



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku VIDAZA (azacytydyna)
we wskazaniu:

Ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4352.2.2017

Data ukończenia: 27.10.2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Celgene Europe Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Celgene Europe Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Celgene Europe Limited

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AML	ostra białaczka szp kowa (acute myeloid leukaemia)
AML-MRC	ostra białaczka szp kowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (acute myeloid leukemia with myelodysplasia related changes)
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCSH	British Committee for Standards in Haematology Guidelines
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CCO	Cancer Care Ontario
CCR	terapia standardowa (conventional care regimen)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CMML	przewlekłą białaczką mielomonocytową (chronic myelomonocytic leukaemia)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (event-free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ELN	European LeukemiaNet
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (health-related quality of life)
HSCT	przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (haematopoietic stem cell transplantation)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IC	intensywna chemioterapia (intensive chemotherapy)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IPSS	Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (International Prognostic Scoring System)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDAC	niskie dawki cytarabiny (low dose cytarabine)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MDS	zespołami mielodysplastycznymi (myelodysplastic syndromes)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo

PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PUO (PTOK)	Polska Unia Onkologiczna (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAEs	zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (treatment-emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	10
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	11
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	12
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	15
3.5. Refundowane technologie medyczne	16
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	24
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	32
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	32

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	33
4.3.	Komentarz Agencji	35
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	37
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	43
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	47
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	50
5.4.	Komentarz Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	56
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	57
6.4.	Komentarz Agencji	57
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	58
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	60
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	61
10.	Kluczowe informacje i wnioski	62
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	65
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	66
13.	Źródła.....	67
14.	Załączniki.....	68

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.08.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.877.2017.3.DJ

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Vidaza 25 mg/ml (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań; biały liofilizowany proszek, 1 fiol. a 100mg, EAN 5909990682706;
 - Wnioskowane wskazanie:
Ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO;
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Celgene Europe Ltd, 1 Longwalk Road Stockley Park Uxbridge UB11 1DB Wielka Brytania

Wnioskodawca

Celgene Europe Limited, ul. Królowej Marysieńki 74, 02-954 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.08.2017, znak PLR.4600.877.2017.3.DJ (data wpływu do AOTMiT 18.08.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Vidaza 25 mg/ml (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań; biały liofilizowany proszek, 1 fiol. a 100mg, EAN 5909990682706;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 08.09.2017, znak OT.4352.2.2017.TI.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.10.2017 pismem z dnia 29.09.2017.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Vidaza® (azacytydyna) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki mielomonocytovej. ██████████, Warszawa, lipiec 2017
- Analiza efektywności klinicznej. Vidaza® (azacytydyna) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki mielomonocytovej. ██████████, Warszawa, lipiec 2017
- Analiza ekonomiczna. Vidaza® (azacytydyna) w leczeniu ze-społów mielodysplastycznych, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki mielomonocytovej. ██████████, Warszawa, lipiec 2017
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Vidaza® (azacytydyna) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki mielomonocytovej, ██████████, Warszawa, lipiec 2017
- Analiza racjonalizacyjna. Vidaza® (azacytydyna) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki mielomonocytovej. ██████████, Warszawa, lipiec 2017
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Vidaza zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Celgene przekazanym dnia 02.10.2017.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Vidaza 25 mg/ml (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań; biały liofilizowany proszek, 1 fiol. a 100mg, EAN 5909990682706;
Kod ATC	L01BC07 (Lek przeciwnowotworowy, analogi pirymidyn)
Substancja czynna	Azacytydyna
Wnioskowane wskazanie	Ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa dla pierwszego cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów, bez względu na początkowe hematologiczne wartości laboratoryjne, to 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). Zalecane jest leczenie pacjentów przez co najmniej 6 cykli. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak pacjent odnosi z niego korzyści, lub do progresji choroby
Droga podania	Przygotowany produkt Vidaza należy wstrzykiwać podskórnie w ramię, udo lub brzuch
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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, włączenia 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.

Źródło: ChPL Vidaza (data dostępu 04.10.2017)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (na podstawie danych EMA)

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	W dniu 17 grudnia 2008 r. Komisja Europejska przyznała firmie Celgene Europe Ltd. pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Vidaza® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej (nr pozwolenia EU/1/08/488/001). Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 listopada 2013
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Vidaza jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT), z: <ul style="list-style-type: none"> • 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), • AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO.
Status leku sierociego	Committee for Orphan Medicinal Products przy EMA uznał azacytydynę za „lek sierocy” w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> MDS - w dniu 6 lutego 2002 r. (EU/3/01/084), AML - w dniu 29 listopada 2007 r. (EU/3/07/509).
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Vidaza (data dostępu 04.10.2017)

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Vidaza obejmują finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej: „1118.0, Leki przeciwnowotworowe – antymetabolity – analogi pirymidyny – azacytydyna” (grupa, w której lek jest obecnie refundowany, patrz rozdział „3.5.Refundowane technologie medyczne”).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji, a zaproponowane instrumenty podziału ryzyka są możliwe do wprowadzenia w warunkach polskich.

Tabela 5. Subpopulacja, która zdaniem eksperta klinicznego, może najbardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii

Ekspert	Subpopulacja
Prof. Krzysztof Lewandowski	dorośli chorzy z AML z liczbą blastów w szpiku >30% zgodnie z klasyfikacją WHO o niekorzystnym ryzyku cytogenetycznym niekwalifikujący się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Ostre białaczki szpikowe (AML – ang. *acute myelogenous leukemia*) są heterogenną grupą nowotworów złośliwych układu białokrwinkowego. Charakteryzują się obecnością klonu transformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów różnicowania granulocytowo-monocytowego i erytoblastycznego oraz zaburzonym wytwarzaniem prawidłowych komórek krwi. W wyniku niekontrolowanej proliferacji klonalnej komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach.

Klasyfikacja

Kryterium rozpoznania AML jest stwierdzenie co najmniej 20% komórek blastycznych w szpiku lub krwi obwodowej. Wyjątkiem są białaczki z powtarzalnymi aberracjami cytogenetycznymi: t(8; 21), inv(16), t(16; 16) lub t(15; 17), w których stwierdzenie wymienionych aberracji jest wystarczające do rozpoznania, niezależnie od liczby blastów w szpiku i/lub krwi. Klasyfikacja AML według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku uwzględnia nie tylko cechy morfologiczne komórek białaczkowych, ale także ich charakterystykę genetyczną, immunofenotypową oraz wspólne dla poszczególnych podtypów cechy kliniczne.

Źródło: PTOK 2013

Epidemiologia

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób > 60. rż. oraz 25/100 000/rok u osób > 80. rż.). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok).

Źródło: PTOK 2013

Rokowanie

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące CR uzyskuje się w 50–80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna.

Źródło: PTOK 2013

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów w wieku ≥ 18 r.ż. i ≥ 65 r.ż. (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem określonym jako główne lub współistniejące wg ICD - 10: C92.0 *Ostra białaczka szpikowa* w latach 2012 - 2017 (z rozbiciem na lata), zgodną z danymi przekazanymi przez NFZ pismem z dnia 27.09.2017 r. (znak: DGL.036.66.2017 2017.53859.MB).

