 ani 3A4 lub 3A5. W badaniach mających na celu ocenę hamowania szeregu izoenzymów P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) azacytydyna w stężeniu do $100 \mu\text{M}$ nie powodowała hamowania. Dlatego indukcja lub hamowanie enzymu CYP przez azacytydynę w stężeniach klinicznie osiągalnych w osoczu jest mało prawdopodobne.

Wydalenie

Azacytydyna jest szybko usuwana z osocza ze średnim czasem półtrwania eliminacji ($t_{1/2}$) po podaniu podskórnym wynoszącym 41 ± 8 minut. Przy podskórnym podawaniu azacytydyny w dawce 75 mg/m^2 raz na dobę przez 7 dni nie występuje akumulacja. Wydalenie z moczem jest główną drogą eliminacji azacytydyny i (lub) jej metabolitów.



Po podaniu dożylnym i podskórnym 14C-azacytydyny, odpowiednio 85 i 50 % podanej radioaktywności było wykrywane w moczu, podczas gdy < 1% było wykrywane w kale.

Działania niepożądane

Działania niepożądane uważane za możliwe lub prawdopodobnie związane z podawaniem produktu Vidaza wystąpiły u 97% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były reakcje hematologiczne (71,4%), w tym trombocytopenia, neutropenia i leukopenia (zazwyczaj stopnia 3-4), zdarzenia żołądkowo-jelitowe (60,6%), w tym nudności, wymioty (zazwyczaj stopnia 1-2) lub odczyn w miejscu podania (77,1%, zazwyczaj stopnia 1-2).

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane (> 2%), zaobserwowane w kluczowym badaniu (AZA PH GL 2003 CL 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).

1.2.2 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych i innych organizacji

Na stronie internetowej polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) odnaleziono dwie rekomendacje dotyczące usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania azacytydyny w leczeniu zespołów mielodysplastycznych lub ostrej białaczki szpikowej (tabela 10).

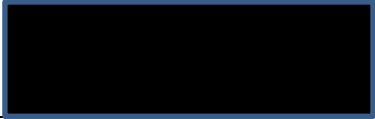
Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej uważa, że azacytydyna posiada potwierdzoną skuteczność kliniczną w terapii zespołów mielodysplastycznych u dorosłych pacjentów z grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka (wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego). Mając na uwadze powyższe, 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.

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.

Vidaza® jest obecnie finansowana w Polsce jako świadczenie gwarantowane wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.

Tabela 10. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM).

Data	W sprawie	Stanowisko Rady Konsultacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTM	Uzasadnienie
Marzec 2011	Usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej	Zasadna zmiana sposobu finansowania świadczenia poprzez umieszczenie produktu leczniczego Vidaza w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny	Rekomendacja zmiany sposobu finansowania świadczenia poprzez umieszczenie produktu leczniczego Vidaza w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów; jednocześnie Prezes Agencji podkreśla potrzebę znacznego obniżenia ceny produktu	„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 per capita. Niemniej, mając na uwadze skuteczność kliniczną, Rada widzi potrzebę uproszczenia zasad dostępu do leku.”
Marzec 2011	Usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej	Zasadne utrzymanie dotychczasowego finansowania w ramach programu chemioterapii niestandardowej	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.	„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 obciążone znaczną niepewnością. Jednocześnie jako lek sierocy, azacytydyna ma małe szanse wykazać się kosztową efektywnością przy progu 3 x PKB per capita. Ponadto przedstawione oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego opiera się na znacznie niższej niż wskazana przez ekspertów liczbie kwalifikujących się chorych.”



Przeszukano również strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy.

Dodatkowo przeszukiwano strony internetowe innych organizacji zajmujących się onkologią lub chorobami układu krwiotwórczego.

Odnaleziono 12 pozytywnych rekomendacji klinicznych z 8 krajów (Polska, Stany Zjednoczone, Kanada, Wielka Brytania, Francja, Hiszpania, Niemcy, Holandia) oraz 1 rekomendację międzynarodową dotyczące stosowania azacytydyny w leczeniu MDS. Zidentyfikowano 7 pozytywnych rekomendacji finansowych z 6 krajów (Kanada, Nowa Zelandia, Australia, Francja, Szkocja, Wielka Brytania) dotyczących stosowania azacytydyny w MDS.

Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT, 2010) podaje, że chorzy z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego MDS, którzy nie kwalifikują się do transplantacji komórek krwiotwórczych mają wskazania do leczenia lekiem demetylującym – azacytydyną. Wszyscy chorzy w zależności od potrzeb powinni otrzymywać leczenie wspomagające: przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych, antybiotykoterapię +/- G-CSF, chelatory żelaza. Również Polska Unia Onkologii zaleca w zależności od sytuacji wyjściowej pacjenta, doświadczenia i możliwości ośrodka oraz indywidualnej reakcji chorego na podjętą próbę leczniczą, stosowanie m.in. leków indukujących różnicowanie komórek, w tym azacytydyny.

Zidentyfikowano 6 pozytywnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania azacytydyny w ostrej białaczce szpikowej z 5 krajów (Stany Zjednoczone, Kanada, Hiszpania, Niemcy, Holandia). Zidentyfikowano 6 pozytywnych rekomendacji finansowych z 5 krajów (Nowa Zelandia, Australia, Francja, Szkocja, Wielka Brytania) dotyczących stosowania azacytydyny w AML.

Zidentyfikowano również 3 pozytywne rekomendacje finansowe dotyczące stosowania azacytydyny w CMML w 3 krajach (Australia, Szkocja, Wielka Brytania).

Zgodnie z rekomendacją National Institute for Clinical Excellence (*NICE technology appraisal guidance*, TA218) z 2011 r., azacytydyna jest wskazana jako opcja terapeutyczna u dorosłych pacjentów z MDS z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem według skali IPSS; CMML z 10-29% blastów bez zaburzeń mieloproliferacyjnych lub AML z 20-30% blastów z wieloliniową dysplazją wg klasyfikacji WHO, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, jeżeli producent dostarczy azacytydynę z uzgodnionym rabatem w celu poprawy dostępu pacjenta do leczenia.

W tabeli 11 zestawiono zidentyfikowane rekomendacje agencji oceny technologii medycznych i innych organizacji dotyczące zastosowania azacytydyny w MDS, CMML i AML.

Tabela 11. Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych i innych organizacji dotyczące zastosowania azacytydyny w MDS, CMML i AML.

Kraj	Organizacja	Rok	Rekomendacja stosowania azacytydyny w MDS	Rekomendacja stosowania azacytydyny w CMML	Rekomendacja stosowania azacytydyny w AML
Rekomendacje kliniczne					
Polska	PTHiT	2010	pozytywna	-	-
	PUO	2009	pozytywna	-	-
USA	NCCN	2012	pozytywna	-	pozytywna
Kanada	HC	2010	pozytywna	-	pozytywna
	CCEBC-MDS	2010	pozytywna	-	pozytywna
Europa	ESMO	2010	pozytywna	-	-
UK	MCCN	2010	pozytywna	-	-
Francja	Prescrire	2010	pozytywna	-	-
Hiszpania	CAMUH	2010	pozytywna	-	-
	CATFAC	2010	pozytywna	-	pozytywna
Niemcy	MDS SG	2010	pozytywna	-	pozytywna
Holandia	CVZ	2009	pozytywna	-	pozytywna
Rekomendacje finansowe					
Kanada	CADTH	2010	pozytywna	-	-
Nowa Zelandia	PTAC	2010	pozytywna	-	pozytywna
	CaTSoP	2009	pozytywna	-	pozytywna
UK	NICE	2011	pozytywna	pozytywna	pozytywna
Szkocja	SMC	2011	pozytywna	pozytywna	pozytywna
Australia	PBAC	2009	pozytywna	pozytywna	pozytywna
Francja	HAS	2009	pozytywna	-	pozytywna

1.2.3 Obecny stan finansowania azacytydyny ze środków publicznych w Polsce

W chwili obecnej azacytydyna jest finansowana ze środków publicznych w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Refundacja obejmuje dorosłych pacjentów 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).

Obecny stan finansowania azacytydyny ze środków publicznych w Polsce przedstawia tabela poniżej. Dane w niej zawarte pochodzą z Narodowego Funduszu Zdrowia i zostały uzyskane na drodze korespondencji przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w celu opracowania analizy weryfikacyjnej.

Jak podaje AOTM za NFZ, średnia cena za mg w 2011 r. wynosiła 20,67 PLN, a w 2012 r. – 16,39 PLN.¹⁹

Tabela 12. Obecny stan finansowania azacytydyny ze środków publicznych w Polsce – dane NFZ uzyskane na drodze korespondencji przez Agencję Oceny Technologii Medycznych.

ICD 10	2011			2012		
	Liczba zgód	Liczba numerów PESEL	Kwota zgód (PLN)	Liczba zgód	Liczba numerów 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

Źródło: Analiza weryfikacyjna AOTM: Podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-431-4/2012 z 18 lutego 2013 roku.

Obecnie azacytydyna jest w pełni refundowana w zarejestrowanych wskazaniach w:

- Austrii,
- Belgii,
- Cyprze;
- Czechach,
- Danii,
- Estonii,
- Finlandii,
- Francji,
- Grecji,
- Hiszpanii,
- Holandii,
- Irlandii,
- Islandii,
- Litwie,
- Luksemburgu,
- Niemczech,
- Norwegii,
- Portugalii,
- Słowacji,
- Słowenii,
- Szwajcarii,
- Szwecji,
- Wielkiej Brytanii,
- Włoszech.

1.3 Komparatory

1.3.1 Potencjalne komparatory

W poniższych tabelach przedstawiono opinie ekspertów AOTM zamieszczone w dokumencie „Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej”, dotyczące technologii najczęściej stosowanych w Polsce, które mogą zostać zastąpione przez ocenianą interwencję, a także opcji terapeutycznych, które są najtańsze, najskuteczniejsze i zgodne z wytycznymi leczenia MDS.

Tabela 13. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w leczeniu MDS (wg ekspertów klinicznych AOTM).

Ekspert	Opinia
1	„U tych chorych obecnie stosuje się leczenie objawowe, a także leczenie małymi dawkami arabinozydu cytozyny, hydroksykarbamid, 6-merkaptopurynę i tioguaninę.”
2	„Tradycyjne metody chemioterapii, przede wszystkim małe dawki cytarabiny.”
3	„Przeszczep komórek macierzystych (HSCT), przetoczenia preparatów krwi, preparaty erytropoetyny/darbepoetyny, czynniki stymulujące granulopoezę (G-CSF), terapie cytoredukcyjne o wysokiej intensywności (m.in. cytarabina, fludarabina), lenalidomid (dotyczy zespołów MDS z delecją 5q; jedynie w ramach chemioterapii niestandardowej), azacytydyna (jedynie w ramach chemioterapii niestandardowej).”
4	„Chemioterapia typowa dla ostrych białaczek (arabinozy cytozyny + antybiotyki antracyklinowy), niskie dawki arabinozydu cytozyny, jak najlepsze leczenie wspomagające (przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych i/lub płytek krwi, antybiotykoterapia u chorych z granulopenią lub agranulocytozą i zakażeniem, bardzo rzadko niskie dawki melfalanu per os” oraz „przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych. U chorych na MDS należących do grupy niskiego ryzyka teoretycznie (brak środków lub jednoznacznych ustaleń w NFZ) – czynniki stymulujące erytropoezę +/- czynniki stymulujące granulopoezę, lenalidomid, talidomid, chelatory żelaza przewlekle (u chorych z przeładowaniem żelazem po przetoczeniach KKCz), bardzo rzadko z powodu określonych wskazań leczenie immunoablacyjne (surowica antytymocytarna + cyklosporyna A).”
5	„U chorych na zespół mielodysplastyczny, zależnie od wieku, stanu klinicznego i obecności schorzeń współistniejących, obecności istotnych klinicznie cytopenii oraz szacowane w oparciu o Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny (IPSS) ryzyko stosuje się obecnie: 1. intensywną chemioterapię (zwykle daunorubicyna + Ara-C) +/- allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych; 2. allogeniczną transplantację komórek krwiotwórczych, jako leczenie pierwszo liniowe; 3. lenalidomid; 4. erytropoetynę +/- G-CSF (filgrastym, lenograsym); 5. leczenie immunosupresyjne (cyklosporyna, globulina antytymocytarna); 6. małe dawki arabinozydu cytozyny; 7. leczenie objawowe (przetoczenia składników krwi, antybiotyki) bez chemioterapii.”

Tabela 14. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną technologię w leczeniu MDS (wg ekspertów klinicznych AOTM).

Ekspert	Opinia
1	„Należy sądzić, że nie będzie tu bezpośredniego zastąpienia. Chorzy, którzy zamiast powyższych leków otrzymają azacytydynę w pewnym momencie przestaną na nią reagować i wtedy otrzymają te leki w późniejszym okresie choroby.”
2	„Tradycyjne metody chemioterapii, przede wszystkim małe dawki cytarabiny.”
3	„Na tę chwilę nie istnieje lek, który mógłby zastąpić azacytydynę, ponieważ wykazała ona w badaniach klinicznych zdecydowanie lepsze efekty terapeutyczne w porównaniu z innymi lekami i schematami lekowymi. Dodatkowo „jest to jedyny lek, który wydłuża życie pacjenta i wydłuża je dwukrotnie w stosunku do innych stosowanych metod terapeutycznych.”
4	„U części chorych, jeśli nie mają przeciwwskazań (uszkodzenie serca) – chemioterapia typowa dla ostrych białaczek lub niskie dawki arabinozydu cytozyny. Należy podkreślić, że 2-letnie przeżycie jest w tych przypadkach dwukrotnie niższe (~24%) w porównaniu z 50% leczonych Vidazą.”
5	„Intensywna chemioterapia wzorowana na protokołach dla ostrej białaczki szpikowej (zwykle daunorubicyna + arabinozyd cytozyny), małe dawki arabinozydu cytozyny, leczenie objawowe (przetoczenia składników krwi, antybiotyki) bez chemioterapii.”

Tabela 15. Najtańsza interwencja stosowana w leczeniu MDS w Polsce (wg ekspertów klinicznych AOTM).

Ekspert	Opinia
1	„Samo leczenie objawowe, ale w większości przypadków ze względu na szybką progresję choroby konieczne jest włączenie leczenia cytoredukcyjnego.”
2	„Małe dawki cytarabiny np. (2x20 mg) przez 10-14 dni.”
3	„Leczenie cytarabiną, choć trudno oszacować rzeczywisty i całkowity koszt takiego leczenia w związku z faktem, że pacjent równolegle traktowany jest zwykle leczeniem wspomagającym w postaci przetoczeń czy podawania czynników stymulujących granulopoezę czy erytropoetyny. Biorąc pod uwagę istotne różnice w skuteczności, trudno traktować podane wyżej leczenie jako porównywalne z leczeniem azacytydyną.”
4	„Niskie dawki arabinozydu cytozyny, ale nie jest to leczenie porównywalne. Ponadto po leczeniu arabinozydem cytozyny, równie często jak po chemioterapii typowej dla OBSZ częstsze są ciężkie zakażenia, wymagające stosowania antybiotyków o szerokim spektrum iv i przedłużona hospitalizacja. Te dodatkowe koszty nie są w Polsce ocenione.”
5	„Leczenie objawowe.”

Tabela 16. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w leczeniu MDS w Polsce (wg ekspertów klinicznych AOTM).

Ekspert	Opinia
1	„Spośród wcześniej wymienionych metod za najbardziej skuteczną uchodzi stosowanie małych dawek arabinozydu cytozyny.”
2	„Odsetek wszystkich remisji nie przekracza 20% przy stosowaniu cytarabiny.”
3	„Zarówno terapie cytoredukcyjne o wysokiej intensywności, jak i cytarabina w niskiej dawce pozwalają na uzyskanie około 15-miesięcznego przeżycia. Leczenie azacytydyną w porównaniu z obu ww. opcjami pozwala na uzyskanie odpowiednio 25,1- i 24,4-miesięczne przeżycia. Nie bez znaczenia pozostaje dodatkowo fakt, że zastosowanie wysokodawkowej chemioterapii w tej grupie pacjentów wiąże się z wyższym ryzykiem powikłań i śmiertelności.”
4	„Allotransplantacja komórek krwiotwórczych, do której kwalifikuje się około 10% chorych (chorzy starsi, z towarzyszącymi chorobami ogólnoustrojowymi, brak dawców).”
5	„Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych.”