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ostro białaczka szpikowa (według danych NFZ)

Rok	Liczba wszystkich pacjentów z rozpoznaniem C92.0	
	Liczba pacjentów \geq 18 r.ż.	Liczba pacjentów \geq 65 r.ż.
2012	2491	904
2013	2739	981
2014	2909	1030
2015	3010	1130
2016	3020	1242
2017 (styczeń – lipiec)	2493	933

Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ostro białaczka szpikowa (według eksperta klinicznego)

Ekspert	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. Krzysztof Lewandowski	Ostro białaczka szpikowa (AML) z $>$ 30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych	Wszyscy chorzy średnia ilość 545/rok* Brak danych dotyczących osób niekwalifikujących się do przeszczepu	Ok. 310**	Trudna do oceny. Większość z chorych z AML niekwalifikujących się do transplantacji to chorzy powyżej 60-65 roku życia (ale nawet w tej grupie chorych wykonuje się transplantację po uprzednim uzyskaniu remisji hematologicznej)

*Dane za okres 2004 – 2010. Seferyńska I, Warzocha K. Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004 – 2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). Hematologia 2014; 5:162-172

**dane za okres 2004-2010 dotyczące chorych $>$ 60 roku życia, ocena wg danych z ryciny 8. Seferyńska I, Warzocha K. Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004 – 2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). Hematologia 2014; 5:162-172

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>
- Guidelines International Network (GIN), <http://www.g-i-n.net/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), www.asco.org
- European Society for Medical Oncology (ESMO), www.esmo.org
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), www.ptok.pl
- Alberta Health Services (AHS), www.albertahealthservices.ca
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), www.sign.ac.uk
- National Guideline Clearinghouse (NGC), www.guideline.gov
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), www.nhmrc.gov.au
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), www.kce.fgov.be

strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 09-10 października 2017 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *AML, acute myeloid leukemia, acute myelogenous leukemia*. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla AML

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2017 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Chorzy poniżej 60 roku życia:</u> Indukcja leczenia: udział w badaniu klinicznym [preferowane] lub cytarabina (standardowa dawka) + idarubicyna [kategoria 1], cytarabina (standardowa dawka) + daunorubicyna + kladrybina [kategoria 2A], cytarabina (wysokie dawki) + daunorubicyna [kategoria 1 dla grup 45 rż. <, kategoria 2B dla pozostałych grup wiekowych], fludarabina + idarubicyna [kategoria 2B]. All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.</p> <p><u>Chorzy w wieku ≥ 60 lat:</u> Indukcja leczenia: udział w badaniu klinicznym lub cytarabina (standardowa dawka) + idarubicyna/daunorubicyna/mitoksantron lub klofarabina + cytarabina (standardowa dawka) [kategoria 3] lub nisko dawkowa chemioterapia (5-azacytydyna lub decytabina) - pacjenci kwalifikujące się do intensywnego leczenia; udział w badaniach klinicznych lub BSC (hydroksymocznik, transfuzje) lub nisko dawkowa chemioterapia (5-azacytydyna, decytabina lub cytarabina w niskich dawkach) [preferowane] - pacjenci niekwalifikujący się do intensywnego leczenia. All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.</p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania azacytydyny u pacjentów z AML >30%, aczkolwiek rekomendacja zwraca uwagę że w badaniu Fenaux et al 2009 jedynie 113 pacjentów (32%) spełniało kryteria AML (zgodnie z klasyfikacją WHO 2008) posiadając 20%-30% blastów w szpiku</u></p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury i konsensusu eksperckiego</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> 1 (zalecenie opiera się na dowodach najwyższej jakości; jednomyślny konsensus NCCS, w którym stwierdzono, że interwencja jest właściwa), 2A (zalecenie opiera się na niższym poziomie dowodów; jednomyślny konsensus NCCN, w którym stwierdzono, że interwencja jest właściwa), 2B (zalecenie opiera się na niższym poziomie dowodów, konsensus NCCN, w którym stwierdzono, że interwencja jest właściwa), 3 (zalecenie opiera się na jakichkolwiek dowodach, istnieje znaczna rozbieżność czy interwencja jest właściwa).</p>
<p>ELN 2017 (Europa)</p>	<p><u>Pacjenci kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii</u> Indukcja: Antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna, mitoksantron) + cytarabina według schematu 7+3</p> <p><u>Pacjenci nie kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii</u> Azacytydyna, decytabina, niskie dawki cytarabiny – niezarekomendowane u pacjentów z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym; BSC włącznie z hydroksymocznikiem – dla pacjentów którzy nie tolerują terapii przeciw białaczkowej albo którzy nie decydują się na taką terapię; Azacytydyna może być szczególnie korzystna w AML u pacjentów z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym. W uwagach zaznaczono, że produkt Vidaza stosowany u pacjentów z AML >30% blastów nie posiada rekomendacji FDA. Uwagi: nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>
<p>Kanada 2017</p>	<p><u>Starsi pacjenci nie kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii</u> Wyniki badania cytogenetycznego będą decydujące przy wyborze terapii. Pacjenci z AML 20-30% blastów w szpiku: azacytydyna powinna być standardowym postępowaniem. Pacjenci z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym: azacytydyna jako preferowane leczenie. W badaniu AZA-AML-001 u pacjentów z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w OS na korzyść AZA vs CCR (6,4 mc. vs 3,2 mc.) Pacjenci z niskim i pośrednim ryzykiem cytogenetycznym: LDAC, azacytydyna, decytabina. LDAC, azacytydyna, decytabina powinny być stosowane do czasu wystąpienia progresji. Uwagi: nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>
<p>Alberta 2017 (Kanada)</p>	<p><u>U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu</u> opcją leczenia jest cytarabina w małych dawkach lub azacytydyna w zależności od stanu sprawności i poziomu ryzyka. Należy rozważyć włącznie do badań klinicznych. Azacytydyna jest rekomendowana u pacjentów z 20%-30% blastów z dysplazją i dla pacjentów z niekorzystnymi czynnikami ryzyka cytogenetycznego w oparciu o wyniki badania AZA-001 (Fenaux 2010). Dla pacjentów powyżej 30% blastów w szpiku o pośrednim ryzyku cytogenetycznym LDAC i azacytydyna charakteryzują się podobnym przeżyciem. (rekomendacja w oparciu o wyniki badania AZA-AML-001). Przewagą LDAC jest niska cena i możliwość podania leku w domu. Uwagi: nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>
<p>CCO 2016 (Kanada)</p>	<p><u>Leczenie indukcyjne pacjentów z wcześniej nieleczoną AML:</u> Cytarabina + antracyklina (idarubicyna, daunorubicyna, mitoksantron) lub antracenedion; Rekomendowane jest dodanie ozogamicyny/gemtuzumabu do schematów cytarabina + antracyklina; <u>W odpowiedziach na uwagi recenzentów</u> W odpowiedzi na prośbę skomentowania roli azacytydyny w leczeniu AML w kontekście wyników badania AZA-AML-001, autorzy rekomendacji stwierdzili:</p>