Tabela 17. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu MDS w Polsce (wg ekspertów klinicznych AOTM).

Ekspert	Opinia
1	„W wytycznych postępowania nie ma wyraźnego określenia co należy zastosować, a jedynie jakie technologie mogą być zastosowane, wśród nich azacytydyna.”
2	„Cytarabina.”
3	„Allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych. Jednak ze względu na wysoką medianę wieku zachorowania, najwyżej 10-15% chorych kwalifikuje się do ww. leczenia.”
4	„Chemioterapia typowa dla ostrych białaczek, niskie dawki arabinozydu cytozyny (gorsze wyniki leczenia).”
5	„U chorych na zespół mielodysplastyczny z grupy pośrednio-wysokiego i wysokiego ryzyka, niekwalifikujących się do allogenicznej transplantacji szpikowej jako leczenia pierwszej linii rekomendowane jest stosowanie inhibitorów metylotransferazy DNA (azacytydyna, decytabina).” (Źródło: Warzocha K. Praktyczne zalecenia leczenia zespołów mielodysplastycznych ze szczególnym uwzględnieniem lenalidomidu w przypadku obecności del (5q). Hematologia 2010;1:71-80.)

W poniższych tabelach przedstawiono opinie ekspertów AOTM zamieszczone w dokumencie „Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej”, dotyczące technologii najczęściej stosowanych w Polsce, które mogą zostać zastąpione przez ocenianą interwencję, a także opcji terapeutycznych, które są najtańsze, najskuteczniejsze i zgodne z wytycznymi leczenia AML.

Tabela 18. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w leczeniu AML (wg ekspertów klinicznych AOTM).

Ekspert	Opinia
1	„U tych chorych obecnie stosuje się leczenie objawowe, a także leczenie małymi dawkami arabinozydu cytozyny, hydroksykarbamid, 6-merkaptopurynę i tioguaninę.”
2	„Leczenie paliatywne (transfuzja KKCz i KKP); Alkoran; polichemioterapia indukcyjna (DA).”
3	„Tradycyjne metody chemioterapii.”
4	„Chemioterapia skojarzona: arabinozy cytozyny + antybiotyk antracyklinowy.”
5	„U chorych na ostrą białaczkę szpikową, zależnie od wieku, stanu klinicznego i obecności schorzeń współistniejących stosuje się obecnie: intensywną chemioterapię indukującą (zwykle daunorubicyna + arabinozyd cytozyny +/- kładrybina) i konsolidującą (mitoksantron, arabinozy cytozyny) +/- allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych; chemioterapię cytostatyczną nieukierunkowaną na uzyskanie całkowitej remisji, np. małe dawki arabinozydu cytozyny; leczenie objawowe (przetoczenia składników krwi, antybiotyki).”

Tabela 19. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję w leczeniu AML (wg ekspertów klinicznych AOTM).

Ekspert	Opinia
1	„Należy sądzić, że nie będzie tu bezpośredniego zastąpienia. Chorzy, którzy zamiast powyższych leków otrzymają azacytydynę w pewnym momencie przestaną na nią reagować i wtedy otrzymają te leki w późniejszym okresie choroby.”
2	„Leczenie paliatywne (transfuzja KKCz i KKP). Alkoran, polichemioterapia indukcyjna (DA).”
3	„Tradycyjne metody chemioterapii.”
4	„Chemioterapia typowa dla ostrych białaczek.”
5	„Intensywna chemioterapia indukująca i konsolidująca; chemioterapia cytostatyczna nieukierunkowana na uzyskanie całkowitej remisji, np. małe dawki arabinozydu cytozyny; leczenie objawowe bez chemioterapii.”

Tabela 20. Najtańsza interwencja stosowana w leczeniu AML w Polsce (wg ekspertów klinicznych AOTM).

Ekspert	Opinia
1	„Samo leczenie objawowe, ale w większości przypadków ze względu na szybką progresję choroby konieczne jest włączenie leczenia cytoredukcyjnego.”
2	„Leczenie paliatywne.”
3	„Tradycyjne metody chemioterapii, np. cytarabina w różnych dawkach w połączeniu z antracykliną (mitokstantron, daunorubicyna) lub etopozydem.”
4	„Chemioterapia skojarzona typowa dla ostrych białaczek. Leczenie to prowadzi do przemijającej aplazji szpiku, konsekwencją jest pancytopenia z koniecznością przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych i/lub płytkowych, leczenie antybiotykami iv, co zdecydowanie zwiększa koszty leczenia i najczęściej nie jest technologią tańszą. Tańszej skutecznej metody leczenia poza chemioterapią skojarzoną nie ma.”
5	„Małe dawki arabinozydu cytozyny.”

Tabela 21. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w leczeniu AML w Polsce.

Ekspert	Opinia
1	„Spośród wcześniej wymienionych metod za najbardziej skuteczną uchodzi stosowanie małych dawek arabinozydu cytozyny.”
2	„Polichemioterapia indukcyjna (wysokie ryzyko zgonu).”
3	„Tradycyjne metody chemioterapii, np. cytarabina w różnych dawkach w połączeniu z antracykliną (mitokstantron, daunorubicyna) lub etopozydem.”
4	„Chemioterapia typowa dla ostrych białaczek. Jest ona mniej skuteczna niż leczenie azacytydyną (CR- częściej, lecz dwuletnie przeżycie 2x krótsze u chorych leczonych chemioterapią).”
5	„Intensywna chemioterapia indukująca i konsolidująca (możliwości jej zastosowania są ograniczone do stosunkowo wąskiej grupy chorych w dobrym stanie klinicznym, bez istotnych schorzeń współistniejących).”

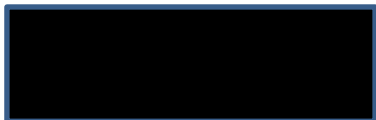
Tabela 22. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu AML w Polsce.

Ekspert	Opinia
1	„Leczenie objawowe, arabinozyd cytozyny w małych dawkach, hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna.”
2	„Ww. technologia stosowana w ramach chemioterapii niestandardowej.”
3	„Tradycyjne metody chemioterapii, np. cytarabina w różnych dawkach w połączeniu z antracykliną (mitokstantron, daunorubicyna) lub etopozydem.”
4	„Chemioterapia typowa dla ostrych białaczek.”
5	„W odniesieniu do omawianego wskazania (ostra białaczka szpikowa z liczbą blastów w szpiku $\leq 30\%$ u pacjentów niekwalifikujących się do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych) nie ma jednoznacznych rekomendacji. Postępowanie ustala się indywidualnie.”

Poniższa tabela przedstawia zestawienie interwencji stosowanych w analizowanych wskazaniach zgodnie z powyższymi opiniami eksperckimi.

Tabela 23. Interwencje stosowane w leczeniu ostrych białaczek szpikowych w Polsce.

Komparator		Podmiot odpowiedzialny	Stanowisko eksperckie				Rejestracja w AML	
			A	B	C	D		
LDC	cytarabina	x	x	x	x	x		
IC	chemioterapia typowa dla AML, polichemioterapia indukcyjna/konsolidująca		xxx	x	xxxx	xxx		
	cytarabina (arabinozyd cytozyny)	x	x	x	x	x	x	
	antybiotyki antracyklinowe	daunorubicyna	x	x	x	x	x	bd
		idarubicyna	x					x
mitoksantron		x		x	x	x	bd	



	etopozyd	x		x	x	x	
	tioguanina						x
	melfalan		x				bd
	hydroksykarbamid					x	
	6-merkaptopuryna					x	x
	BSC, leczenie paliatywne – objawowe	x	xx	xxx		x	

A – interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną interwencję; B – najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce; C – najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce; D – interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu; „x” – dana interwencja została wskazana jako komparator przez 1 eksperta; bd – brak danych.

Na podstawie powyższych opinii ekspertów, a także wytycznych klinicznych można wnioskować, że potencjalnym komparatorem dla azacytydyny będzie:

- leczenie paliatywne opierające się na kontrolowaniu objawów choroby;
- schematy chemioterapii w niskich dawkach;
- schematy intensywnej chemioterapii (standardowej).

Poniżej przedstawiono opisy poszczególnych opcji terapeutycznych z wyszczególnieniem sposobu i poziomu finansowania (wszystkie opcje terapeutyczne są refundowane).

1.3.2 Leczenie paliatywne

Najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) stanowi leczenie objawowe, na które składa się głównie przetaczanie elementów morfotycznych.

Wyceny punktowe transfuzji elementów morfotycznych zaczerpnięto z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 90/2012/DSOZ, załącznik nr 3. Wycena hospitalizacji w celu przetoczenia elementów morfotycznych pochodzi z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 90/2012/DSOZ, załącznik nr 2.

Tabela 24. Wycena elementów terapii składających się na najlepsze leczenie podtrzymujące.

Kod produktu	Nazwa	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN)
5.53.01.00 00942	Przetoczenie koncentratu/ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	21,37	52
5.53.01.00 01373	Przetoczenie napromienianego i filtrowanego KKCz	5,56	52
5.52.01.00 01464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych i immunoglobulin	5	52

1.3.3 Chemioterapia w niskich dawkach (LDC)

Na chemioterapię w niskich dawkach (LDC, *low dose chemotherapy*) składa się podskórne podawanie niskich dawek preparatu cytarabiny. Zgodnie z danymi z charakterystyki produktu leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków – lek podaje się w dawce 20 mg/m² powierzchni ciała/dziennie we wlewie podskórnym przez 14 dni.

Poziomy finansowania i odpłatności aktualnie stosowanych preparatów cytarabiny pochodzą z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.

Tabela 25. Chemioterapia w niskich dawkach (LDC) – sposób i poziom finansowania.

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Sposób finansowania	Poziom finansowania	Poziom odpłatności
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	katalog C listy leków refund.	100%	bezpłatne
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	katalog C listy leków refund.	100%	bezpłatne
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	katalog C listy leków refund.	100%	bezpłatne
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5 ml	katalog C listy leków refund.	100%	bezpłatne
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	katalog C listy leków refund.	100%	bezpłatne
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	katalog C listy leków refund.	100%	bezpłatne
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	katalog C listy leków refund.	100%	bezpłatne

Opis substancji czynnej stosowanej w ramach chemioterapii w niskich dawkach:

Cytarabina

Opis produktu
Opis produktu

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie EMA.²⁰

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Cytarabina
Opatentowane nazwy handlowe	Alexan, Cytosar
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Antymetabolity, analogi pirymidyny L01BC01
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pacira Limited 3 Glory Park Avenue Wooburn Green High Wycombe Buckinghamshire HP10 0DF Wielka Brytania
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	11 lipca 2001

Cytarabina 10 mg/ml to zawiesina do wstrzykiwań. Jeden ml zawiesiny zawiera 10 mg cytarabiny. Każda fiołka o pojemności 5 ml zawiera 50 mg cytarabiny.

Wskazania

Dokanałowe leczenie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci z czynnym zakażeniem opon mózgowo-rdzeniowych.

Sposób użycia

Preparat cytarabiny powinien być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych leków chemioterapeutycznych.

Dawkowanie

Dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku

W celu leczenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka u dorosłych należy podawać dokanałowo dawkę 50 mg (jedna fiołka) (punkcja lędźwiowa lub dokomorowo przez zbiornik Ommaya). Zaleca się następujący sposób leczenia indukującego, konsolidującego i podtrzymującego:

Leczenie indukujące:

2 dawki po 50 mg podawane co 14 dni (tydzień 1. i 3.).

Leczenie konsolidujące:

3 dawki po 50 mg podawane co 14 dni (tydzień 5., 7. i 9.) po czym dawka dodatkowa 50 mg w 13 tygodniu.

Leczenie podtrzymujące:

4 dawki po 50 mg podawane co 28 dni (tydzień 17., 21., 25. i 29.).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u dzieci nie zostały należycie dowiedzione. Dopóki nie będą dostępne dodatkowe dane, nie zaleca się stosowania cytarabiny u dzieci i młodzieży.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Cytarabina jest specyficznym lekiem przeciwnowotworowym działającym na komórki tylko w fazie S podziału komórkowego. W komórce cytarabina jest metabolizowana do postaci czynnego metabolitu trifosforanu-5'-cytarabiny (ara-CTP). Mechanizm działania nie został do końca poznany, ale wydaje się, że ara-CTP działa głównie blokująco na syntezę DNA. Wbudowanie w DNA i RNA może również przyczynić się do toksyczności cytarabiny. Cytarabina jest cytotoksyczna wobec wielu różnorodnych hodowli proliferujących komórek ssaków.

Analiza dostępnych danych farmakokinetycznych wykazała, że po podaniu dokanałowym produktu DepoCyte zarówno poprzez nakłucie lędźwiowe jak i zbiornik śródkomorowy, maksymalne stężenie cytarabiny obserwowano w ciągu 5 godzin zarówno w komorach mózgu jak i przestrzeni śródoponowej. Po szczytach obserwowano dwufazowy profil eliminacji składający się z początkowego ostrego zmniejszenia stężenia, po którym następowała faza wolniejsza zakończona fazą końcową półtrwania wynosząca od 100 do 263 godzin w przypadku dawek od 12,5 mg do 75 mg. Inaczej w przypadku podania dokanałowego 30 mg wolnej cytarabiny, wówczas dwufazowy profil stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym z końcową fazą okresu półtrwania wynosił około 3,5 godzin.

Działania niepożądane

W badaniach fazy 1-4 najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu DepoCyte były: ból głowy (23%), zapalenie pajęczynówki (16%), gorączka (14%), osłabienie (13%), nudności (13%), wymioty (12%), splątanie (11%), biegunka (11%), małopłytkowość (10%) i zmęczenie (6%).

1.3.4 Standardowa chemioterapia (SDC)

Standardowa chemioterapia (SDC, *standard dose chemotherapy*) składa się z dwóch faz: fazy indukcji oraz fazy konsolidacji. Na fazę indukcji składa się ciągłe dożylnie podanie

cytarabiny w dawce 100–200 mg/m² powierzchni ciała/dziennie trwające 7 dni oraz dodatkowo 3 dni dożylnie podawanej daunorubicyny (45–60 mg/m² powierzchni ciała/dziennie), idarubicyny (9–12 mg/m² powierzchni ciała/dziennie) lub mitoksantronu (8–12 mg/m² powierzchni ciała/dziennie). Pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową remisję po indukcji otrzymują zazwyczaj jedno lub dwa podania terapii konsolidującej przy użyciu zredukowanych dawek leków cytotoksycznych. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego firmy Celgene, w Polsce jako chemioterapię standardową najczęściej stosuje się trzy schematy leczenia:

- 60% pacjentów – cytarabinę z daunorubicyną (schemat 1),
- 30% pacjentów – cytarabinę, etopozyd i mitoksantron (schemat 2),
- 10% pacjentów – cytarabinę z idarubicyną (schemat 3).

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w schemacie leczenia SDC uwzględniono również schemat z zastosowaniem etopozydu. Dawkowanie etopozydu wynosi 100 mg/dobę przez 7 dni.

Poziomy odpłatności i finansowania aktualnie stosowanych preparatów pochodzą z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. W obwieszczeniu dostępne są ceny trzech substancji: cytarabiny, etopozydu i idarubicyny (sposób i poziom finansowania cytarabiny opisano w podrozdziale 1.3.2).

Pozostałe dwa preparaty – daunorubicyna i mitoksantron są dostępne w Polsce jedynie na drodze importu docelowego, w związku z czym ich wyceny zaczerpnięto z załącznika nr 1t część A do Zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.

Tabela 26. Intensywna chemioterapia (SDC) – sposób i poziom finansowania.

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Sposób finansowania	Poziom finansowania	Poziom odpłatności
Etopozyd			
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	katalog C listy leków refund.	100%	bezpłatne
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	katalog C listy leków refund.	100%	bezpłatne
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	katalog C listy leków refund.	100%	bezpłatne
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	katalog C listy leków refund.	100%	bezpłatne
Idarubicyna			
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	katalog C listy leków refund.	100%	bezpłatne

Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	katalog C listy leków refund.	100%	bezpłatne
---	-------------------------------	------	-----------

Tabela 27. Intensywna chemioterapia (SDC) – sposób i poziom finansowania – leki dostępne na drodze importu docelowego.

Kod świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN)	Poziom finansowania	Poziom odpłatności
Daunorubicyna				
5.08.05.0000025	5,6615	52	100%	bezpłatne
Mitoksantron				
5.08.05.0000037	64,0519	52	100%	bezpłatne


Opis substancji czynnych stosowanych w ramach intensywnej (standardowej) chemioterapii:

Opis **cytarabiny** znajduje się w rozdziale 1.3.3 dotyczącym chemioterapii w niskich dawkach, która obejmuje tą samą substancję czynną.

Idarubicyna

Nie odnaleziono Charakterystyki Produktu Leczniczego na stronie internetowej URPL ani EMA. Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie internetowej firmy Pfizer.²¹

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Idarubicyna
Opatentowane nazwy handlowe	Zavedos 5 mg, Zavedos 10 mg
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne L01 DB06
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich Kent, CT13 9NJ Wielka Brytania
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	14 lipca 1993



Idarubicyna 5 mg lub 10 mg to proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Wskazania

Idarubicyna jest produktem antymiotycznym i cytotoksycznym powszechnie stosowanym w chemioterapii w połączeniu z innymi substancjami. Produkt jest wskazany w leczeniu następujących nowotworów:

- ostra białaczka nieлимfoblastyczna (ANLL), określana również jako ostra białaczka szpikowa (AML) u dorosłych. Idarubicyna wywołuje remisję zarówno w terapii pierwszego rzutu, jak i u chorych z nawrotami choroby lub nieodpowiadających na terapię.

- ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) u dorosłych i dzieci, jako lek drugiego rzutu.

Przeciwwskazania

Lek jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, inne antracykliny lub antracenodiony,
- z ciężką niewydolnością wątroby,
- z ciężką niewydolnością nerek,
- z ciężką kardiomiopatią,
- z ciężką niewydolnością mięśnia sercowego,
- z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego,
- z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca,
- z utrzymującą się supresją szpiku kostnego,
- wcześniej leczonych maksymalną kumulacyjną dawką idarubicyny i (lub) innymi antracyklinami lub antracenodionami,
- w okresie karmienia piersią.

Sposób użycia

Lek w postaci rozcieńzonego roztworu z proszku można podawać wyłącznie dożylnie. Wlew należy wykonywać w ciągu 5 do 10 minut.

Dawkowanie

Ostra białaczka nieлимfoblastyczna (ANLL)/ostra białaczka szpikowa (AML)

W przypadku ANLL/AML u dorosłych, zalecana dawka produktu wynosi 12 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni, zgodnie ze schematem leczenia skojarzonego z cytarabiną.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 12 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni, podczas gdy u dzieci wynosi 10 mg/m² pc. na dobę, dożylnie, przez 3 dni w przypadku stosowania produktu w monoterapii.

Konieczne jest jednak dostosowanie zalecanego dawkowania do zaburzeń hematologicznych u danego pacjenta, a w przypadku leczenia skojarzonego – do dawek pozostałych leków cytotoksycznych.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Idarubicyna jest antracykliną wbudowującą się w cząsteczkę DNA, wchodzącą w interakcję z enzymem topoizomerazą II, co powoduje hamowanie syntezy kwasów nukleinowych.

Po podaniu dożylnym u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek idarubicyna jest eliminowana z krążenia ogólnego z szybkością odpowiadającą okresowi półtrwania w osoczu wynoszącemu 11-25 godzin. Produkt ulega w większości przekształceniu do czynnego metabolitu, idarubicynolu, który jest wolno wydalany z organizmu, okres jego półtrwania w osoczu wynosi 41-69 godzin.


Działania niepożądane

Najcięższym działaniem niepożądanym idarubicyny jest nasilona mielosupresja, inne działania niepożądane to kardiotoxyczność, zapalenie błony śluzowej żołądka oraz w ciężkich przypadkach owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, odwodnienie spowodowane ciężkimi wymiotami i biegunką; ryzyko perforacji okrężnicy itp., zapalenie żył.

Etopozyd

Nie odnaleziono Charakterystyki Produktu Leczniczego na stronie internetowej URPL ani EMA. Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego zidentyfikowanej w internecie.²²

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Etopozyd
Opatentowane nazwy handlowe	Etoposid - Ebewe
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki przeciwnowotworowe, pochodne podofilotoksyny L 01 CB 01
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Niemcy
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	03 sierpnia 2006



Etopozyd 20 mg/ml to koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Wskazania

Etopozyd może być stosowany z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu:

- drobnokomórkowego raka płuc,
- raka jąder,
- ostrej białaczki mielomonocytovej (M4) oraz ostrej białaczki mielomonocytovej (M5), u pacjentów, u których chemioterapia indukcyjna była nieskuteczna.

Przeciwwskazania

- Ciężkie zahamowanie czynności szpiku.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min).
- Nadwrażliwość na etopozyd, podofilotoksynę, pochodne podofilotoksyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciążka i karmienie piersią.
- Równocześnie ze szczepionką na żółtą febrę.

Sposób użycia

Preparat przeznaczony jest do podawania dożylnego.

Dawkowanie

W zależności od schematu leczenia, zalecana dawka etopozydu wynosi 50-150 mg/m² powierzchni ciała w dobowej dawce dożylny przez 5 kolejnych dni lub 80-170 mg/m² powierzchni ciała w dobowej dawce dożylny przez 3 kolejne dni.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakodynamiczne

Etopozyd to półsyntetyczna pochodna podofilotoksyny. Wykazuje działanie głównie w fazie G₂ cyklu komórkowego. Obserwowano 2 rodzaje działania etopozydu w zależności od dawki: liza komórek wchodzących w fazę mitozy po dużych dawkach (≥ 10 µg/ml) lub zahamowanie podziału komórek w fazie profazy po małych dawkach (0,3-10 µg/ml). Podstawowym skutkiem działania leku jest hamowanie syntezy DNA.

Po podaniu dożylnym, eliminacja leku jest dwufazowa: okres półtrwania końcowej eliminacji wynosi odpowiednio około 1,5 godziny oraz 4-11 godzin.

Działania niepożądane

Do częstych działań niepożądanych należy zaliczyć: zakażenia, zahamowanie czynności szpiku, głównie leukopenia lub małopłytkowość, krwotoki, reakcje podobne do rzekomoanafilaktycznych, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zmęczenie, senność, zawroty głowy, splątanie), niedociśnienie po zbyt szybkim wlewie, nudności i wymioty, anoreksja, bóle brzucha, biegunka, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia czynności wątroby, odwracalne łysienie.

Daunorubicyna

Zgodnie z danymi na stronach internetowych MZ i URPL, lek nie jest zarejestrowany w Polsce, również na stronie EMA brak jest informacji o rejestracji leku. Według katalogu NFZ substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów lek jest sprowadzany w ramach importu docelowego. Informacje o leku zaczerpnięto z bazy DrugBank.²³

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Daunorubicyna
Opatentowane nazwy handlowe	-
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne L 01 DB 02
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	-
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	-

Daunorubicyna 5 mg/ml to proszek do sporządzania roztworu.

Wskazania

Daunorubicynę stosuje się w celu indukcji remisji ostrej białaczki (nielimfocytowej szpikowej, monocytowej, erytroidalnej) u dorosłych i w celu indukcji remisji ostrej białaczki u dzieci i dorosłych.

Sposób użycia

Daunorubicynę podaje się dożylnie we wlewie kroplowym.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakodynamiczne

Daunorubicyna to antybiotyk z grupy antracyklin, otrzymywanych z gatunku *Streptomyces peucetius* vel *cesius*. Posiada działanie cytostatyczne. Jest związkiem macierzystym dla innych antybiotyków antracyklinowych. Powoduje śmierć komórki poprzez utworzenie trwałego, niemożliwego do rozplecenia kompleksu z helisą DNA.

Działania niepożądane

Do głównych działań niepożądanych daunorubicyny należą:

- zahamowanie czynności szpiku,
- nudności i wymioty (o zwykle silnym przebiegu),
- uszkodzenie mięśnia sercowego,
- różowe zabarwienie moczu,

- zmiany skórne,
- wyłysienie.

Mitoksantron

Zgodnie z danymi na stronach internetowych MZ i URPL, lek nie jest zarejestrowany w Polsce, również na stronie EMA brak jest informacji o rejestracji leku. Według katalogu NFZ substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów lek jest sprowadzany w ramach importu docelowego. Informacje o leku opracowano na podstawie opisu dostępnego w bazie leków Medycyny Praktycznej.²⁴

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Mitoxantrone
Opatentowane nazwy handlowe	-
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne L 01 DB 07
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	-
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	-

Mitoksantron 2 mg/ml to lek sprzedawany w postaci fiolek. 1 fiołka (10 ml) zawiera 20 mg dichlorowodoru mitoksantronu.

Wskazania

Ostra białaczka szpikowa u dorosłych, chłoniaki nieziarnicze, rak piersi miejscowo zaawansowany i z przerzutami, rak gruczołu krokowego oporny na leczenie hormonalne, oporna na leczenie białaczka limfoblastyczna, rak drobnokomórkowy i niedrobnokomórkowy płuc, rak jajnika, rak żołądka, rak okrężnicy, czerniak złośliwy. Stosowany jako lek zmniejszający zaburzenia neurologiczne i/lub częstość rzutów choroby u chorych na wtórnie postępującą (przewlekłą), postępująco-nawracającą lub pogarszającą się nawracająco-zwalniającą postać stwardnienia rozsianego (wskazanie niezarejestrowane w Polsce); stosowanie mitoksantronu może być zatem uzasadnione u chorych na stwardnienie rozsiane, u których między rzutami utrzymują się poważne zaburzenia neurologiczne; leku nie należy stosować u chorych na pierwotnie postępującą postać stwardnienia rozsianego.

Przeciwwskazania


Nadwrażliwość na mitoksantron. Leukopenia, małopłytkowość uniemożliwiająca prowadzenie chemioterapii. Z wyjątkiem ostrej białaczki nieлимfoblastycznej, mitoksantronu nie należy stosować u chorych, u których liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza niż 1500/ μ l. Należy zachować szczególną ostrożność u chorych z niewydolnością nerek, serca oraz u chorych w złym stanie ogólnym i ze współistniejącą mielosupresją. U chorych z ciężką niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny $>3,4$ mg/100 ml) AUC jest 3 razy większe niż u chorych z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących tę samą dawkę. U chorych na stwardnienie rozsiane z upośledzeniem czynności wątroby nie należy stosować leku, natomiast u innych chorych konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności i ewentualnie modyfikacja dawkowania. U chorych, u których uprzednio stosowano inne antracykliny, napromieniano okolicę śródpiersia, zastosowano więcej niż 12 cykli leczenia oraz u chorych ze współistniejącymi chorobami serca, konieczne jest monitorowanie jego czynności. Konieczne jest regularne wykonywanie EKG i echokardiografii. Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) o 25% w trakcie leczenia mitoksantronem jest wskazaniem do zakończenia leczenia. Ryzyko kardi toksyczności zwiększa się znacząco po przekroczeniu dawki kumulacyjnej mitoksantronu 160 mg/m² pc. Chorzy na stwardnienie rozsiane powinni być badani pod kątem objawów kardi toksyczności przed podaniem każdej kolejnej dawki leku. Mitoksantronu nie należy stosować u nich, jeśli dawka kumulacyjna przekroczyła 140 mg/m² pc., jeśli LVEF $<50\%$ lub jeśli nastąpiło istotne zmniejszenie LVEF. Nie podawać dokanałowo, *s.c.*, *i.m.* ani *i.a.* Wynacznienie może spowodować martwicę tkanek. W przypadku wynacznienia należy niezwłocznie przerwać podawanie leku; można je następnie kontynuować z innego wkłucia. W trakcie leczenia zaleca się okresowe badanie morfologii krwi z obrazem odsetkowym. Stosowanie szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy jest przeciwwskazane przez okres nie krótszy niż 3 mies. po zakończeniu chemioterapii. U chorych leczonych lekami przeciwnowotworowymi, u których wystąpiła ospa wietrzna, może wystąpić zagrażające życiu zaostrzenie infekcji. Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci. Mitoksantron wykazuje działanie mutagenne. Inhibitory topoizomerazy II mogą prowadzić do rozwoju ostrej białaczki i mielodysplazji.

Sposób użycia

I.v. w ciągu ok. 10 min lub we wlewie i.v. w ciągu 30 min.

Dawkowanie

Istnieje wiele schematów podawania mitoksantronu. Monoterapia raka piersi, chłoniaków niezziarnicznych i raka gruczołu krokowego opornego na leczenie hormonalne: 12–14 mg/m² pc. i.v. co 21 dni. Dawkę 12 mg/m² pc. lub mniejszą zaleca się u chorych z niedostateczną rezerwą szpiku kostnego na skutek wcześniejszej chemioterapii, napromieniania lub złego stanu ogólnego. Modyfikacje dawki i czasu podawania zależą od nasilenia i czasu trwania objawów zahamowania czynności szpiku



kostnego. Monoterapia ostrej białaczki szpikowej. Indukcja remisji: 12 mg/m² pc. 1 ×/d przez 5 dni. Leczenie skojarzone. Dawki zmniejsza się o 2–4 mg/m² pc. w porównaniu z dawkami zalecanymi w monoterapii. Stwardnienie rozsiane: 12 mg/m² pc. co 3 mies.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Syntetyczny antybiotyk antracyklinowy, pochodna antrachinonu o silnym działaniu przeciwnowotworowym. Mitoksantron wiąże się z DNA, zaburzając translację DNA, transkrypcję do RNA i syntezę białek. Hamuje aktywność topoizomerazy II, wykazuje zdolność chelatowania metali. Najsilniej działa na komórki w fazie G₂, G₀ i S. *In vitro* hamuje proliferację limfocytów T i B, makrofagów, upośledza prezentację antygenów, jak również sekrecję interferonu γ , TNF α i IL-2. Nie wykazuje krzyżowej oporności z innymi antybiotykami antymitotycznymi. Charakteryzuje się słabszym działaniem kardiotoksycznym niż doksorubicyna. Farmakokinetyka mitoksantronu odpowiada modelowi trzykompartmentowemu z $t_{1/2\alpha}$ wynoszącym 10 min, $t_{1/2\beta}$ – 1,5 h oraz $t_{1/2}$ w fazie eliminacji – 23–215 h. U chorych z zaburzeniami czynności wątroby $t_{1/2}$ ulega wydłużeniu.

Działania niepożądane

Mielotoksyczność: leukopenia (nadir w 10.–14. dniu), niedokrwistość, małopłytkowość, rzadko ostra granulocytopenia. U osób leczonych z powodu stwardnienia rozsianego lub nowotworu może wystąpić ostra białaczka szpikowa. Nudności i wymioty o umiarkowanym nasileniu, biegunka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Utrata włosów. Zaburzenia rytmu serca, tachykardia, kardiomiopatia zastoinowa. Reakcje alergiczne, brak miesiączki, anoreksja, zaparcia, duszności, zmęczenie, gorączka, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie spojówek, bezsenność, dezorientacja, lęk, parestezje, sinienie skóry i paznokci. Zwiększenie stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy. W przypadku przedawkowania stwierdza się wcześniejsze występowanie i nasilenie działań niepożądanych. Chorzy, którzy otrzymali dawkę 140–180 mg/m² pc. w pojedynczym wstrzyknięciu i.v., zmarli na skutek ciężkiej leukopenii i zakażenia. Brak swoistego antidotum. Leczenie objawowe i podtrzymujące. Hemodializa i dializa otrzewnowa nie usuwają leku z organizmu.