	<p>Wyniki badania AZA-AML-01 zostały opisane w tabeli „4-12 Induction, agents not in other tables”. W konkluzjach do ww. badania stwierdzono, że terapia o niskiej intensywności azacytydyną może przynieść korzyść starszym pacjentom, którzy kwalifikując się do intensywnej indukcji, zrezygnowali z niej.</p> <p>Liczba pacjentów w badaniu porównującym standardową indukcję vs azacytydyna, była niewystarczająca by określić czy terapie były równie efektywne. Większość ośrodków nie rekrutowała pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Inne badania oceniające dodanie azacytydyny do standardowej terapii nie odnotowały dodatkowej korzyści. Chociaż AZA może być alternatywą dla osób niezdolnych/niechcących przyjmować standardową intensywną terapię, to dowody naukowe są niewystarczające, by rekomendować jej zastosowanie inaczej.</p> <p>Uwagi: nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>
WHO 2014	<p><u>Pacjenci < 60. r.ż. lub starsi w dobrym stanie ogólnym:</u> indukcja: cytarabina i daunorubicyna; terapia konsolidacyjna: cytarabina.</p> <p>W przypadku bardzo słabych pacjentów zaleca się niskie dawki cytarabiny, 5-azacytydyny lub cytoredukcję hydroksymocznikiem i BSC.</p> <p>Uwagi: nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania azacytydyny u pacjentów z AML>30%</u></p>
ESMO 2013 (Europa)	<p>Intensywna terapia: chemioterapia indukcyjna – antracyklina + Ara-C [I, A]. Nieintensywna terapia: BSC, terapia paliatywna: niskie dawki chemioterapii cytarabiny lub azacytydyny lub decytabina [II, B]</p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania azacytydyny u pacjentów z AML>30%</u></p> <p><u>Poziom dowodów:</u> I (tzn. co najmniej 1 duże RCT o dobrej jakości metodologicznej, czyli z niskim ryzykiem błędu lub metaanaliza prawidłowo przeprowadzonych RCT bez heterogeniczności); II 1 małe RCT albo duże randomizowane badanie z możliwością błędu (niskiej poprawności metodologicznej) albo meta-analiza z powyższych badań albo badań z wykazaną heterogenicznością;</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u> A (silne dowody o skuteczności z istotną kliniczną korzyścią – silna rekomendacja). C (brak wystarczających dowodów na skuteczności). B (silne lub umiarkowane dowody o skuteczności ale o ograniczonych korzyściach klinicznych, ogólnie rekomendowane)</p>
PUO (PTOK) 2013 (Polska)	<p><u>Leczenie AML u chorych poniżej 60. roku życia</u></p> <p>Podstawą chemioterapii indukującej jest antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny (Ara-C) stosowanym przez 7 dni. Leczenie to (tzw. terapia „3 + 7”) pozwala na uzyskanie całkowitej remisji u około 60–80%.</p> <p>Indukcja: DA: Daunorubicyna, Cytarabina (Ara-C); DAC: DNR, Ara-C, Kladrybina, Ara-C; IA: Idarubicyna, Ara-C;</p> <p><u>Leczenie AML u chorych powyżej 60. roku życia</u></p> <p>Wiek powyżej 60 lat jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych w AML. U starszych chorych stwierdza się gorszy stan ogólny, współistniejące choroby i gorzej rokujące anomalie cytogenetyczne oraz fenotyp komórek białaczkowych wskazujący na oporność wielolekową. Chorzy powyżej 60. roku życia powinni być w miarę możliwości leczeni w ramach badań klinicznych. Wybór leczenia pierwszej linii zależy od wieku, stanu ogólnego i ryzyka cytogenetyczno-molekularnego:</p> <p>1) <u>wiek 60-75 lat:</u> - PS 0-2: ryzyko niskie: leczenie indukujące lub LD-Ara-C lub badania kliniczne; ryzyko pośrednie I-II: badania kliniczne lub leczenie indukujące lub nisko dawkowana chemioterapia (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna); ryzyko wysokie: badania kliniczne lub nisko dawkowana chemioterapia (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna) lub leczenie indukujące; - PS >2: badania kliniczne lub nisko dawkowana chemioterapia (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna) lub BSC;</p> <p>2) <u>wiek > 75 lat:</u> - PS 0-2: badania kliniczne lub nisko dawkowana chemioterapia (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna) lub BSC; - PS >2: BSC lub nisko dawkowana chemioterapia (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna);</p> <p>Uwagi: nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p> <p><u>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania azacytydyny u pacjentów z AML>30%</u></p>
BCSH 2013 (Wielka Brytania)	<p><u>Pacjenci nie kwalifikujący się do przeszczepu allogenicznego:</u></p> <p>Azacytydyna jest rekomendowana jako pierwszoliniowa terapia u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych z AML z 20-30% blastów [Grade 1A]</p> <p>W przypadku starszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym, z brakiem negatywnego kariotypu, opcje azacytydyny versus intensywna chemioterapia powinny być dokładnie rozważone; standardowe schematy w przypadku nowo zdiagnozowanej AML powinny być zastosowane jako intensywna chemioterapia u kwalifikujących się pacjentów [Grade 2B]</p> <p>Dowody naukowe dotyczące skuteczności azacytydyny pochodzą z badania AZA 001 study (Fenaux et al, 2009).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych I stopnie rekomendacji zostały ustalone w oparciu o GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation);</u></p>

<http://www.gradeworkinggroup.org/index.html>

Wytyczne nie odnoszą się do stosowania azacytydyny u pacjentów z AML >30%

Zidentyfikowano 9 wytycznych praktyki klinicznej w AML [NCCN 2017, ELN 2017, Alberta 2017, Kanada 2017, CCO 2016, ESMO 2013, PUO 2013, WHO 2014, BCSH 2013.]. Odnalezione wytyczne wskazują, iż indukcja u pacjentów w dobrym stanie ogólnym powinna być przeprowadzona przy użyciu chemioterapii (cytarabina + antracykliny), natomiast w przypadku pacjentów starszych zaleca się niskie dawki chemioterapii (niskie dawki cytarabiny) decytabinę, azacytydynę lub najlepsze leczenie wspomagające.

Wytyczne ogłoszone przed publikacją wyników z badania AZA-AML-001 nie odnoszą się wprost do możliwości zastosowania azacytydyny w populacji pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu z AML >30% blastów.

Wytyczne kliniczne [ELN 2017, Kanada 2017] rekomendują zastosowanie azacytydyny w populacji pacjentów o niekorzystnym ryzyku cytogenetycznym. Natomiast rekomendacje kanadyjskie [Alberta 2017, CCO 2016] odnosząc się do wyników badania AZA-AML-001, wskazują na porównywalną skuteczność azacytydyny i LDAC.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, jednakże ze względu na zdeklarowanie konfliktu interesów jednego z ekspertów, wykorzystano jedną opinię.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych u pacjentów z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów w szpiku, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (według opinii eksperta klinicznego)

Ekspert	Prof. Dr hab. Krzysztof Lewandowski
Interwencja najtańsza	Małe dawki arabinozydu cytozyny – opcja dla chorych ze sprawnością >2 według skali ECOG (Dohner H, et al. Blood 2017:129:424-447) Środki alkilujące – opcja dla chorych w bardzo zaawansowanym wieku o niskiej skali ECOG (Burnett AK, et al. Cancer 2007; 109:1114-24)
Interwencja najskuteczniejsza	Intensywna chemioterapia (antracykliny + arabinozyd cytozyny) – opcja dla chorych ze sprawnością 0-2 według skali ECOG (Oh SB, et al. Ann Hematol 2017; Ziogas DC, et al. Clin Ther 2011; 33:254-279)
Własne stanowisko	Według przedstawionych do oceny dokumentów proponowana technologia medyczna będzie stosowana u chorych na ostrą białaczkę szpikową z >30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Należy założyć, że są to chorzy których tuż po ustaleniu rozpoznania dyskwalifikujemy z intensywnej chemioterapii. Zwykle są to pacjenci z licznymi chorobami współwystępującymi lub/ w złym stanie ogólnym. Należy jednak pamiętać, że u części chorych, początkowo zakwalifikowanych do intensywnej chemioterapii nie udaje się uzyskać remisji całkowitej. Zwykle jest to powodem ich dyskwalifikacji od następnego wykonania allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych. (...) W oparciu o dostępne dane literaturowe zastosowanie azacytydyny we wnioskowanym wskazaniu przynosi największą korzyść u pacjentów z ostrą białaczką szpikową o niekorzystnym ryzyku cytogenetycznym. Propozycja programu nie definiuje także charakteru ostrej białaczki szpikowej (de novo, wtórna do poprzedzającej choroby hematologicznej, po przebytej chemioterapii). Może to stwarzać problemy interpretacyjne. Z samego tytułu zaproponowanej do oceny technologii medycznej nie wynika czy lek ma być stosowany w 1 linii terapii czy także u chorych z opornością na leczenie indukcyjne remisję/ wznowienie choroby po poprzedniej terapii z powodu AML”.
Kluczowe przyczyny dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana	1. Wykazano wyższość zastosowania azacytydyny w zakresie średniego czasu przeżycia u chorych na ostrą białaczkę szpikową z >30% blastów w szpiku niekwalifikujących się do przeszczepu w porównaniu do osób leczonych małymi dawkami cytozyny lub najlepszą dostępną terapią ≥65 lat (Dohner H, et al. Blood 2014; 124 abstract 621, Dohner H, et al. Blood 2017:129:424-447). 2. Skuteczność azacytydyny w tej grupie chorych potwierdzono także w odniesieniu do rutynowej praktyki klinicznej (Pleyer L, et al. Int J Med. Sci 2017:18:415).
Kluczowe przyczyny dla których wnioskowana technologia nie powinna być finansowana	1. Dane literaturowe w większości dotyczą chorych w wieku >65 lat, a korzyść z zastosowania azacytydyny jest najbardziej wyraźna w podgrupie chorych o niekorzystnym ryzyku cytogenetycznym. 2. Azacytydyna jest rekomendowana w tym wskazaniu przez European Medicines Agency (EMA). Jak dotąd brak jest rekomendacji w tym wskazaniu ze strony US Food and Drug Administration (FDA) (Dohner H, et al. Blood 2017: 129: str. 434, tabela 8). 3. W jednej z ostatnich prac poświęconych temu zagadnieniu nie wykazano wyższości zastosowania leków hypometylujących (w tym azacytydyny) nad intensywną chemioterapią w grupie osób z AML powyżej 65 roku życia (Oh SB, et al. Ann Hematol 2017).

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (ICD10 - C92.0), są następujące substancje czynne:

bleomycin sulphate, busulfanum, carboplatinum, cisplatinum, cladribinum, cyklofosfamidum, cytarabinum, cytarabinum depocyte, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, hydroxycarbamidum, idarubicin, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, melphalum, mercaptopurinum, methotrexatum, mitoxantronum, pegaspargasum, tioguaninum, tretinoinum, vinblastinum, vincristinum w ramach załącznika C do obwieszczenia MZ – „leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.

W analizie wnioskodawca wskazał trzy technologie alternatywne:

1. Niskie dawki chemioterapii (LDC) – cytarabiny
2. Standardowa (intensywna) chemioterapia (IC):
w przypadku pacjentów wchodzących do modelu na etapie MDS+CMML+AML 20-30%: daunorubicyny (60% pacjentów), etopozytu + mitoksantronu (30% pacjentów), idarubicyny (10% pacjentów),
w przypadku pacjentów wchodzących do modelu na etapie AML>30%: daunorubicyny (66% pacjentów), daunorubicyny + kladrybiny (26% pacjentów), idarubicyny (8% pacjentów).
3. Najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28.08.2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 87) wszystkie wymienione powyżej substancje (z wyjątkiem daunorubicyny, która w Polsce dostępna jest na drodze importu docelowego), refundowane są w ramach katalogu C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) i wydawane pacjentom bezpłatnie.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane w ostrej białaczce szpikowej w ramach katalogu chemioterapii

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB/WLF [PLN]	WDŚ [PLN]
Cytarabinum; grupa limitowa - 1011.1, Cytarabinum; poziom odpłatności - bezpłatnie					
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990640188	8,42	8,84	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	5909990624935	168,48	176,9	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990181216	42,12	44,23	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990181223	84,24	88,45	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991028107	79,92	83,92	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991028091	39,96	41,96	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909991028084	8,42	8,84	0
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991028138	151,24	158,8	0
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	5909990314614	84,24	88,45	0
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	5909990154715	11,03	11,58	0
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	5909990314515	42,12	44,23	0
Idarubicini hydrochloridum; 1022.0, Idarubicinum; poziom odpłatności - bezpłatnie					
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990236213	766,8	805,14	0
Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990236114	410,4	430,92	0
Cladribinum; 1009.0, Cladribinum; poziom odpłatności - bezpłatnie					
Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990713417	493,34	518,01	0
Etoposidum; 1016.0, Etoposidum; poziom odpłatności - bezpłatnie					

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB/WLF [PLN]	WDŚ [PLN]
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990776115	20,52	21,55/ 17,01	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990776214	41,04	43,09/ 34,02	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	5909990776313	82,08	86,18/ 68,04	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	5909990776016	12,31	12,93/ 8,51	0
Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991070083	16,20	17,01	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991198121	11,88	12,47	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	5909991198138	28,08	29,48	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991233297	30,24	31,75	0
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991233303	60,48	63,50	0
Mitoxantronum; 1141.0, Mitoxantronum; poziom odpłatności - bezpłatnie					
Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991238872	259,20	272,16	0
Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991238896	129,60	136,08	0
Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909991238889	388,80	408,24	0
Mitoxantron-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991018269	405,00	425,25/ 272,16	0

Poniżej przedstawiono dane NFZ dotyczące refundacji preparatu Vidaza z rozpoznaniem ICD - 10: C92.0 Ostra białaczka szpikowa.

Tabela 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ostra białaczka szpikowa, którym zrefundowano produkt Vidaza

Rok realizacji	Liczba pacjentów	Wartość refundacji [PLN]
2013	7	85 514,44
2014	46	803 810,59
2015	98	2 065 361,70
2016	134	2 544 405,96