1.4 Analizowane punkty końcowe

Do analizowanych punktów końcowych w przypadku analizy skuteczności i bezpieczeństwa azacytydyny w porównaniu z chemioterapią w niskich i wysokich dawkach oraz leczeniem podtrzymującym należą:

- całkowity czas przeżycia (OS),
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- 2-letni wskaźnik przeżycia,
- odsetek odpowiedzi,
- zależność od transfuzji krwi,
- infekcje wymagające terapii dożylnej,
- całkowita odpowiedź na leczenie (CR),
- uniezależnienie od transfuzji krwi,
- działania niepożądane,
- rezygnacje z leczenia ogółem,
- rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych,
- gorączka wymagająca antybiotykoterapii,
- hospitalizacje,
- jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL).

2 Cel analizy

Celem niniejszego przeglądu systematycznego jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa azacytydyny (Vidaza®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki mielomonocytovej i ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Poniżej przedstawiono problem decyzyjny zdefiniowany w postaci schematu PICO.

Tabela 28. Problem decyzyjny przedstawiony w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: <ul style="list-style-type: none">• zespołami mielodysplastycznymi (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>, IPSS),• przewlekłą białaczką mielomonocytovej (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia</i>, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,• ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).
Interwencja (I)	Vidaza (azacytydyna) 75 mg/m ² powierzchni ciała, podawane jako wstrzyknięcie podskórne, codziennie przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia).
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• Leczenie podtrzymujące (BSC).• Chemioterapia w niskich dawkach (LDC).• Chemioterapia w standardowych dawkach (SDC).
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none">• Przeżycie ogólne (OS).• Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).• Odsetek odpowiedzi.• Zależność od transfuzji krwi.• Infekcje wymagające terapii dożylnej.• Działania niepożądane.• Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL).

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz, bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - Medline,
 - EMBASE,
 - The Cochrane Library.
- W zakresie doniesień konferencyjnych przeszukano dostępne abstrakty z konferencji: Annual Meetings of the American Society of Hematology, Annual Meetings of the European Hematology Association, Annual Meetings of the Society for Hematology and Stem Cells i the Annual Meetings of the American Society of Clinical Oncology.

Przeszukano następujące systemy bazy danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Center for Reviews and Dissemination,
- strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemie bazy danych: <http://www.clinicaltrials.gov/>.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.F., M.P.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 17.01.2013 r.

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod względem zgodności z następującymi kryteriami:

- Badana populacja:
 - pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System, IPSS*), przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, lub ostrą białaczką szpikową (AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO);
 - pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych;
 - populacja dorosłych chorych.
- Badana interwencja:
 - azacytydyna podawana podskórnie w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała/dobę.
- Komparatory bezpośrednie:
 - leczenie standardowe, na które składa się:
 - terapia podtrzymująca (ang. *Best Supportive Care, BSC*);
 - chemioterapia w niskich dawkach;
 - chemioterapia w wysokich dawkach.
- Badane punkty końcowe:
 - przeżycie ogólne (ang. *overall survival, OS*);
 - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival, PFS*);
 - odsetek odpowiedzi;
 - zależność od transfuzji krwi;
 - infekcje wymagające terapii dożylnej;
 - odsetek progresji do ostrej białaczki szpikowej (AML);
 - działania niepożądane;
 - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life, HRQoL*);
- Metodyka badania:

- prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślepą próbą) badania kliniczne.

3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

- Populacja badana:
 - zdrowi ochotnicy;
 - dzieci;
 - pacjenci z MDS o niskim i pośrednim-1 ryzyku;
 - pacjenci kwalifikujący się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.
- Badana interwencja:
 - azacytydyna w innej niż zalecana dawce.
- Metodyka badania:
 - badania retrospektywne, niekontrolowane, opisy przypadków.

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (M.P.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (M.F.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz.

3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (opis skali zamieszczono w aneksie 10).²⁵ Prace oceniano także pod kątem:

- liczebność badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu trwania badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (M.P., M.F.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.



3.2 Strategia analizy badań

3.2.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (*relative risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95%CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. W przypadku danych oszacowanych w oparciu o krzywe przeżycia, wyniki przedstawiono w postaci względnego hazardu, tj. HR (ang. *hazard ratio*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD – *mean difference*) i 95% przedziału ufności (95%CI) oraz wartości p. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako $< 0,05$, różnicę efektu wyliczono dla $p=0,049$. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.1.6 oraz arkusza Excel 2010.

3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki przedstawiono w formie ryzyka względnego (*relative risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95%CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNH. Liczbę NNH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.1.6 oraz arkusza Excel 2010.

4 Wyniki wyszukiwania

4.1 Liczba dostępnych opracowań pierwotnych i wtórnych

[Redacted content]



Rycina 1. Selekcja prac włączonych do opracowania.



4.2 Jakość dostępnych badań pierwotnych

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

5 Badania wtórne

5.1 Gurion 2010

Gurion i wsp. przeprowadzili metaanalizę i przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych porównujących terapię preparatami hipometylującymi z leczeniem standardowym, to jest najlepszym leczeniem podtrzymującym (BSC) lub chemioterapią wśród pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Przeszukano bazę PubMed (styczeń 1966 – marzec 2009), the Cochrane Library (3/2008), LILACS (do marca 2009) oraz doniesienia naukowe z następujących konferencji (2002-2008): Annual Meetings of the American Society of Hematology, European Group for Bone and Marrow Transplantation, Annual Meetings of the European Hematology Association, Annual Meetings of the Society for Hematology and Stem Cells oraz the Annual Meetings of the American Society of Clinical Oncology. Użyto następujących zapytań: (*myelodysplastic OR MDS*) AND (*decitabine OR azacitidine OR deoxycytidine OR hypomethylating OR dacogen OR 5 azacytidine OR 5-aza 2'deoxycytidine OR vidaza OR DNA methyltransferase inhibitors*). Dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych doniesień. Oceniane punkty końcowe to przeżycie ogólne (OS, ang. *overall survival*), czas do przeistoczenia się choroby w ostrą białaczkę szpikową (AML) lub zgonu, odsetek odpowiedzi oraz toksyczność. Obliczono współczynniki ryzyka (ang. *hazard ratio*) z 95% przedziałami ufności. W przypadku danych dychotomicznych (binarnych) szacowano wartości ryzyka względnego (ang. *relative risk*). Do przeglądu włączono 4 badania kliniczne obejmujące 952 pacjentów. Włączone badania dotyczyły skuteczności azacytydyny (2 badania) i decytabiny (2 badania). Uwzględnione badania dotyczące azacytydyny to Fenaux 2009 oraz Silverman 2002.

Leczenie preparatami hipometylującymi w istotny sposób wpływało na poprawę w zakresie ogólnego przeżycia (HR=0,72 [95%CI: 0,60; 0,85], trzy badania) oraz w zakresie czasu do przeistoczenia się choroby w ostrą białaczkę szpikową (AML) lub zgonu (HR=0,69 [95%CI: 0,58; 0,82], cztery badania). W analizie podgrup ze względu na rodzaj analizowanego leku, powyższe korzyści wykazano dla azacytadyny, ale nie dla decytabiny. Stwierdzono, że azacytydyna istotnie wydłuża całkowity czas przeżycia (HR=0,67 [95%CI: 0,54; 0,83]). Wykazano również, że czas do transformacji w AML był istotnie statystycznie dłuższy na korzyść azacytydyny (HR=0,546 [95%CI: 0,42; 0,70]). Pozostałe punkty końcowe analizowano wspólnie dla obu leków, dlatego przedstawienie wyników wyłącznie dla azacytydyny jest niemożliwe. Oba leki korzystnie wpływały na odsetek odpowiedzi. W przypadku stosowania powyższych substancji odnotowano wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia.

Autorzy przeglądu konkludują, że azacytydyna powinna być rozważana w terapii pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka, z uwagi na wydłużanie przeżycia ogólnego oraz czasu do transformacji choroby w AML lub zgonu.

6 Kontrolowane badania kliniczne – charakterystyka badań

6.1 Fenaux 2009

Badanie Fenaux 2009 to randomizowane, otwarte (niezaślepienie) badanie kliniczne III fazy. Badanie było wielośrodkowe i międzynarodowe. Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi wyższego ryzyka zostali losowo przydzieleni w stosunku jeden do jednego do grupy otrzymujących azacytydynę (75 mg/m² na dobę przez 7 dni co 28 dni w co najmniej 6 cyklach) lub terapię standardową (CCR, ang. *conventional care regimens*) – najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, ang. *best supportive care*), niskie dawki cytarabiny (LDC, ang. *low dose chemotherapy*) lub intensywną chemioterapię (SDC, ang. *standard dose chemotherapy*), w zależności od preselekcji badaczy przeprowadzonej przed randomizacją. Pacjentów stratyfikowano zgodnie z klasyfikacjami FAB oraz IPSS.

Najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) obejmowało stosowanie transfuzji składników krwi oraz stosowanie antybiotyków i czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów w przypadku infekcji neutropenicznych. W ramach chemioterapii w niskich dawkach (LDC) stosowano cytarabinę 20 mg/m² przez 14 dni co 28 dni w co najmniej 4 cyklach. W ramach chemioterapii w wysokich dawkach (SDC) stosowano indukcję cytarabiną 100-200 mg/m² przez 7 dni oraz przez 3 dni 45-60 mg/m² daunorubicyny, 9-12 mg/m² idarubicyny lub 8-12 mg/m² mitoksantronu. Chorzy, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową remisję po indukcji otrzymali jeden lub dwa kursy konsolidacyjne leków cytotoksycznych stosowanych w indukcji, ale w zredukowanej dawce. Pacjenci leczeni chemioterapią mogli w razie potrzeby dodatkowo otrzymywać leczenie podtrzymujące.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie ogólne (OS, ang. *overall survival*). Dodatkowo w badaniu oceniano 2-letnie przeżycie, czas do transformacji w AML, całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), częściową odpowiedź na leczenie (PR), stabilną postać choroby (SD), poprawę hematologiczną (ogółem, w linii erytrocytarnej, w linii płytkowej, w linii leukocytowej) oraz profil bezpieczeństwa. Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono przy użyciu analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*) dla wszystkich pacjentów otrzymujących terapię.

Pomiędzy lutym 2004 i sierpniem 2006, 358 pacjentów randomizowano do grupy azacytydyny (n=179) lub standardowych schematów terapeutycznych (CCR) (n=179). Czterech pacjentów w grupie azacytydyny i 14 w grupie CCR nie otrzymało badanego leczenia, ale zostało włączonych do analizy *intention-to-treat* oceny skuteczności terapii.

W toku przeszukiwania zidentyfikowano dodatkowo dwie publikacje do badania Fenaux 2009 opisujące analizę subpopulacji pacjentów z AML (badanie Fenaux 2010) oraz fazę przedłużoną badania (publikacja Silverman 2011). W fazie przedłużonej badania brali



udział pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie azacytydyną w randomizowanej fazie badania.

7 Analiza wyników badań pierwotnych

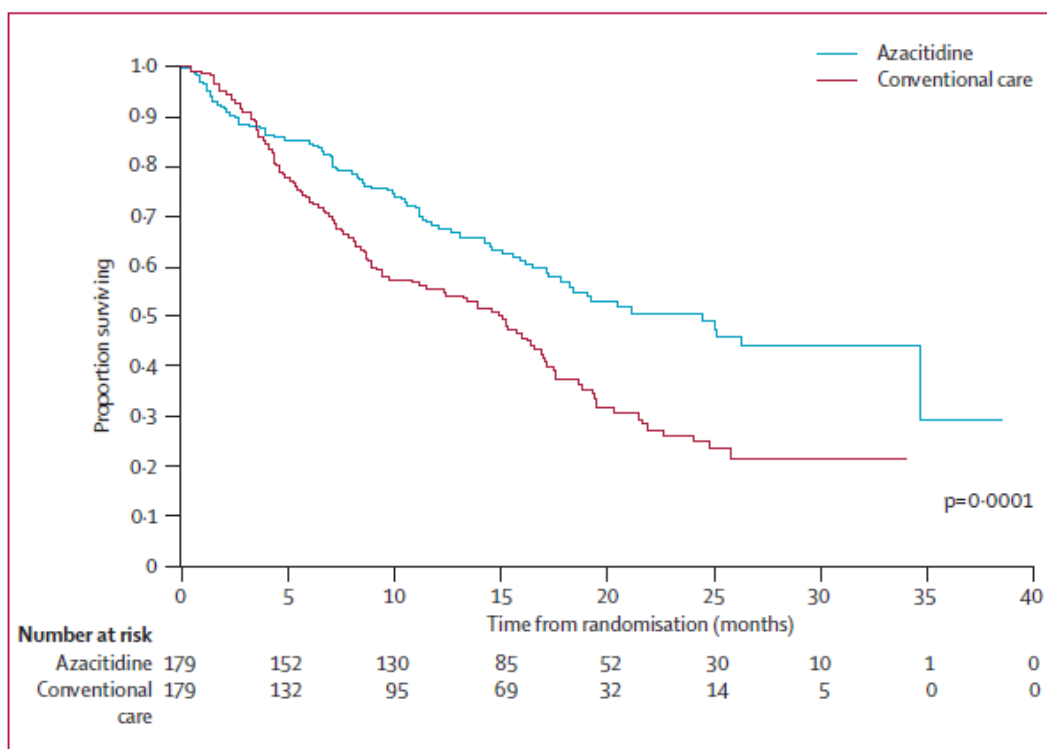
7.1 Skuteczność terapii

7.1.1 Przeżycie ogólne

W momencie ostatniej wizyty kontrolnej odnotowano 82 zgony wśród pacjentów z grupy azacytydyny w porównaniu z 113 zgonami w grupie standardowego postępowania terapeutycznego. Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 21,1 miesiąca (IQR: 15,1–26,9), mediana przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera wyniosła 24,5 miesiąca (IQR: 9,9 – nie osiągnięto) w grupie azacytydyny w porównaniu z 15 miesiącami (IQR: 5,6–24,1) w grupie standardowej terapii. Różnica wynosiła 9,4 miesiąca ($p=0,0001$), HR= 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77).

Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla grup azacytydyny i konwencjonalnego leczenia uległy trwałemu rozdzieleniu po czasie około 3 miesięcy, w którym to momencie czasowym 140 (78%) ze 179 pacjentów otrzymujących azacytydynę ukończyło 3 cykle terapii (rycina 2). Po upływie dwóch lat, na podstawie oszacowań Kaplana-Meiera, 50,8% (95% CI: 42,1; 58,8) pacjentów w grupie azacytydyny wciąż żyło, w porównaniu z 26,2% (95% CI: 18,7; 34,3) w grupie konwencjonalnego leczenia ($p<0,0001$).

Rycina 2. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.



Pomocnicza analiza wszystkich predefiniowanych podgrup pacjentów wykazała stały korzystny wpływ azacytydyny na przeżycie całkowite w porównaniu ze standardową terapią. W szczególności, przeżycie całkowite było większe w przypadku pacjentów przyjmujących azacytydynę w porównaniu z opieką standardową we wszystkich cytogenicznych podgrupach według IPSS:

- złe rokowanie HR=0,53 [95% CI: 0,32; 0,87], p=0,012;
- umiarkowane rokowanie HR=0,44 [95% CI: 0,22; 0,88], p=0,021;
- dobre rokowanie HR=0,59 [95% CI: 0,37; 0,92], p=0,021.

Wśród pacjentów z $-7/\text{del}(7q)$, mediana przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera wyniosła 13,1 miesiąca (IQR: 3,9–24,5; 95% CI: 9,9; 24,5) w grupie azacytydyny (n=30) w porównaniu z 4,6 miesiąca (IQR: 2,9–9,3; 95% CI: 3,5; 6,7) w grupie standardowego postępowania terapeutycznego (n=27) – HR=0,34 (95% CI: 0,17; 0,67, p=0,0017).