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>W analizie uwzględniono trzy technologie alternatywne:</p> <p>1. Niskie dawki chemioterapii (LDC) – cytarabina w dawkach nieprzekraczających 2 x 20 mg na dobę.</p> <p>2. Standardowa (intensywna) chemioterapia (IC):</p> <p>w przypadku pacjentów wchodzących do modelu na etapie MDS+CMML+AML 20-30%: daunorubicyny (60% pacjentów), etopozytu + mitoksantronu (30% pacjentów), idarubicyny (10% pacjentów),</p> <p>w przypadku pacjentów wchodzących do modelu na etapie AML>30%: daunorubicyny (66% pacjentów), daunorubicyny + kładrybiny (26% pacjentów), idarubicyny (8% pacjentów).</p> <p>3. Najlepsze leczenie wspomagające (BSC).</p>	<p>Schematy leczenia stosowane w warunkach polskich zdefiniowano w oparciu o wytyczne kliniczne PUO 2013 oraz opinie ekspertów klinicznych ([REDACTED]).</p> <p>Wszystkie wymienione substancje (z wyjątkiem daunorubicyny, która w Polsce dostępna jest na drodze importu docelowego), refundowane są w ramach katalogu C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) i wydawane pacjentom bezpłatnie.</p> <p>W zakresie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), w modelu uwzględniono m.in. przetoczenia preparatów krwipochodnych oraz farmakoterapię.</p>	<p>Wybór komparatora dla populacji docelowej jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...) i Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016)</p> <p>Wybór wnioskodawcy potwierdzony jest przez wytyczne praktyki klinicznej. Wskazane przez wnioskodawcę technologie alternatywne są finansowane ze środków publicznych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.</p> <p>Ekspert kliniczny potwierdził, że wybrane schematy są stosowane w warunkach polskich</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania azacytydyny (preparatu Vidaza) w leczenie zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki mielomonocytovej i ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli pacjenci (≥ 18 r.ż.) niekwalifikujący się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) z:</p> <ul style="list-style-type: none"> zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym, lub przewlekłą białaczką mielomonocytovej (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 WHO, lub ostrą białaczką szpikową z $> 30\%$ blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO. 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku; pacjenci z MDS o niskim i pośrednim-1 ryzyku; pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu komórek macierzystych; badania na zdrowych ochotnikach. 	Kryteria włączenia są zbyt szerokie, obejmują wszystkie wskazania zarejestrowane dla leku Vidaza (azacytydyny). Natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy wyłącznie pacjentów z ostrą białaczką szpikową z $>30\%$ blastów w szpiku.
Interwencja	Azacytydyna (Vidaza), schemat dawkowania zgodny z ChPL: 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).	Azacytydyna podawana w innej dawce niż zarejestrowana.	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> intensywna chemioterapia; chemioterapia niskimi dawkami; najlepsze leczenie wspomagające. 	<ul style="list-style-type: none"> technologie nierefundowane w Polsce; technologie, które nie stanowią standardowego postępowania w analizowanym wskazaniu; leki w dawkach innych niż zarejestrowane. 	Brak uwag.
Punkty końcowe	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite; przeżycie bez progresji choroby; odpowiedź na leczenie (pełna i częściowa); jakość życia. <p>W zakresie bezpieczeństwa leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> działania niepożądane. 	-	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania dwuramienne z grupą kontrolną; • badania jednoramienne – w celu poszerzenia analizy bezpieczeństwa; • opracowania wtórne dotyczące zastosowania azacytydyny w leczeniu pacjentów z MDS, CMML lub AML, które zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE, Cochrane). 	<ul style="list-style-type: none"> • opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania; • badania pogładowe; • badania retrospektywne; • abstrakty konferencyjne badan, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu; • abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie wnoszą żadnych nowych informacji w stosunku do danych przedstawionych w pełnotekstowym opracowaniu badania; • analizy <i>post hoc</i>; • badania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii); • badania wtórne dotyczące innej populacji niż populacja wskazana we wniosku. 	
Inne kryteria	Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim.	-	Brak uwag.

Komentarz Agencji:

Zarówno cel analizy klinicznej jak i zdefiniowana populacja są zbyt szerokie dla analizowanego wskazania. Wnioskodawca założył ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego leku w zakresie wszystkich zarejestrowanych wskazań. Vidaza jest obecnie finansowana w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów, niekwalifikujących się do HSCT z: zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym, przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej oraz z ostrą białaczką szpikową (AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO. W związku z powyższym należałoby ograniczyć cel analizy oraz kryteria włączenia populacji do wnioskowanego wskazania, tj. ostrej białaczki szpikowej z >30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO. Poza tym, należy zwrócić uwagę, iż wnioskowane wskazanie jest szersze od zarejestrowanego. Wskazanie zgodne z ChPL obejmuje dorosłych pacjentów z AML z >30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO, niekwalifikujących się do HSCT. We wniosku refundacyjnym nie ma wzmianki na temat braku kwalifikacji do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed (Medline), EMBASE, The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 21.02.2017.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie analizowanej interwencji. W opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzić może jedynie zbyt szerokie wyszukiwanie dotyczące problemu zdrowotnego (wykorzystano hasła dotyczące np. przewlekłej białaczki mielomonocytowej, która nie jest wskazaniem ocenianym w niniejszej analizie).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Embase oraz Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianego leku (azacytydyna/Vidaza) oraz analizowanego wskazania (ostra białaczka szpikowa). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 19.09.2017.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym 1 badanie obejmujące pacjentów z MDS, CMML i AML z liczbą blastów 20-30% i porównujące azacytydynę z terapią standardową (AZA-001) i 1 badanie obejmujące pacjentów z AML z obecnością >30% blastów w szpiku, porównujące azacytydynę z postępowaniem standardowym (AZA-AML-001).

AZA-AML-001- randomizowane badanie III fazy, przeprowadzone w międzynarodowych ośrodkach. Ocenianą interwencją azacytydynę (AZA) porównywano z trzema konwencjonalnymi schematami (CCR): najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), niskimi dawkami ara-c (LDAC) oraz z chemioterapią indukującą (IC). Początkowo pacjenci włączeni do badania na podstawie stanu zdrowia przydzieleni zostali do poszczególnych schematów standardowych BSC lub LDAC lub IC (preselekcjonowano ich do poszczególnych grup terapeutycznych). Następnie w obrębie tych grup przeprowadzono randomizację i przydzielono chorych do leczenia standardowego lub AZA. Randomizacja była stratyfikowana według preselekcjonowanej grupy spośród konwencjonalnych schematów (IC, LDC, BSC), stanu zdrowia wg ECOG PS (0-1 lub 2) oraz ryzyka cytogenetycznego (umiarkowane lub wysokie). Do badania włączano pacjentów od 65 r.ż. z nowo rozpoznaną, histologicznie potwierdzoną de novo lub wtórną AML z >30% blastów w szpiku, którzy nie byli zakwalifikowani do HSCT o pośrednim lub wysokim ryzyku cytogenetycznym.

Komentarz Agencji:

Włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badanie AZA-001 obejmowało pacjentów z MDS, CMML i AML z 20-30% blastów. W trakcie trwania badania w 2008 r. została wprowadzona nowa klasyfikacja rozpoznawania nowotworów mieloproliferacyjnych i mielodysplastycznych. W konsekwencji AML zaczęto rozpoznawać, gdy odsetek blastów wynosił od 20% (we wcześniejszym kryterium poziom blastozy w AML wynosił 30%). W związku z powyższym część pacjentów zaklasyfikowanych do badania jako chorzy na MDS wg klasyfikacji FAB po zmianie klasyfikacji spełniała kryteria rozpoznawania AML. Analitycy Agencji zdecydowali się wyłączyć z niniejszego opracowania wyniki badania AZA-001. Zgodnie z autorami publikacji odsetek pacjentów z AML wg klasyfikacji FAB (czyli z >30% blastów) wynosił 1% zarówno w ramieniu azacytydyny jak i CCR. W związku z czym nie ma możliwości wnioskowania na temat skuteczności azacytydyny w analizowanej populacji pacjentów. Ponadto, w raporcie NICE oceniającym azacytydynę we wnioskowanym wskazaniu także analizowano tylko badanie AZA-AML-001. Wyniki badania AZA-001 znajdują się w rozdz. 4.1. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>AZA-AML-001</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Celgene Corporation</p>	<p>Randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie III fazy.</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 98 (18 krajów).</p> <p><u>Randomizacja:</u> centralna, stratyfikowana randomizacja metodą permutowanych bloków z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych, 1:1</p> <p><u>Zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>non-inferiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24,4 mies. (mediana okresu <i>follow up</i>)</p> <p><u>Interwencja:</u> Azacytydyna 75 mg/m² na dobę podawane podskórnie przez 7 kolejnych dni 28-dniowego cyklu terapeutycznego przez co najmniej 6 cykli.</p> <p>Grupa A: Azacytydyna Grupa B: Terapia standardowa (CCR[^])</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci \geq 65 lat z nowo zdiagnozowaną, histologicznie potwierdzoną de novo lub wtórną AML z > 30% blastów, którzy nie byli zakwalifikowani do HSCT; pośrednie lub wysokie ryzyko cytogenetyczne (wg kryteriów NCCN 2009); stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group ECOG \leq 2; liczba białych krwinek \leq $15 \times 10^9/L$. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ostra białaczka promielocytowa t(15;17)(q22;q12); AML z inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22), t(8;21)(q22;q22), lub t(9;22)(q34;q11.2); AML wskutek wcześniejszych zaburzeń hematologicznych innych niż MDS (np. nowotwory 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1-roczone przeżycie oraz przeżycie całkowite w podgrupach pacjentów zdefiniowanych na podstawie cech demograficznych i charakterystyki choroby; odpowiedź hematologiczna (m.in. całkowita remisja, częściowa remisja); stabilna choroba; przeżycie wolne od zdarzeń; przeżycie wolne od nawrotów; jakość życia związana ze zdrowiem; zdarzenia niepożądane występujące w czasie

	<ul style="list-style-type: none"> • BSC* -przetoczenia produktów krwi i antybiotyki, z czynnikiem stymulującym kolonie granulocytów na zakażenia neutropeniczne; • LDAC** (niskie dawki ara-c*) podawana podskórną 20 mg dwa razy na dobę przez 10 dni 28-dniowego cyklu przez co najmniej 4 cykle); • IC*** - cytarabina 100-200 mg/m² na dobę w ciągłym wlewie dożylnym przez 7 dni, plus 3 dni daunorubicyny 45-60 mg/m² na dobę lub idarubicyny 9-12 mg/m² na dobę. 	<ul style="list-style-type: none"> mieloproliferacyjne); • inne nowotwory złośliwe; • niekontrolowana infekcja ogólnoustrojowa; • wcześniejsze przyjmowanie decytabiny, azacytydyny lub cytarabiny; • wcześniejsze leczenie AML (z wyjątkiem hydroksymocznika, który był dopuszczalny do 2 tygodni przed pobraniem próbki hematologicznej do badania wstępnego); • przyjmowanie jakiegokolwiek leku eksperymentalnego w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem terapii w ramach badania. <p>Liczba pacjentów n=488 Grupa A: n=241 Grupa B: n= 247</p> <ul style="list-style-type: none"> • BSC n=45 • LDAC n=158 • IC n=44 	leczenia.
--	--	---	-----------

[^]CCR – terapia standardowa (ang. *conventional care regimen*) * BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*);
**LDAC – niskie dawki arabinozydu cytozyny(ang. *low dose ara-c*); ** IC – standardowa chemioterapia indukująca (ang. *standard induction chemotherapy*)

Tabela 15. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania AZA-AML-001

Badanie AZA-AML-001	Azacytydyna	CCR łącznie
Wiek, lata [mediana (zakres)] ≥ 75. r.ż., [n (%)]	75 (64-91) 138 (57,3)	75 (65-89) 127 (51,4)
Blasty w szpiku [mediana (zakres)] >50%	70 (2-100) 173 (71,8)	72 (2-100) 193 (78,1)
ECOG PS [n (%)] 0-1 2	186 (77,2) 55 (22,8)	189 (76,8) 58 (23,2)
Grupa ryzyka cytogenetycznego [n (%)] Umiarkowane Umiarkowane, cytogenetycznie normalny, Duże	155 (64,3) 113 (46,9) 85 (35,3)	160 (64,5) 105 (42,5) 85 (34,4)

Pacjenci włączani do badania nie mogli wcześniej otrzymywać decytabiny, azacytydyny lub cytarabiny.

Pacjenci włączani do badania nie mogli być wcześniej leczeni z powodu AML (z wyjątkiem hydroksymocznika, który był dopuszczalny do 2 tygodni przed pobraniem próbki hematologicznej do badania wstępnego).

Pacjenci włączani do badania nie mogli wcześniej przyjmować jakiegokolwiek leku eksperymentalnego w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem terapii w ramach badania.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie 4-8 AKL wnioskodawcy (str. 105-117). Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4 oraz Aneksie 4-8 AKL wnioskodawcy.

Tabela 16. Definicje punktów końcowych z badania AZA-AML-001

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie całkowite, OS	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
1-roczone przeżycie/OS w podgrupach pacjentów zdefiniowanych na podstawie wyjściowych danych demograficznych i charakterystyki choroby	<ul style="list-style-type: none"> • wiek (<75. roku życia vs ≥75. roku życia), • płeć (mężczyzna vs kobieta), • rasa (biała vs azjatycka), • region geograficzny (Ameryka Północna i Australia/Europa Zachodnia i Izrael/Europa Wschodnia/Azja), • ECOG PS (0-1 vs 2), • wyjściowe ryzyko cytogenetyczne (umiarkowane vs wysokie), • klasyfikacja AML wg World Health Organization (AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi vs AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją [AML-MRC] vs AML z nowotworem szp ku związanym z leczeniem vs AML niesklasyfikowana),

	<ul style="list-style-type: none"> • liczba białych krwinek (<5 x 10⁹/L vs >5 x 10⁹/L), • liczba blastów w szpiku kostnym (≤50% vs >50%), • wcześniejsze MDS w wywiadzie
Odpowiedź hematologiczna	Definiowana na podstawie kryteriów International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia.
Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i> , EFS)	Zdarzenia obejmują: niepowodzenie leczenia, progresję choroby, nawrót po CR lub CRi lub zgon.
Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i> , HRQoL):	<p>Mierzona przy użyciu kwestionariusza European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTCQLQ-C30).</p> <p>Minimalna istotna różnica została predefiniowana jako zmiana o 10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej.</p> <p>Ocena HRQoL była możliwa u pacjentów z oceną wyjściową (baseline) oraz co najmniej jedną późniejszą oceną. HRQoL oceniano do 9. cyklu ze względu na fakt, iż później liczebności grup były zbyt małe, aby można było przeprowadzić ocenę.</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana względem wartości wyjściowej w domenie <i>Zmęczenie</i> – pierwszorzędowy punkt końcowy pod względem oceny jakości życia • zmiana względem wartości wyjściowej w domenie <i>Funkcjonowanie fizyczne</i> • zmiana względem wartości wyjściowej w domenie <i>Globalny stan zdrowia</i> • zmiana względem wartości wyjściowej w domenie <i>Duszność</i>
Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> ; TEAEs).	<p>Analizie bezpieczeństwa podlegali wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i byli poddani przynajmniej 1 ocenie bezpieczeństwa.</p> <p>TEAE zdefiniowano jako nowo występujące lub pogarszające się zdarzenia niepożądane w czasie pomiędzy pierwszą dawką leków (lub randomizacją do samego BSC) a zakończeniem okresu obserwacji pod względem bezpieczeństwa (<i>follow-up</i>). Aby uwzględnić różnice pod względem czasu ekspozycji na poszczególne terapie, oceniano występowanie TEAE na 100 pacjento-lat (tj., 100 x [liczba pacjentów z danym TEAE/suma pacjento-lat ekspozycji na leczenie]).</p>

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
AZA-AML-001	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Wnioskodawca ocenił ryzyko błędu w domenie „zaślepienie badaczy i pacjentów” na „niskie” argumentując: „Ze względu na charakter badania i zastosowanych interwencji, niemożliwe było zaślepienie pacjentów w badaniu, jednak ze względu na obiektywny charakter ocenianych punktów końcowych (przeżycie ogólne, parametry laboratoryjne) nie powinno mieć to wpływu na wyniki badania”. Natomiast w raporcie NICE zaznaczono, że mimo iż zaprojektowanie badania jako próbę otwartą było nieuniknione, to zwiększa ryzyko błędu.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rodz. 7.2. str. 90 AKL wnioskodawcy):

- „Niewielka liczba danych – zidentyfikowano tylko dwa badanie, w których oceniano zastosowanie azacytydyny w populacji pacjentów z MDS/CMML/AML.
- W zidentyfikowanych badaniach azacytydynę porównywano ze standardowymi schematami terapeutycznymi analizowanymi łącznie. Przydział pacjentów do poszczególnych grup komparatorów jest determinowany ich stanem klinicznym i fakt, iż grupy są rozpatrywane łącznie, a nie każda osobno, tak jak funkcjonuje to w praktyce klinicznej, stanowi pewne ograniczenie analizy, szczególnie, że analiza tych podgrup wskazuje na potencjalne różnice w efektywności klinicznej.
- Włączenie do badania AZA-001 niewielkiego odsetka pacjentów z niskim i pośrednim-1 stopniem ryzyka według skali IPSS (odpowiednio 3 i 8% w grupie azacytydyny oraz w grupie standardowej terapii).
- Niewielka liczebność populacji pacjentów z przewlekłą białaczką mielomonocytową w badaniu AZA-001.

- Zastosowanie w badaniu AZA-001 analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat) tylko w przypadku analizy efektywności, a nie w przypadku analizy bezpieczeństwa.
- Małą liczbą pacjentów w analizowanych podgrupach leczenia standardowego, co ogranicza wnioskowanie, szczególnie w odniesieniu do standardowej chemioterapii.
- Brak zaślepienia badań klinicznych włączonych do przeglądu, niemniej jednak warto zwrócić uwagę, że w przypadku badania pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite, zastosowanie metody podwójnie ślepej próby nie jest konieczne do uzyskania wiarygodnych wyników.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak analizy statystycznej dla oceny jakości życia
- Według raportu NICE badanie AZA-AML-001 oceniono jako poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone, ale było niewystarczające by porównać AZA z każdym z konwencjonalnych schematów leczenia (mała liczebność grup BSC, LDAC, IC);
- W badaniu AZA-AML-001 uczestniczyli chorzy od 65 r.ż. – wnioskowane wskazanie dotyczy populacji osób dorosłych (czyli od 18 r.ż.).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Interpretacja wyników HRQoL w badaniu AZA-AML-001 może być obciążona błędem, ponieważ populacja, w której możliwa była ocena HRQoL była mniejsza niż populacja *intention-to-treat*. W związku z tym istnieje ryzyko, że poprawność randomizacji została utracona, jako że grupy kwalifikujące się do oceny miały coraz mniejszą liczebność, co może wprowadzić błąd systematyczny do wyników analizy. Jednocześnie należy podkreślić, że ocena jakości życia w stanie terminalnym zawsze będzie obciążona takim ograniczeniem.
- Brak oceny jakości życia pacjentów w badaniu AZA-001.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Według ERG Ponad 30% pacjentów po zakończeniu leczenia w badaniu AZA-AML-001 otrzymało kolejne aktywne leczenie, co może wpływać na zaburzenie wyników badania .

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

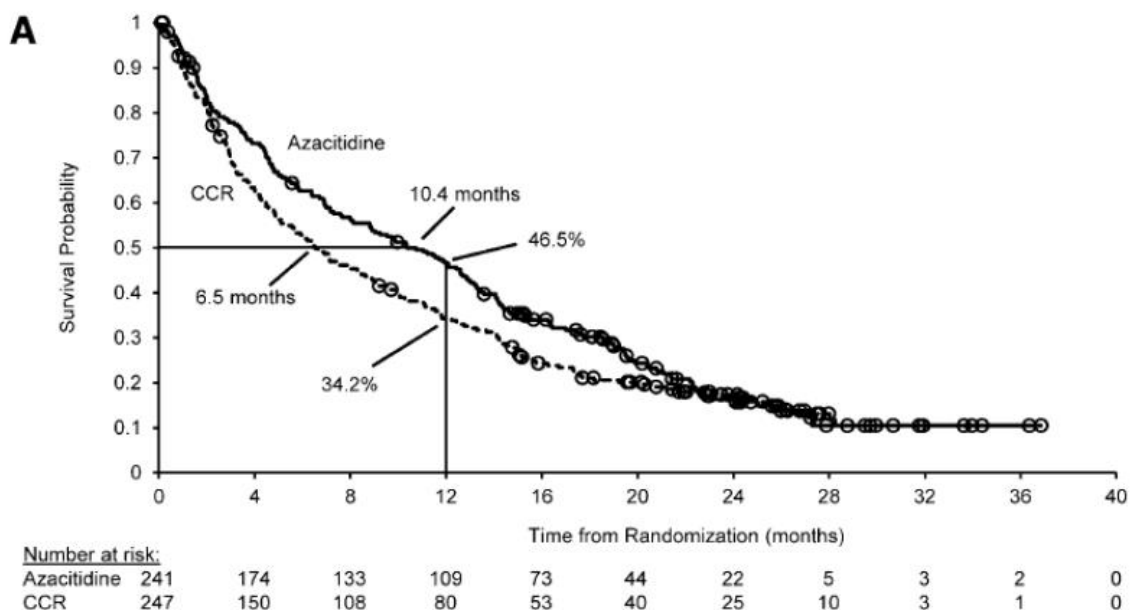
Skuteczność leczenia azacytydyną oceniano na podstawie badania AZA-AML-001.

Średni czas trwania obserwacji wynosił 24,4 miesiący. Mediana OS wynosiła 10,4 miesiący (95% CI: 8–12,7 mies.) dla ramienia azacytydyny oraz 6,5 miesiący (95% CI: 5–8,6 mies.) dla ramienia CCR. Jednakże analiza OS dla populacji ITT nie wykazała istotnej statystycznie wyższości AZA nad CCR. W analizie stratyfikowanej wg ECOG PS i ryzyka cytogenetycznego, HR wynosił 0,85 (95% CI: 0,69-1,03; log-rank P=0,1009).

Wskaźnik rocznego przeżycia w grupie azacytydyny i CCR wynosił odpowiednio 46,5% oraz 34,2% (różnica 12,3%; 95% CI: 3,5%-21,0%).