Podobnie jak w przypadku pierwotnego porównania przeżycia ogólnego, wyniki z analizy przeżycia całkowitego dla podgrup wydzielonych na podstawie preselekcji badaczy wykazały istotne różnice na korzyść badanego leku pomiędzy azacytydyną i najlepszym leczeniem wspomagającym (9,6 miesiąca, p=0,0045) a azacytydyną i cytarabiną (9,2 miesiąca, p=0,0006). Różnica w porównaniu pomiędzy azacytydyną (n=17) i intensywną chemioterapią (n=25), nie była istotna statystycznie (9,3 miesiąca, p=0,51).

Tabela 29. Przeżycie ogólne w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

Lp.	Interwencja	n	N	Mediana [m-ce (95% CI)]	HR (95% CI)	p
1	AZA	82	179	24,5 (9,9; n.o.)	0,58 (0,43; 0,77)	0,0001
	CCR	113	179	15 (5,6; 24,1)		
Analiza w rozbiciu na podgrupy						
2	AZA (BSC)	53	117	21,1 (10,5; n.o.)	0,58 (0,40; 0,85)	0,0045
	BSC	66	105	11,5 (5,7; n.o.)		
3	AZA (LDC)	20	45	24,5 (8,4; 34,7)	0,36 (0,20; 0,65)	0,0006
	LDC	31	49	15,3 (4,9; 25,8)		
4	AZA (SDC)	9	17	25,1 (10,0; n.o.)	0,76 (0,33; 1,74)	0,51
	SDC	16	25	15,7 (8,2; 24,1)		

AZA – azacytydyna; CCR – standardowy schemat terapii; BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące; LDC – chemioterapia w niskich dawkach; SDC – chemioterapia w standardowych dawkach; n.o. – nie osiągnięto.

Dodatkowo w publikacji Fenaux 2010 przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia ogólnego w subpopulacji starszych pacjentów z AML (mediana wieku: 70 lat). Pacjenci spełniali kryteria AML według klasyfikacji WHO. Trzech pacjentów (1 w grupie AZA, 1 w grupie BSC i 1 w grupie LDC) miało CMML z więcej niż 20% blastów w szpiku. Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 20,1 miesiąca (zakres: 0,03–38,4), mediana przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera wyniosła 24,5 miesiąca (95%CI: 14,6 – nie osiągnięto) w grupie azacytydyny w porównaniu z 16 miesiącami (95%CI: 11,5; 17,5) w grupie standardowej terapii. Różnica wynosiła 8,5 miesiąca ($p=0,005$), HR= 0,47 (95% CI: 0,28; 0,79). Wyniki analizy przeżycia całkowitego dla podgrup wydzielonych na podstawie preselekcji badaczy wykazały istotne różnice na korzyść badanego leku pomiędzy azacytydyną i najlepszym leczeniem wspomagającym (5,7 miesiąca, $p=0,03$). Różnica w porównaniu pomiędzy azacytydyną i cytarabiną (7,5 miesiąca, $p=0,08$) oraz między azacytydyną i intensywną chemioterapią ($p=0,97$) nie była istotna statystycznie.

Tabela 30. Przeżycie ogólne w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego – analiza pacjentów z AML.

Lp.	Interwencja	N	Mediana [m-ce (95% CI)]	HR (95% CI)	p	2-letnie przeżycie [% (95% CI)]	p
1	AZA	55	24,5 (14,6; n.o.)	0,47 (0,28; 0,79)	0,005	50,2 (33,8; 64,5)	0,001
	CCR	58	16,0 (11,5; 17,5)			15,9 (6,2; 29,7)	
Analiza w rozbiściu na podgrupy							
2	AZA (BSC)	36	19,1 (11,2; n.o.)	0,48 (0,24; 0,94)	0,03	46,3 (27,7; 63,0)	<0,0001
	BSC	27	13,4 (5,2; 17,5)			0	
3	AZA (LDC)	14	24,5 (18,4; n.o.)	0,37 (0,12; 1,13)	0,08	56,3 (16,4; 83,3)	0,29
	LDC	20	17,0 (14,5; 25,8)			31,8 (9,4; 57,5)	
4	AZA (SDC)	5	n.o. (2,7; n.o.)	0,97 (0,19; 5,10)	0,97	60,0 (12,6; 88,2)	0,19
	SDC	11	14,2 (10,8; 24,1)			25,0 (4,1; 54,8)	

AZA – azacytydyna; CCR – standardowy schemat terapii; BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące; LDC – chemioterapia w niskich dawkach; SDC – chemioterapia w standardowych dawkach; n.o. – nie osiągnięto.

Powyższe dane należy traktować z ograniczonym zaufaniem, jako pomocnicze dane o umiarkowanej wiarygodności, ponieważ wyodrębnienie subpopulacji pacjentów z AML na podstawie nowych kryteriów WHO mogło zaburzyć proces randomizacji i spowodować, iż nie była ona właściwa, a także wprowadzić błąd systematyczny. Liczebności poszczególnych grup są niewielkie. Ponadto badanie dotyczyło jedynie pacjentów starszych (mediana wieku: 70 lat), co także może negatywnie wpływać na możliwość wnioskowania o całej populacji.

7.1.2 Czas do transformacji w AML

Mediana czasu do transformacji choroby w ostrą białaczkę szpikową wyniosła 17,8 miesiąca (IQR: 8,6–36,8; 95% CI: 13,6; 23,6) w grupie azacytydyny w porównaniu z 11,5 miesiąca (IQR: 4,9 – nie osiągnięto; 95% CI: 8,3–14,5) w grupie konwencjonalnej terapii (HR=0,50 [95% CI: 0,35; 0,70]; $p < 0,0001$). Wyniki dla podgrup pacjentów preselekcjonowanych przez badacza wykazały istotną różnicę w czasie do transformacji w ostrą białaczkę szpikową dla azacytydyny versus najlepsza opieka podtrzymująca. Czas do progresji w ostrą białaczkę szpikową nie różnił się statystycznie istotnie w porównaniach azacytydyny z niskimi dawkami cytarabiny, jak również ze standardową chemioterapią.

Tabela 31. Czas do transformacji w AML w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

Lp.	Interwencja	n	N	Mediana [m-ce (95% CI)]	HR (95% CI)	p
1	AZA	78	179	17,8 (13,6; 23,6)	0,50 (0,35; 0,70)	<0,0001
	CCR	71	179	11,5 (4,9; n.o.)		
Analiza w rozbiściu na podgrupy						
2	AZA (BSC)	50	117	15,0 (8,8; 27,6)	0,41 (0,27; 0,63)	<0,0001
	BSC	45	105	10,1 (3,9; 19,8)		
3	AZA (LDC)	22	45	15,0 (7,3; 25,5)	0,55 (0,28; 1,11)	0,097
	LDC	16	49	14,5 (4,9; 19,2)		
4	AZA (SDC)	6	17	23,1 (6,4; 25,4)	0,48 (0,16; 1,45)	0,19
	SDC	10	25	10,7 (4,6; 15,4)		

AZA – azacytydyna; CCR – standardowy schemat terapii; BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące; LDC – chemioterapia w niskich dawkach; SDC – chemioterapia w standardowych dawkach; n.o. – nie osiągnięto.

7.1.3 Odpowiedź hematologiczna

Skuteczność w zakresie odpowiedzi hematologicznej analizowano według następujących kryteriów:

- jakakolwiek remisja;
- całkowita remisja;
- częściowa remisja;
- stabilna choroba.

7.1.3.1 Jakąkolwiek remisja

Jakąkolwiek remisję hematologiczną uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy wszystkich komparatorów łącznie: RR=2,43 (95% CI: 1,53; 3,86), NNT=5,97 (95% CI: 4,0; 11,6), p=0,0002.

Tabela 32. Odpowiedź hematologiczna – jakąkolwiek remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

	Azacytydyna		CCR		RR (95%CI)	NNT (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Fenaux 2009	51	179	21	179	2,43 (1,53; 3,86)	5,97 (4,0; 11,6)	0,0002

Jakąkolwiek remisję hematologiczną uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy najlepszego leczenia podtrzymującego oraz chemioterapii w niskich dawkach: odpowiednio RR=5,74 (95% CI: 2,32; 14,20), NNT=4,43 (95% CI: 3,2; 7,4), p=0,0002 i RR=2,54 (1,07; 6,04), NNT=5,30 (2,8; 39,7), p=0,0349.

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali jakąkolwiek remisję hematologiczną był porównywalny w grupie azacytydyny i w grupie standardowej chemioterapii.

Tabela 33. Odpowiedź hematologiczna – jakąkolwiek remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNT (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA (BSC) vs BSC	32	117	5	105	5,74 (2,32; 14,20)	4,43 (3,2; 7,4)	0,0002
AZA (LDC) vs LDC	14	45	6	49	2,54 (1,07; 6,04)	5,30 (2,8; 39,7)	0,0349
AZA (SDC) vs SDC	5	17	10	25	0,74 (0,31; 1,77)	-	0,4930

7.1.3.2 Całkowita remisja

Całkowitą remisję uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy leczenia standardowego łącznie (najlepsze leczenie podtrzymujące, chemioterapia w niskich dawkach, standardowa chemioterapia) – RR=2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), NNT=11,19 (95% CI: 6,4; 45,5), p=0,0127.

Tabela 34. Odpowiedź hematologiczna – całkowita remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

	Azacytydyna		CCR		RR (95%CI)	NNT (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Fenaux 2009	30	179	14	179	2,14 (1,18; 3,90)	11,19 (6,4; 45,5)	0,0127

Całkowitą remisję hematologiczną uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy najlepszego leczenia podtrzymującego oraz chemioterapii w niskich dawkach: odpowiednio RR=12,56 (95% CI: 1,68; 93,92), NNT=9,08 (95% CI: 5,8; 20,6), p=0,0137 i RR=2,99 (95% CI: 1,03; 8,73), NNT=6,14 (95% CI: 3,2; 63,7), p=0,0446.

Różnica pod względem całkowitej remisji hematologicznej pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowej chemioterapii nie była istotna statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem skuteczności w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 35. Odpowiedź hematologiczna – całkowita remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNT (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA (BSC) vs BSC	14	117	1	105	12,56 (1,68; 93,92)	9,08 (5,8; 20,6)	0,0137
AZA (LDC) vs LDC	11	45	4	49	2,99 (1,03; 8,73)	6,14 (3,2; 63,7)	0,0446
AZA (SDC) vs SDC	5	17	9	25	0,82 (0,33; 2,02)	-	0,6609

7.1.3.3 Częściowa remisja

Częściową remisję uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy leczenia standardowego łącznie (najlepsze leczenie podtrzymujące, chemioterapia w niskich dawkach, standardowa chemioterapia) – RR=3,00 (95% CI: 1,31; 6,88), NNT=12,79 (95% CI: 7,5; 43,1), p=0,0095.

Tabela 36. Odpowiedź hematologiczna – częściowa remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

	Azacytydyna		CCR		RR (95%CI)	NNT (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Fenauz 2009	21	179	7	179	3,00 (1,31; 6,88)	12,79 (7,5; 43,1)	0,0095

Częściową remisję hematologiczną uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy najlepszego leczenia podtrzymującego – RR=4,04 (95% CI: 1,41; 11,55), NNT=8,64 (95% CI: 5,2; 24,5), p=0,0092.

Różnica pod względem częściowej remisji hematologicznej pomiędzy grupą azacytydyny a grupą chemioterapii w niskich dawkach oraz grupą standardowej chemioterapii nie była istotna statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem skuteczności w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 37. Odpowiedź hematologiczna – częściowa remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNT (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA (BSC) vs BSC	18	117	4	105	4,04 (1,41; 11,55)	8,64 (5,2; 24,5)	0,0092
AZA (LDC) vs LDC	3	45	2	49	1,63 (0,29; 9,33)	-	0,5811
AZA (SDC) vs SDC	0	17	1	25	0,48 (0,02; 11,17)	-	0,6486

7.1.3.4 Stabilna choroba

Różnica pod względem uzyskania stabilizacji choroby pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowej opieki łącznie nie była istotna statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem skuteczności w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 38. Odpowiedź hematologiczna – stabilna choroba w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

	Azacytydyna		CCR		RR (95%CI)	NNT (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Fenauz 2009	75	179	65	179	1,15 (0,89; 1,50)	-	0,2800

Różnica pod względem uzyskania stabilizacji choroby pomiędzy grupą azacytydyny a grupą BSC nie była istotna statystycznie. Różnica pod względem stabilizacji choroby pomiędzy grupą azacytydyny a grupą chemioterapii w niskich dawkach oraz grupą standardowej chemioterapii również nie była istotna statystycznie.

Tabela 39. Odpowiedź hematologiczna – stabilna choroba w grupie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNT (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA (BSC) vs BSC	52	117	41	105	1,14 (0,83; 1,56)	-	0,4180
AZA (LDC) vs LDC	15	45	18	49	0,91 (0,52; 1,58)	-	0,7305
AZA (SDC) vs SDC	8	17	6	25	1,96 (0,83; 4,64)	-	0,1252

7.1.4 Poprawa hematologiczna

7.1.4.1 Jakąkolwiek poprawą hematologiczną

Jakąkolwiek poprawę hematologiczną uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego postępowania łącznie – RR=1,72 (95% CI: 1,30; 2,26), NNT=4,88 (95% CI: 3,3; 9,4), p=0,0001.

Tabela 40. Poprawa hematologiczna – jakąkolwiek poprawą hematologiczną w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

	Azacytydyna		CCR		RR (95%CI)	NNT (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Fenaux 2009	87	177	51	178	1,72 (1,30; 2,26)	4,88 (3,3; 9,4)	0,0001

Jakąkolwiek poprawę hematologiczną uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy najlepszego leczenia podtrzymującego – RR=1,63 (95% CI: 1,15; 2,29), NNT=5,24 (95% CI: 3,1; 15,6), p=0,0054.

Również istotnie statystycznie więcej pacjentów uzyskało jakąkolwiek poprawę hematologiczną w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy chemioterapii w niskich dawkach: RR=2,13 (95% CI: 1,22; 3,74), NNT=3,53 (95% CI: 2,1; 10,8), p=0,0081.

Różnica pod względem uzyskania jakiegokolwiek poprawy hematologicznej pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowej chemioterapii nie była istotna statystycznie –

badane grupy były porównywalne pod względem skuteczności w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 41. Poprawa hematologiczna – jakakolwiek poprawa hematologiczna w grupie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNT (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA (BSC) vs BSC	57	115	32	105	1,63 (1,15; 2,29)	5,24 (3,1; 15,6)	0,0054
AZA (LDC) vs LDC	24	45	12	48	2,13 (1,22; 3,74)	3,53 (2,1; 10,8)	0,0081
AZA (SDC) vs SDC	6	17	7	25	1,26 (0,51; 3,10)	-	0,6140

7.1.4.2 Poprawa w linii erytrocytovej

Poprawę hematologiczną w linii erytrocytovej uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego postępowania łącznie – RR=3,72 (95% CI: 2,28; 6,06), NNT=3,46 (95% CI: 2,6; 5,0), p<0,0001.

Tabela 42. Poprawa hematologiczna – poprawa w linii erytrocytovej w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

	Azacytydyna		CCR		RR (95%CI)	NNT (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Fenaux 2009	62	157	17	160	3,72 (2,28; 6,06)	3,46 (2,6; 5,0)	<0,0001

Poprawę hematologiczną w linii erytrocytovej uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy najlepszego leczenia podtrzymującego – RR=4,68 (95% CI: 2,31; 9,49), NNT=3,26 (95% CI: 2,4; 5,1), p<0,0001.

Również istotnie statystycznie więcej pacjentów uzyskało poprawę hematologiczną w linii erytrocytovej w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy chemioterapii w niskich dawkach: RR=4,53 (95% CI: 1,68; 12,19), NNT=2,90 (95% CI: 1,9; 5,9), p=0,0028.

Różnica pod względem uzyskania poprawy hematologicznej w linii erytrocytovej pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowej chemioterapii nie była istotna statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem skuteczności w zakresie tego punktu końcowego.

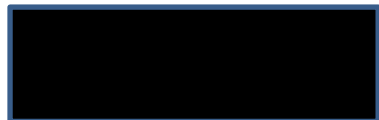


Tabela 43. Poprawa hematologiczna – poprawa w linii erytrocytowej w grupie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNT (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA (BSC) vs BSC	39	100	8	96	4,68 (2,31; 9,49)	3,26 (2,4; 5,1)	<0,0001
AZA (LDC) vs LDC	19	43	4	41	4,53 (1,68; 12,19)	2,90 (1,9; 5,9)	0,0028
AZA (SDC) vs SDC	4	14	5	23	1,31 (0,42; 4,09)	-	0,6368

7.1.4.3 Poprawa w linii płytkowej

Poprawę hematologiczną w linii płytkowej uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego postępowania łącznie – RR=2,34 (95% CI: 1,43; 3,82), NNT=5,36 (95% CI: 3,5; 11,2), p=0,0007.

Tabela 44. Poprawa hematologiczna – poprawa w linii płytkowej w grupie azacytydyny w porównaniu do standardowego leczenia.

	Azacytydyna		CCR		RR (95%CI)	NNT (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Fenaux 2009	46	141	18	129	2,34 (1,43; 3,82)	5,36 (3,5; 11,2)	0,0007

Poprawę hematologiczną w linii płytkowej uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy leczenia podtrzymującego – RR=2,96 (95% CI: 1,43; 6,13), NNT=4,98 (95% CI: 3,1; 11,9), p=0,0035.

Różnica pod względem uzyskania poprawy hematologicznej w linii płytkowej pomiędzy grupą azacytydyny a grupą chemioterapii w niskich dawkach oraz chemioterapii w dawkach standardowych nie była istotna statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem skuteczności w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 45. Poprawa hematologiczna – poprawa w linii płytkowej w grupie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNT (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA (BSC) vs BSC	27	89	8	78	2,96 (1,43; 6,13)	4,98 (3,1; 11,9)	0,0035
AZA (LDC) vs LDC	14	37	6	31	1,95 (0,85; 4,48)	-	0,1129
AZA (SDC) vs SDC	5	15	4	20	1,67 (0,54; 5,17)	-	0,3763

7.1.4.4 Poprawa w linii neutrofilowej

Różnica pod względem uzyskania poprawy hematologicznej w linii neutrofilowej pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowego postępowania łącznie nie była istotna statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem skuteczności w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 46. Poprawa hematologiczna – poprawa w linii neutrofilowej w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.

	Azacytydyna		CCR		RR (95%CI)	NNT (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Fenaux 2009	25	131	20	111	1,06 (0,62; 1,80)	-	0,8319

Różnica pod względem uzyskania poprawy hematologicznej w linii neutrofilowej pomiędzy grupą azacytydyny a grupą najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach lub standardowej chemioterapii nie była istotna statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem skuteczności w zakresie tego punktu końcowego.

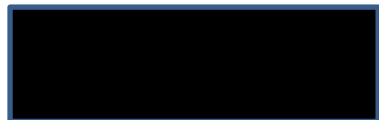


Tabela 47. Poprawa hematologiczna – poprawa w linii neutrofilowej w grupie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNT (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA (BSC) vs BSC	13	85	13	66	0,78 (0,39; 1,56)	-	0,4776
AZA (LDC) vs LDC	9	33	3	28	2,55 (0,76; 8,50)	-	0,1288
AZA (SDC) vs SDC	3	13	4	17	0,98 (0,26; 3,64)	-	0,9768

7.1.5 Kontynuacja leczenia – badanie Silverman 2011

Celem wtórnej analizy wyników badania Fenaux 2009 opisanego w publikacji Silverman 2011 było oszacowanie czasu do pierwszej odpowiedzi oraz sprawdzenie czy kontynuacja leczenia powoduje poprawę uzyskanej odpowiedzi.

Spośród 179 pacjentów leczonych azacytydyną w badaniu Fenaux 2009 odpowiedź całkowitą, częściową lub hematologiczną uzyskało 91 (51%) pacjentów. Do analizy Silverman 2011 włączono wszystkich 91 pacjentów. Rodzaj uzyskanej odpowiedzi oraz liczbę cykli terapii azacytydyną otrzymanych przez tych pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Rodzaj uzyskanej odpowiedzi oraz liczba cykli leczenia azacytydyną.

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 wystąpiła odpowiedź na leczenie ogółem otrzymała średnio 14 cykli leczenia azacytydyną. W przypadku poszczególnych odpowiedzi: całkowitej, częściowej i poprawy hematologicznej mediany te wynosiły odpowiednio 16,5; 14,0 i 11,5 cykli.

Wyniki wskazują, że 91% pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie osiągnęło pierwszą odpowiedź w ciągu 6 cykli terapii. W grupie pozostałych 9 pacjentów wszyscy

osiągnęli pierwszą odpowiedź do 12. cyklu. Wyjątek stanowił jeden pacjent, który osiągnął pierwszą odpowiedź w cyklu 16.

Pierwsza odpowiedź w przypadku 52% pacjentów była jednocześnie odpowiedzią najlepszą. W przypadku pozostałych 48% pacjentów, kontynuacja terapii azacytydyną po uzyskaniu pierwszej odpowiedzi prowadziła do uzyskania jeszcze lepszej odpowiedzi.

7.2 Bezpieczeństwo terapii

W niniejszym rozdziale zaprezentowano odsetki zgonów, przerwania leczenia oraz hematologicznych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniami 3.-4. stopnia były obwodowe cytopenie krwi w przypadku wszystkich terapii. Najczęściej występujące niehematologiczne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obejmowały:

- reakcje w miejscu iniekcji w przypadku azacytydyny,
- nudności, wymioty, zmęczenie i biegunkę w przypadku azacytydyny, cytarabiny w niskich dawkach i standardowej (intensywnej) chemioterapii.

7.2.1 Zgon

Istotnie statystycznie mniej zgonów odnotowano w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie: RR=0,73 (95% CI: 0,60; 0,88), NNH=5,77 (95% CI: 3,6; 14,0), p=0,0012.

Tabela 49. Bezpieczeństwo terapii – zgon – azacytydyna w porównaniu do standardowego leczenia łącznie.

	Azacytydyna		CCR		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Fenaux 2009	82	179	113	179	0,73 (0,60; 0,88)	5,77 (3,6; 14,0)	0,0012

Istotnie statystycznie mniej zgonów odnotowano w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy najlepszego leczenia podtrzymującego, RR=0,72 (95% CI: 0,56; 0,92), NNH=5,70 (95% CI: 3,3; 21,5), p=0,0095.

Różnica pod względem liczby zgonów pomiędzy grupą azacytydyny a grupą chemioterapii w niskich dawkach oraz chemioterapii standardowej nie była istotna statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego.

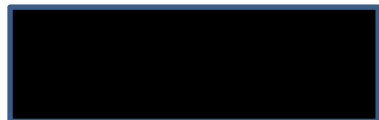


Tabela 50. Bezpieczeństwo terapii – zgon – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA (BSC) vs BSC	53	117	66	105	0,72 (0,56; 0,92)	5,70 (3,3; 21,5)	0,0095
AZA (LDC) vs LDC	20	45	31	49	0,70 (0,48; 1,04)	-	0,0761
AZA (SDC) vs SDC	9	17	16	25	0,83 (0,48; 1,41)	-	0,4879

7.2.2 Zgon w trakcie pierwszych 3 miesięcy terapii

Zgon w czasie pierwszych 30 dni terapii zdefiniowano jako zgon w ciągu 91 dni od momentu rozpoczęcia leczenia.

Podczas pierwszych 3 miesięcy terapii, zgon wystąpił u 20 (11%) ze 179 pacjentów z grupy azacytydyny i 16 (9%) ze 179 w grupie konwencjonalnej terapii. Te zgony przypisano pierwotnie do skutków choroby podstawowej (sepsa lub krwawienie), jakkolwiek cztery zgony w grupie azacytydyny (dwa z powodu sepsy i dwa z powodu krwawienia) i jeden z grupy standardowego leczenia (pacjent otrzymujący niskie dawki cytarabiny) z powodu niedokrwienia mózgu były najprawdopodobniej związane z leczeniem.

Różnica pod względem liczby zgonów w trakcie pierwszych 3 miesięcy terapii pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowego leczenia łącznie nie była istotna statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 51. Bezpieczeństwo terapii – zgon w trakcie pierwszych 3 miesięcy terapii – grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie.

	Azacytydyna		CCR		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Fenaux 2009	20	179	16	179	1,25 (0,67; 2,33)	-	0,4833

Istotnie statystycznie mniej zgonów w trakcie pierwszych 3 miesięcy terapii odnotowano w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy najlepszego leczenia podtrzymującego, RR=0,18 (95% CI: 0,10; 0,30), NNH=1,93 (95% CI: 1,6; 2,4), p<0,0001.

Różnica pod względem liczby zgonów pomiędzy grupą azacytydyny a grupą chemioterapii w niskich dawkach oraz chemioterapii standardowej nie była istotna

statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 52. Bezpieczeństwo terapii – zgon w trakcie pierwszych 3 miesięcy terapii – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA (BSC) vs BSC	13	117	66	105	0,18 (0,10; 0,30)	1,93 (1,6; 2,4)	<0,0001
AZA (LDC) vs LDC	5	45	7	49	0,78 (0,27; 2,28)	-	0,6465
AZA (SDC) vs SDC	2	17	0	25	7,22 (0,37; 141,67)	-	0,1929

7.2.3 Przerwanie leczenia z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych

Różnica pod względem częstości przerywania leczenia przed jego ukończeniem z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowego leczenia łącznie nie była istotna statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 53. Bezpieczeństwo terapii – przerwanie leczenia z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych – grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie.

	Azacytydyna		CCR		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Fenaux 2009	8	175	4	165	1,89 (0,58; 6,14)	-	0,2926

Częstość przerywania leczenia przed jego ukończeniem z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy grupą azacytydyny a grupą najlepszego leczenia podtrzymującego, grupą chemioterapii w niskich dawkach i grupą chemioterapii standardowej.

Tabela 54. Bezpieczeństwo terapii – przerwanie leczenia z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA (BSC) vs BSC	3	114	2	102	1,34 (0,23; 7,87)	-	0,7444
AZA (LDC) vs LDC	4	45	2	44	1,96 (0,38; 10,14)	-	0,4244
AZA (SDC) vs SDC	1	16	0	19	3,53 (0,15; 81,11)	-	0,4304

W badaniu Fenaux 2010¹ w populacji z AML 4 pacjentów w grupie azacytydyny i 3 pacjentów w grupie CCR przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych: RR=1,33 (95%CI: 0,31; 5,67), p=0,697.

7.2.4 Toksyczność 3. lub 4. stopnia

7.2.4.1 Neutropenia

Istotnie statystycznie więcej przypadków neutropenii 3. lub 4. stopnia odnotowano w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie, RR=1,22 (95% CI: 1,10; 1,35), NNH=6,13 (95% CI: 4,1; 11,8), p=0,0001.

Tabela 55. Bezpieczeństwo terapii – neutropenia 3. lub 4. stopnia – grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie.

	Azacytydyna		CCR		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Fenaux 2009	159	175	126	169	1,22 (1,10; 1,35)	6,13 (4,1; 11,8)	0,0001

Istotnie statystycznie więcej przypadków neutropenii 3. lub 4. stopnia odnotowano w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy najlepszego leczenia podtrzymującego, RR=1,33 (95% CI: 1,15; 1,53), NNH=4,42 (95% CI: 3,0; 8,2), p=0,0001.

Różnica pod względem liczby występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia pomiędzy grupą azacytydyny a grupą chemioterapii w niskich dawkach oraz chemioterapii

¹ Badanie dotyczy subpopulacji starszych pacjentów z AML wyodrębnionych na podstawie nowych kryteriów WHO. Dane mają ograniczoną wiarygodność.

standardowej nie była istotna statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 56. Bezpieczeństwo terapii – neutropenia 3. lub 4. stopnia – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA (BSC) vs BSC	104	114	70	102	1,33 (1,15; 1,53)	4,42 (3,0; 8,2)	0,0001
AZA (LDC) vs LDC	40	45	39	44	1,00 (0,87; 1,16)	-	0,9699
AZA (SDC) vs SDC	15	16	17	19	1,05 (0,86; 1,28)	-	0,6464

W badaniu Fenaux 2010² w populacji z AML różnica pod względem częstości występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowego leczenia łącznie nie była istotna statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego. Częstość występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia była porównywalna pomiędzy grupą azacytydyny a grupą najlepszego leczenia podtrzymującego, grupą chemioterapii w niskich dawkach i grupą chemioterapii standardowej.

Tabela 57. Bezpieczeństwo terapii – neutropenia 3. lub 4. stopnia – subpopulacja pacjentów z AML.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA vs CCR	50	53	44	53	1,14 (0,99; 1,31)	-	0,0704
AZA (BSC) vs BSC	33	34	19	25	1,28 (1,02; 1,60)	-	0,0354
AZA (LDC) vs LDC	12	14	16	18	0,96 (0,74; 1,26)	-	0,7911
AZA (SDC) vs SDC	5	5	9	10	1,06 (0,76; 1,49)	-	0,7286

7.2.4.2 Trombocytopenia

Różnica pod względem częstości występowania trombocytopenii 3. lub 4. stopnia pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowego leczenia łącznie nie była istotna

² Badanie dotyczy subpopulacji starszych pacjentów z AML wyodrębnionych na podstawie nowych kryteriów WHO. Dane mają ograniczoną wiarygodność.

statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 58. Bezpieczeństwo terapii – trombocytopenia 3. lub 4. stopnia – grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie.

	Azacytydyna		CCR		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Fenaux 2009	149	175	132	169	1,09 (0,99; 1,21)	-	0,0942

Częstość występowania trombocytopenii 3. lub 4. stopnia była porównywalna pomiędzy grupą azacytydyny a grupą najlepszego leczenia podtrzymującego, grupą chemioterapii w niskich dawkach i grupą chemioterapii standardowej.

Tabela 59. Bezpieczeństwo terapii – trombocytopenia 3. lub 4. stopnia – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA (BSC) vs BSC	93	114	72	102	1,16 (0,99; 1,35)	-	0,0632
AZA (LDC) vs LDC	42	45	42	44	0,98 (0,88; 1,08)	-	0,6636
AZA (SDC) vs SDC	14	16	18	19	0,92 (0,75; 1,14)	-	0,4654

W badaniu Fenaux 2010³ w populacji z AML różnica pod względem częstości występowania trombocytopenii 3. lub 4. stopnia pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowego leczenia łącznie nie była istotna statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego.

Istotnie częściej występowała trombocytopenia 3. lub 4. stopnia w grupie chorych z AML leczonych azacytydyną niż w grupie pacjentów, u których stosowano najlepsze leczenie podtrzymujące: RR=1,34 (95%CI: 1,00; 1,79), p=0,0463, NNH=4,31 (95%CI: 2,3; 39,1).

Częstość występowania trombocytopenii 3. lub 4. stopnia była porównywalna pomiędzy grupą azacytydyny a grupą chemioterapii w niskich dawkach i grupą chemioterapii standardowej.

³ Badanie dotyczy subpopulacji starszych pacjentów z AML wyodrębnionych na podstawie nowych kryteriów WHO. Dane mają ograniczoną wiarygodność.

Tabela 60. Bezpieczeństwo terapii – trombocytopenia 3. lub 4. stopnia – subpopulacja pacjentów z AML.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA vs CCR	48	53	44	53	1,09 (0,94; 1,27)	-	0,2543
AZA (BSC) vs BSC	31	34	17	25	1,34 (1,00; 1,79)	4,31 (2,3; 39,1)	0,0463
AZA (LDC) vs LDC	13	14	18	18	0,92 (0,77; 1,11)	-	0,4023
AZA (SDC) vs SDC	4	5	9	10	0,89 (0,55; 1,44)	-	0,6337

7.2.4.3 Anemia

Różnica pod względem częstości występowania anemii 3. lub 4. stopnia pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowego leczenia łącznie nie była istotna statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 61. Bezpieczeństwo terapii – anemia 3. lub 4. stopnia – grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowych terapii łącznie.

	Azacytydyna		CCR		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Fenauz 2009	100	175	112	169	0,86 (0,73; 1,02)	-	0,0827

Różnica pod względem częstości występowania anemii 3. lub 4. stopnia pomiędzy grupą azacytydyny a grupą najlepszego leczenia podtrzymującego, grupą chemioterapii w niskich dawkach i grupą chemioterapii standardowej nie była istotna statystycznie – we wszystkich badanych grupach wyniki były porównywalne.

Tabela 62. Bezpieczeństwo terapii – anemia 3. lub 4. stopnia – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA (BSC) vs BSC	62	114	67	102	0,83 (0,67; 1,03)	-	0,0910
AZA (LDC) vs LDC	29	45	34	44	0,83 (0,64; 1,09)	-	0,6636
AZA (SDC) vs SDC	9	16	11	19	0,97 (0,55; 1,73)	-	0,9221

W badaniu Fenaux 2010⁴ w populacji z AML różnica pod względem częstości występowania anemii 3. lub 4. stopnia pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowego leczenia łącznie nie była istotna statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego.

Częstość występowania anemii 3. lub 4. stopnia była porównywalna pomiędzy grupą azacytydyny a grupą najlepszego leczenia podtrzymującego, grupą chemioterapii w niskich dawkach i grupą chemioterapii standardowej.

Tabela 63. Bezpieczeństwo terapii – anemia 3. lub 4. stopnia – subpopulacja pacjentów z AML.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA vs CCR	30	53	36	53	0,83 (0,62; 1,12)	-	0,2331
AZA (BSC) vs BSC	18	34	18	25	0,74 (0,49; 1,10)	-	0,1321
AZA (LDC) vs LDC	10	14	14	18	0,92 (0,61; 1,39)	-	0,6863
AZA (SDC) vs SDC	2	5	4	10	1,00 (0,27; 3,72)	-	1,0000

7.2.5 Zwiększenie stopnia toksyczności z 0-2 do 3-4

7.2.5.1 Neutropenia

Istotnie statystycznie więcej przypadków zwiększenia stopnia neutropenii z 0-2 do 3-4 odnotowano w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie, RR=1,38 (95% CI: 1,13; 1,70), NNH=4,31 (95% CI: 2,7; 10,4), p=0,0020.

Tabela 64. Bezpieczeństwo terapii – zwiększenie stopnia neutropenii z 0-2 do 3-4 – grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowych terapii łącznie.

	Azacytydyna		CCR		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Fenaux 2009	67	80	46	76	1,38 (1,13; 1,70)	4,31 (2,7; 10,4)	0,0020

⁴ Badanie dotyczy subpopulacji starszych pacjentów z AML wyodrębnionych na podstawie nowych kryteriów WHO. Dane mają ograniczoną wiarygodność.

Istotnie statystycznie więcej przypadków zwiększenia stopnia neutropenii z 0-2 do 3-4 odnotowano w grupie azacytydyny w porównaniu do grupy najlepszego leczenia podtrzymującego, RR=1,78 (95% CI: 1,29; 2,45), NNH=2,70 (95% CI: 1,8; 5,1), p=0,0005.

Różnica pod względem liczby przypadków zwiększenia stopnia neutropenii z 0-2 do 3-4 pomiędzy grupą azacytydyny a grupą chemioterapii w niskich dawkach oraz chemioterapii standardowej nie była istotna statystycznie – badane grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 65. Bezpieczeństwo terapii – zwiększenie stopnia neutropenii z 0-2 do 3-4 – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA (BSC) vs BSC	45	53	22	46	1,78 (1,29; 2,45)	2,70 (1,8; 5,1)	0,0005
AZA (LDC) vs LDC	14	18	19	24	0,98 (0,71; 1,35)	-	0,9140
AZA (SDC) vs SDC	8	9	5	6	1,07 (0,70; 1,63)	-	0,7665

7.2.5.2 Trombocytopenia

Różnica pod względem liczby przypadków zwiększenia stopnia trombocytopenii z 0-2 do 3-4 pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowego leczenia łącznie – grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 66. Bezpieczeństwo terapii – zwiększenie stopnia trombocytopenii z 0-2 do 3-4 – grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowych terapii łącznie.

	Azacytydyna		CCR		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Fenaux 2009	72	97	68	94	1,03 (0,86; 1,22)	-	0,7685

Liczba przypadków zwiększenia stopnia trombocytopenii z 0-2 do 3-4 była porównywalna pomiędzy grupą azacytydyny a grupą najlepszego leczenia podtrzymującego, grupą chemioterapii w niskich dawkach i grupą chemioterapii standardowej.

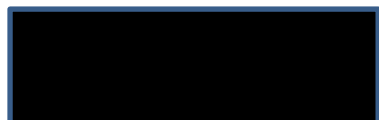


Tabela 67. Bezpieczeństwo terapii – zwiększenie stopnia trombocytopenii z 0-2 do 3-4 – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA (BSC) vs BSC	49	69	29	54	1,32 (0,99; 1,77)	-	0,0589
AZA (LDC) vs LDC	17	20	29	30	0,88 (0,72; 1,07)	-	0,1978
AZA (SDC) vs SDC	6	8	10	10	0,76 (0,49; 1,16)	-	0,1986

7.2.5.3 Anemia

Różnica pod względem liczby przypadków zwiększenia stopnia anemii z 0-2 do 3-4 pomiędzy grupą azacytydyny a grupą standardowego leczenia łącznie – grupy były porównywalne pod względem bezpieczeństwa w zakresie tego punktu końcowego

Tabela 68. Bezpieczeństwo terapii – zwiększenie stopnia anemii z 0-2 do 3-4 – grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowych terapii łącznie.

	Azacytydyna		CCR		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
Fenaux 2009	84	156	83	130	0,84 (0,69; 1,02)	-	0,0861

Liczba przypadków zwiększenia stopnia anemii z 0-2 do 3-4 była porównywalna pomiędzy grupą azacytydyny a grupą najlepszego leczenia podtrzymującego, grupą chemioterapii w niskich dawkach i grupą chemioterapii standardowej.

Tabela 69. Bezpieczeństwo terapii – zwiększenie stopnia anemii z 0-2 do 3-4 – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

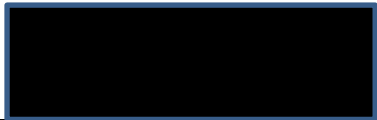
	Azacytydyna		Komparator		RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	n	N	n	N			
AZA (BSC) vs BSC	52	103	48	79	0,83 (0,64; 1,08)	-	0,1638
AZA (LDC) vs LDC	25	40	28	37	0,83 (0,61; 1,12)	-	0,2139
AZA (SDC) vs SDC	7	13	7	14	1,08 (0,52; 2,23)	-	0,8415

7.2.6 Infekcje

Odsetek infekcji leczonych dożylnymi preparatami przeciwbakteryjnymi w przeliczeniu na pacjento-rok w grupie azacytydyny wynosił 60% (95% CI: 0,49; 0,73) w porównaniu z 92% (95% CI: 0,74; 1,13) w grupie leczenia konwencjonalnego (RR=0,66 [95% CI: 0,49; 0,87]; p=0,0032). Zaobserwowano istotną interakcję pomiędzy terapią zgodną z preselekcją badacza i odsetkiem infekcji (p=0,0004). W analizie zgodnej z preselekcją badacza, odsetki na pacjento-rok były podobne przy porównaniu azacytydyny (66%) i najlepszego leczenia podtrzymującego (61%) – RR=1,09 [95% CI: 0,74; 1,65]; p=0,69, ale istotnie niższe w przypadku porównania azacytydyny (44%) z niskimi dawkami cytarabiny (100%; RR=0,44 [95% CI: 0,25; 0,86]; p=0,017) i azacytydyny (64%) versus standardowa chemioterapia (230%; RR=0,28 [95% CI: 0,13; 0,60]; p=0,0059).

Tabela 70. Bezpieczeństwo terapii – infekcje – azacytydyna w porównaniu do standardowej terapii, najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.

	Azacytydyna	Komparator	RR (95%CI)	NNH (95%CI)	Wartość p
	% na pacjento-rok	% na pacjento-rok			
AZA vs CCR	60	92	0,66 (0,49; 0,87)	-	0,0032
AZA (BSC) vs BSC	66	61	1,09 (0,74; 1,65)	-	0,6900
AZA (LDC) vs LDC	44	100	0,44 (0,25; 0,86)	-	0,0170
AZA (SDC) vs SDC	64	230	0,28 (0,13; 0,60)	-	0,0059



8 Dyskusja i ograniczenia

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

8.3 Siła dowodów

[Redacted]

9 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszego przeglądu systematycznego była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa azacytydyny (Vidaza®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki monocytowej i ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Na podstawie dostępnych dowodów można stwierdzić, że przyjmowanie preparatu Vidaza wydłuża przeżycie całkowite i obniża ryzyko progresji choroby do ostrej białaczki szpikowej w porównaniu z konwencjonalnymi schematami terapii.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że azacytydyna jest preparatem o profilu bezpieczeństwa porównywalnym do chemioterapii w niskich dawkach oraz standardowej chemioterapii. Leczenie azacytydyną powoduje częstsze występowanie neutropenii w porównaniu z najlepszym leczeniem podtrzymującym (BSC).

Wyniki porównania skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Vidaza ze standardowym postępowaniem terapeutycznym u chorych z MDS, AML i CMML należy interpretować w kontekście zidentyfikowanych ograniczeń. Ze względu na małą ilość dowodów o umiarkowanej jakości, jednoznaczna kwantyfikacja efektu terapeutycznego w ramach przeprowadzonych porównań jest obciążona pewnym stopniem niepewności oszacowania.

Podsumowując, dostępne dane wskazują na skuteczność azacytydyny w badanej populacji chorych w porównaniu ze standardową terapią obejmującą najlepsze leczenie podtrzymujące, chemioterapię w niskich dawkach oraz standardową chemioterapię.

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Opracowania pierwotne

Fenaux 2009

Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, Bennett JM, Byrd J, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach C, Silverman LR; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009 Mar;10(3):223-32.

Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, Sanz G, List AF, Gore S, Seymour JF, Dombret H, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach CL, Silverman LR. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 1;28(4):562-9.

Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellström-Lindberg E, Gattermann N, Sanz G, List AF, Gore SD, Seymour JF. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer.* 2011 Jan 10. [Epub ahead of print]

Opracowania wtórne

Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, Shpilberg O. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome – a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2010 Feb;95(2):303-10.



Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Lp.	Badanie	Przyczyny wykluczenia
1	Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol. 2002 May 15;20(10):2429-40.	Populacja włączona do badania obejmowała osoby z MDS także z niskim ryzykiem wg IPSS.

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne

	Fenaux 2009							
	ITT łącznie		Przypisani do BSC		Przypisani do LDC		Przypisani do SDC	
	Azacytydyna	Standardowe leczenie	Azacytydyna	BSC	Azacytydyna	LDC	Azacytydyna	SDC
Liczba randomizowanych pacjentów	179	179	117	105	45	49	17	25
Wiek, lata [średnia (SD)]	69 (42-83)	70 (38-88)	69 (52-83)	70 (50-88)	69 (42-82)	71 (56-85)	63 (45-78)	65 (38-76)
• ≤ 64. r.ż., [n (%)]	57 (32)	43 (24)	33 (28)	24 (23)	14 (31)	7 (14)	10 (59%)	12 (48)
• ≥ 65. r.ż., [n (%)]	122 (68)	136 (76)	84 (72)	81 (77)	31 (69)	42 (86)	7 (41%)	13 (52)
Płeć żeńska, [n (%)]	47 (26)	60 (34)	36 (31)	38 (36)	6 (13)	14 (29)	5 (29)	8 (32)
Klasyfikacja FAB [n (%)]								
• RAEB	104 (58)	103 (58)	69 (59)	68 (65)	27 (60)	25 (51)	8 (47)	10 (40)
• RAEB-T	61 (34)	62 (35)	38 (33)	30 (29)	15 (33)	19 (39)	8 (47)	13 (52)
• CMML	6 (3)	5 (3)	5 (4)	4 (4)	1 (2)	1 (2)	0	0
• AML	1 (1)	1 (1)	0	0	1 (2)	0	0	1 (4)
Klasyfikacja IPSS [n (%)]								
• Pośrednie-1	5 (3)	13 (7)	4 (3)	9 (9)	1 (2)	2 (4)	0	2 (8)
• Pośrednie-2	76 (43)	70 (39)	48 (41)	46 (44)	22 (49)	21 (43)	6 (35)	3 (12)
• Wysokie	82 (46)	85 (48)	57 (49)	46 (44)	19 (42)	21 (43)	6 (35)	18 (72)
Klasyfikacja WHO [n (%)]								
• RAEB-1	14 (8)	17 (10)	8 (7)	13 (12)	3 (7)	3 (6)	3 (18)	1 (4)
• RAEB-2	98 (55)	95 (53)	63 (54)	60 (57)	27 (60)	24 (49)	8 (47)	11 (44)
• CMML-1	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0	0	0	0	0
• CMML-2	10 (6)	5 (3)	8 (7)	3 (3)	1 (2)	0	1 (6)	2 (8)
• AML	55 (31)	58 (32)	36 (31)	27 (26)	14 (31)	20 (41)	5 (29)	11 (44)
• Nieokreślony	1 (1)	4 (2)	1 (1)	2 (2)	0	2 (4)	0	0
Czas od pierwotnej diagnozy [lata (%)]								
• <1	92 (51)	95 (53)	53 (45)	53 (51)	29 (64)	28 (57)	10 (59)	14 (56)
• 1-2	37 (21)	45 (25)	29 (25)	27 (26)	7 (16)	12 (25)	1 (6)	6 (24)
• 2-3	20 (11)	10 (6)	14 (12)	6 (6)	4 (9)	3 (6)	2 (12)	1 (4)
• ≥3	30 (17)	29 (16)	21 (18)	19 (18)	5 (11)	6 (12)	4 (24)	4 (16)

Aneks 6. Liczba pacjentów oraz przyczyny nieukończenia badania

	Fenaux 2009	
	Azacytydyna	Standardowa terapia
Liczba randomizowanych pacjentów	179	179
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	8 (5)	4 (2)
Przyczyna nieukończenia [n (%)]		
Brak efektu terapeutycznego	-	-
Pacjenci straceni w obserwacji	-	-
Działania niepożądane	8 (5)	4 (2)
Pacjenci wycofani	-	-
Decyzja pacjenta	-	-
Inne	-	-

Aneks 7. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

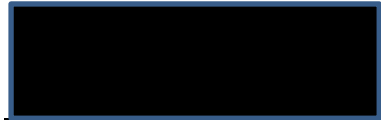
Tytuł badania	Identyfikator badania	Cel badania	Data rozpoczęcia – data zakończenia badania	Status	Interwencja	Komparator
A Survival Study in Patients With High Risk Myelodysplastic Syndromes Comparing Azacitidine Versus Conventional Care	NCT00071799	Określenie, czy pacjenci z MDS wysokiego ryzyka leczeni azacytydyną mają lepszy współczynnik przeżycia w porównaniu z konwencjonalnymi terapiami. Badanie określa także wpływ terapii na odpowiedź, czas trwania odpowiedzi i transformację w AML.	Listopad 2003 – lipiec 2007	Ukończone. Dostępne wyniki.	Azacytydyna.	Konwencjonalna terapia wg wyboru lekarza (LDC, SDC lub BSC).

Opracowano na podstawie rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie clinicaltrials.gov.

Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań

Badanie	Fenaux 2009
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

* dane odczytane z wykresu.



Aneks 9. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności preparatu Vidaza (GRADE)

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

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



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

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


Aneks 10. Kryteria oceny według GRADE

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
niska	Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Oznaczenie
wysoka	Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego	⊕⊕⊕⊕
umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	⊕⊕⊕○
niska	Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕⊕○○
bardzo niska	Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕○○○

Jakość badań			
wysoka (RTC)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe dowody)

Ograniczenia metodyki badań			
modyfikacja oceny jakości badań			
Niespójność			
modyfikacja oceny jakości badań			
Bezpośredniość			
modyfikacja oceny jakości badań			
Brak precyzji oszacowania wyników			
modyfikacja oceny jakości badań			
Błąd publikacji			
modyfikacja oceny jakości badań			
Dodatkowe czynniki			
Efekt kumulacji wyników			
modyfikacja oceny jakości badań			
Efekt zakłócenia wyników			
modyfikacja oceny jakości badań			
Efekt zależny od dawki			
modyfikacja oceny jakości badań			



Aneks 11. Doniesienia dotyczące bezpieczeństwa i informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Nie odnaleziono doniesień na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Vidaza® na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.

European Medicines Agency (EMA) - informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Działania niepożądane uważane za możliwie 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 3.-4. stopnia), zdarzenia żołądkowo-jelitowe (60,6%), w tym nudności, wymioty (zazwyczaj 1.-2. stopnia) lub odczyny w miejscu podania (77,1%, zazwyczaj 1.-2. stopnia). Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (>2%), zaobserwowanymi w badaniu Fenaux 2009 były: neutropenia 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).

Nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.

Tabela 74. Działania niepożądane związane z leczeniem azacytydyną.

Działania niepożądane		
Bardzo częste ($\geq 1/10$)	Częste ($\geq 1/100 < 1/10$)	Niezbyt częste ($\geq 1/1000 < 1/100$)
zapalenie płuc, zapalenie nosogardzieli; neutropenia z gorączką, 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).	posocznica neutropeniczna, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, 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; krwiomocz; w miejscu podania: siniaki, krwiaki, stwardnienie, wysypka, świąd, stan zapalny, odbarwienie, guzki i krwotok; złe samopoczucie; zmniejszenie masy ciała.	reakcje nadwrażliwości.

Food and Drug Administration (FDA)

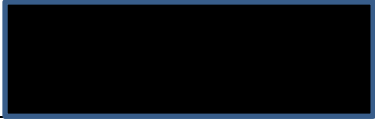
W okresie styczeń – marzec 2010 r. w bazie AERS zidentyfikowano potencjalne sygnały ostrej dermatozy z gorączką obojętnochłonną (tzw. zespół Sweeta) związane ze stosowaniem produktu leczniczego Vidaza®.

Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA) poinformowała, że leczenie azacytydyną jest związane z anemią, neutropenią i trombocytopenią. Vidaza® może powodować uszkodzenie płodu, kiedy jest podawana kobietom w ciąży. Azacytydyna powoduje wady wrodzone u zwierząt. Kobiety w wieku rozrodczym powinny być informowane o konieczności unikania zajścia w ciążę podczas leczenia produktem Vidaza®. W badaniach na zwierzętach leczenie samców myszy i szczurów powodowało zwiększenie utraty płodów przez pokryte samice.

Nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.

Lareb

W bazie Lareb zgłoszono 4 przypadki polineuropatii, 3 – pancytopenii, 3 – posocznicy, 2 – posocznicy wywołanej Pseudomonas, 2 – ostrej białaczki szpikowej oraz pojedyncze – ostrej dermatozy z gorączką obojętnochłonną, złuszczającego zapalenia skóry, neutropenii, posocznicy, przejściowego ataku niedokrwinnego. W bazie wskazuje się również na zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji podczas stosowania preparatu. Zarówno w przypadku mężczyzn, jak i kobiet, azacytydyna może negatywnie wpływać na płodność.



Nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

W marcu 2009 r. produkt leczniczy Vidaza® dodano do leków znajdujących się pod intensywnym nadzorem MHRA.

Nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.

DrugLib

Na stronie DrugLib.com poinformowano o działaniach niepożądanych produktu leczniczego Vidaza® opisanych w innych oznaczonych sekcjach, tj.: anemii, neutropenii, trombocytopenii, podwyższonym stężeniu kreatyniny w surowicy, uszkodzeniach nerek, kwasicy kanalików nerkowych, hipokalemii, śpiączce wątrobowej. Najbardziej powszechnie występującymi działaniami niepożądanymi (s.c. lub i.v.) były: mdłości, anemia, trombocytopenia, wymioty, gorączka, leukopenia, biegunka, zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, zaparcia, neutropenia, podskórne wylewy krwawe.

Nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.

Holenderski Komitet Ekspertów ds. Standardów Zawodowych Rady Zdrowia (Gezondheidsraad)

Na podstawie dostępnych informacji Holenderski Komitet Ekspertów ds. Standardów Zawodowych Rady Zdrowia (Dutch Expert Committee on Occupational Standards of the Health Council) wysunął opinię, iż azacytydyna powinna być rozważona w kategoriach rakotwórczości dla ludzi. Ponadto komisja stwierdziła, że azacytydyna działa poprzez stochastyczny mechanizm genotoksyczny.

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja MDS według WHO.....	21
Tabela 2. Obliczanie punktacji IPSS.....	22
Tabela 3. Wytyczne kliniczne postępowania w zespołach mielodysplastycznych.....	24
Tabela 4. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w przewlekłej białaczce mielomonocytovej.....	27
Tabela 5. Liczba i struktura zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki szpikowe u dorosłych w latach 2004-2006.....	30
Tabela 6. Liczebność populacji wg podmiotu odpowiedzialnego – dane na podstawie Raportu AOTM.....	31
Tabela 7. Klasyfikacja WHO (2008). ¹³	35
Tabela 8. Klasyfikacja FAB (1985).....	36
Tabela 9. Wytyczne dotyczące postępowania w ostrej białaczce szpikowej.....	36
Tabela 10. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM).....	43
Tabela 11. Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych i innych organizacji dotyczące zastosowania azacytydyny w MDS, CMML i AML.....	46
Tabela 12. Obecny stan finansowania azacytydyny ze środków publicznych w Polsce – dane NFZ uzyskane na drodze korespondencji przez Agencję Oceny Technologii Medycznych.....	48
Tabela 13. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w leczeniu MDS (wg ekspertów klinicznych AOTM).....	49
Tabela 14. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną technologię w leczeniu MDS (wg ekspertów klinicznych AOTM).....	50
Tabela 15. Najtańsza interwencja stosowana w leczeniu MDS w Polsce (wg ekspertów klinicznych AOTM).....	50
Tabela 16. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w leczeniu MDS w Polsce (wg ekspertów klinicznych AOTM).....	51
Tabela 17. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu MDS w Polsce (wg ekspertów klinicznych AOTM).....	51
Tabela 18. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w leczeniu AML (wg ekspertów klinicznych AOTM).....	52
Tabela 19. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję w leczeniu AML (wg ekspertów klinicznych AOTM).....	52
Tabela 20. Najtańsza interwencja stosowana w leczeniu AML w Polsce (wg ekspertów klinicznych AOTM).....	52
Tabela 21. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w leczeniu AML w Polsce.....	53
Tabela 22. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu AML w Polsce.....	53
Tabela 23. Interwencje stosowane w leczeniu ostrych białaczek szpikowych w Polsce.....	53
Tabela 24. Wycena elementów terapii składających się na najlepsze leczenie podtrzymujące.....	55
Tabela 25. Chemioterapia w niskich dawkach (LDC) – sposób i poziom finansowania.....	55
Tabela 26. Intensywna chemioterapia (SDC) – sposób i poziom finansowania.....	58
Tabela 27. Intensywna chemioterapia (SDC) – sposób i poziom finansowania – leki dostępne na drodze importu docelowego.....	59



Tabela 28. Problem decyzyjny przedstawiony w schemacie PICO.	68
Tabela 29. Przeżycie ogólne w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	80
Tabela 30. Przeżycie ogólne w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego – analiza pacjentów z AML.	81
Tabela 31. Czas do transformacji w AML w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	82
Tabela 32. Odpowiedź hematologiczna – jakakolwiek remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	83
Tabela 33. Odpowiedź hematologiczna – jakakolwiek remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.	83
Tabela 34. Odpowiedź hematologiczna – całkowita remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	84
Tabela 35. Odpowiedź hematologiczna – całkowita remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.	84
Tabela 36. Odpowiedź hematologiczna – częściowa remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	85
Tabela 37. Odpowiedź hematologiczna – częściowa remisja w grupie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.	85
Tabela 38. Odpowiedź hematologiczna – stabilna choroba w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	85
Tabela 39. Odpowiedź hematologiczna – stabilna choroba w grupie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.	86
Tabela 40. Poprawa hematologiczna – jakakolwiek poprawa hematologiczna w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	86
Tabela 41. Poprawa hematologiczna – jakakolwiek poprawa hematologiczna w grupie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.	87
Tabela 42. Poprawa hematologiczna – poprawa w linii erytrocytowej w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	87
Tabela 43. Poprawa hematologiczna – poprawa w linii erytrocytowej w grupie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.	88
Tabela 44. Poprawa hematologiczna – poprawa w linii płytkowej w grupie azacytydyny w porównaniu do standardowego leczenia.	88
Tabela 45. Poprawa hematologiczna – poprawa w linii płytkowej w grupie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.	89
Tabela 46. Poprawa hematologiczna – poprawa w linii neutrofilowej w grupie azacytydyny w porównaniu do leczenia standardowego.	89
Tabela 47. Poprawa hematologiczna – poprawa w linii neutrofilowej w grupie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.	90

Tabela 48. Rodzaj uzyskanej odpowiedzi oraz liczba cykli leczenia azacytydyną.....	90
Tabela 49. Bezpieczeństwo terapii – zgon – azacytydyna w porównaniu do standardowego leczenia łącznie.....	91
Tabela 50. Bezpieczeństwo terapii – zgon – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.....	92
Tabela 51. Bezpieczeństwo terapii – zgon w trakcie pierwszych 3 miesięcy terapii – grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie.....	92
Tabela 52. Bezpieczeństwo terapii – zgon w trakcie pierwszych 3 miesięcy terapii – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.....	93
Tabela 53. Bezpieczeństwo terapii – przerwanie leczenia z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych – grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie.....	93
Tabela 54. Bezpieczeństwo terapii – przerwanie leczenia z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.....	94
Tabela 55. Bezpieczeństwo terapii – neutropenia 3. lub 4. stopnia – grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie.....	94
Tabela 56. Bezpieczeństwo terapii – neutropenia 3. lub 4. stopnia – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.....	95
Tabela 57. Bezpieczeństwo terapii – neutropenia 3. lub 4. stopnia – subpopulacja pacjentów z AML.....	95
Tabela 58. Bezpieczeństwo terapii – trombocytopenia 3. lub 4. stopnia – grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowego leczenia łącznie.....	96
Tabela 59. Bezpieczeństwo terapii – trombocytopenia 3. lub 4. stopnia – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.....	96
Tabela 60. Bezpieczeństwo terapii – trombocytopenia 3. lub 4. stopnia – subpopulacja pacjentów z AML.....	97
Tabela 61. Bezpieczeństwo terapii – anemia 3. lub 4. stopnia – grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowych terapii łącznie.....	97
Tabela 62. Bezpieczeństwo terapii – anemia 3. lub 4. stopnia – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.....	97
Tabela 63. Bezpieczeństwo terapii – anemia 3. lub 4. stopnia – subpopulacja pacjentów z AML.....	98
Tabela 64. Bezpieczeństwo terapii – zwiększenie stopnia neutropenii z 0-2 do 3-4 – grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowych terapii łącznie.....	98
Tabela 65. Bezpieczeństwo terapii – zwiększenie stopnia neutropenii z 0-2 do 3-4 – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.....	99
Tabela 66. Bezpieczeństwo terapii – zwiększenie stopnia trombocytopenii z 0-2 do 3-4 – grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowych terapii łącznie.....	99

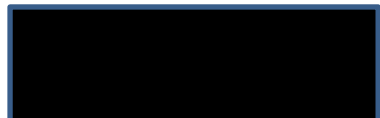


Tabela 67. Bezpieczeństwo terapii – zwiększenie stopnia trombocytopenii z 0-2 do 3-4 – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.....	100
Tabela 68. Bezpieczeństwo terapii – zwiększenie stopnia anemii z 0-2 do 3-4 – grupa azacytydyny w porównaniu do grupy standardowych terapii łącznie.....	100
Tabela 69. Bezpieczeństwo terapii – zwiększenie stopnia anemii z 0-2 do 3-4 – azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.....	100
Tabela 70. Bezpieczeństwo terapii – infekcje – azacytydyna w porównaniu do standardowej terapii, najlepszego leczenia podtrzymującego, chemioterapii w niskich dawkach i chemioterapii w standardowych dawkach.	101
Tabela 71. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 17.01.2013.....	106
Tabela 72. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 17.01.2013.....	107
Tabela 73. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 17.01.2013.....	108
Tabela 74. Działania niepożądane związane z leczeniem azacytydyną.	123

Spis rycin

Rycina 1. Selekcja prac włączonych do opracowania.	74
Rycina 2. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.	79



Piśmiennictwo

- ¹ Edlin R, Connock M, Round J, Tubeuf S, Fry-Smith A, Greenheld W, Hyde C. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. A Single Technology Appraisal. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration.2009.
- ² Kasper, Dennis L; Braunwald, Eugene; Fauci, Anthony; et al. (2005). Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed.. New York: McGraw-Hill. pp. 625.
- ³ Dwilewicz-Rrojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne [w:] Szczeklik A (red). Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2012.
- ⁴ Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, Raport Nr: AOTM-OT-0390, marzec 2011; http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-23-2011-azacytydyna/OT_0390_Vidaza_MDS.pdf
- ⁵ Bennett JM. Zespół mieloplastyczny. Podręcznik dla pacjenta. MDS foundation 2009.
- ⁶ Benett J. M, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Brit J Haematol 1982; 51: 189-99.
- ⁷ Greenberg P, Cox C, Le Beau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997; 89: 2079-88.
- ⁸ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myelodysplastic syndromes. Version 2.2013
- ⁹ Jędrzejczak WW, Kuliczkowski K, Podolak-Dawidziak M, Urbaniak-Kujda D. Zespoły mielodysplastyczne. Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2009 r.
- ¹⁰ Hellmann A, Prejzner W, Frydecka I, Mital A. Nowotwory mieloproliferacyjne [w:] Szczeklik A (red). Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2012.
- ¹¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Myelogenous Leukemia. Version 2.2013
- ¹² Jędrzejczak WW. Nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne. Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2009 r.
- ¹³ Hołowiecki J. Białaczki ostre [w:] Szczeklik A (red). Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2012.
- ¹⁴ Hołowiecki J. Ostre białaczki szpikowe [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r.

- ¹⁵ Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Intern Med* 103: 620-625, 1985.
- ¹⁶ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2013
- ¹⁷ Fey MF, Dreyling M. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v158-v161, 2010.
- ¹⁸ Charakterystyka Środka Farmaceutycznego. Vidaza® (Azacitidine). Dokument dostępny na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000978/WC500050239.pdf
- ¹⁹ Podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-431-4/2012 z 18 lutego 2013 roku.
- ²⁰ Charakterystyka Środka Farmaceutycznego. Cytarabina. Dokument dostępny na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000317/WC500035649.pdf
- ²¹ http://www.pfizer.com.pl/pacjent/drug_pdf/219
- ²² http://www.szpiczak.bialystok.pl/Etoposid_ratiopharm_konc.pdf
- ²³ <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00694>
- ²⁴ Baza leków Medycyny Praktycznej - http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=571
- ²⁵ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.