Przed zakończeniem badania odnotowano 349 zgonów, w tym 80,1% w grupie AZA (n=193) oraz 81,4% w ramieniu CCR (n=201).

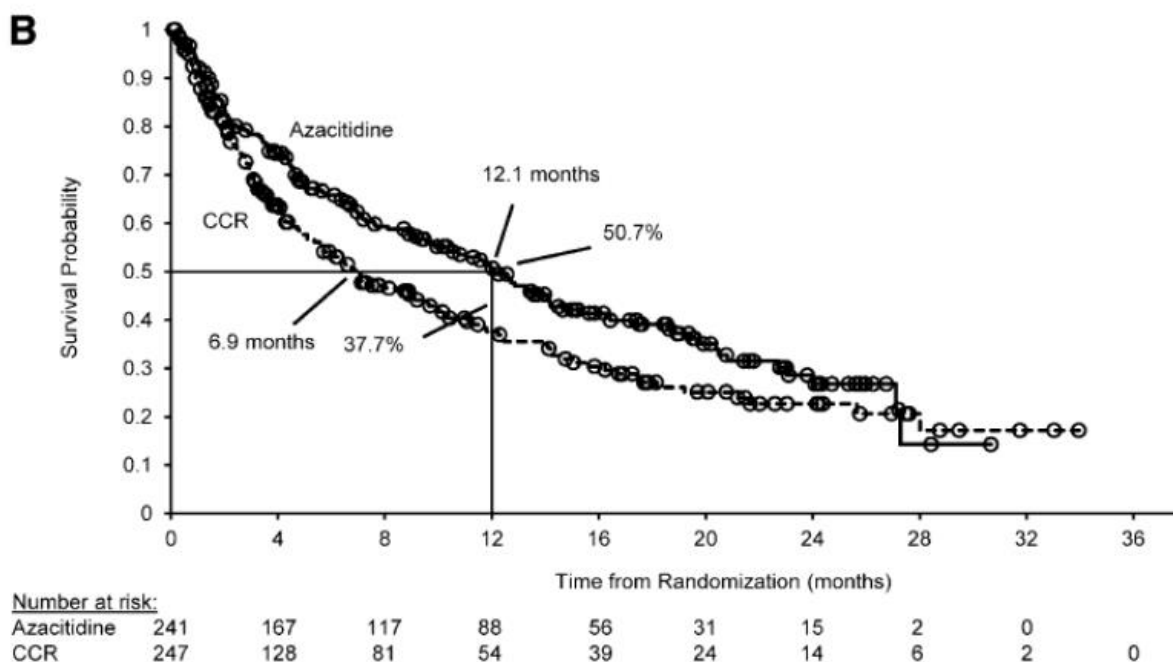
Rys. 1. Pierwotna analiza OS dla populacji ITT



W trakcie badania możliwa była zmiana leczenia u poszczególnych pacjentów. 69 pacjentów otrzymujących azacytydynę oraz 75 chorych leczonych CCR otrzymało kolejną terapię AML po zaprzestaniu leczenia w ramach randomizowanego badania. W związku z tym przeprowadzono i prospektywnie włączono do badania analizę wrażliwości, w której cenzurowano pacjentów, którzy otrzymywali kolejne terapie przeciwbiałaczkowe. W analizie wrażliwości mediana OS wynosiła 12,1 miesiący (95%CI: 9,2-14,2 mies.) w ramieniu azacytydyny oraz 6,9 mies. (95%CI: 5,1-9,6 mies.) w ramieniu CCR. Odsetki rocznego przeżycia wynosiły 50,7% w grupie azacytydyny i 37,7% w grupie CCR (różnica 13%; 95%CI: 3,3%-22,7%).

Wyniki tej analizy przedstawia rys. 2.

Rys. 2. Zaplanowana wcześniej analiza wrażliwości: OS cenzurowane dla kolejnych terapii AML



Analiza OS ze względu na poszczególne podgrupy pacjentów zdefiniowane na podstawie wyjściowych danych demograficznych oraz charakterystyki choroby, wykazała korzystne trendy dla azacytydyny w porównaniu

z CCR we wszystkich podgrupach (szczegółowe wyniki - analiza kliniczna wnioskodawcy str. 44, rysunek 6). Zmiany istotne statystycznie na korzyść AZA zaobserwowano w przypadku: wieku poniżej 75 lat, kobiet, rasy białej, wysokiego ryzyka cytogenetycznego, ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC). Mediana OS u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym wynosiła 6,4 miesiące w ramieniu azacytydyny i 3,2 miesiąca w grupie CCR (HR: 0,68; 95% CI: 0,50-0,94; P=0,0185). Mediana OS u chorych na AML-MRC, którzy otrzymywali azacytydynę wynosiła 12,7 miesiące, a w przypadku pacjentów otrzymujących CCR – 6,3 miesiące (HR: 0,69; 95% CI: 0,48-0,98; P=0,0357).

Dodatkowo, przeprowadzono analizę skuteczności klinicznej według stratyfikowanych grup (Tabela 18, Tabela 19). Wśród pacjentów wstępnie wybranych do leczenia BSC mediana przeżycia całkowitego w grupie otrzymujących azacytydynę była wyższa o 2,1 mies. ($p < 0,05$). Także u chorych, którzy byli preselekcjonowani do LDC a ostatecznie otrzymywali azacytydynę odnotowano wyższy wskaźnik OS w porównaniu do wartości uzyskanych w grupie LDC (odpowiednio 11,2 vs 6,4 mies.). Natomiast wśród preselekcjonowanych do IC wyniki w obu grupach były zbliżone. Szczegółowy opis selekcji pacjentów do grup BSC, LDAC i IC został opisany w niniejszej analizie w rozdziale „4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy”.

Tabela 18. Wskaźniki OS w ramach preselekcjonowanych grup

Terapia	L. pacjentów	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	p
Preselekcjonowani do BSC (N=89)					
AZA	44	5,8 (3,6;9,7)	2,1 (-1,0;5,2)	0,6 (0,38;0,95)	0,0288
BSC	45	3,7 (2,8;5,7)			
Preselekcjonowani do LDAC (N=312)					
AZA	154	11,2 (8,8;13,4)	4,8 (1,7;7,9)	0,9 (0,70;1,16)	0,4270
LDC	158	6,4 (4,8;9,1)			
Preselekcjonowani do IC (N=87)					
AZA	43	13,3 (7,2;19,9)	1,1 (-5,4;7,6)	0,85 (0,52;1,38)	0,5032
IC	44	12,2 (7,5;15,1)			

AZA – azacytydyna, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, LDC – niskie dawki cytarabiny, IC – intensywna chemioterapia

Szacowane roczne przeżycie w preselekcjonowanych grupach wahało się od 30,3% do 55,8% w ramieniu azacytydyny oraz od 18,6% do 50,9% w ramieniu CCR.

Tabela 19. Roczne przeżycie w ramach preselekcjonowanych grup

Terapia	L. pacjentów	Odsetek pacjentów (95% CI) [%]	Różnica (95% CI) [%]
Preselekcjonowani do BSC (N=89)			
AZA	44	30,3 (17,5;44,2)	11,7 (-6,3;29,8)
BSC	45	18,6 (8,7;31,4)	
Preselekcjonowani do LDAC (N=312)			
AZA	154	48,5 (40,3;56,2)	14,5 (3,5;25,5)
LDC	158	34,0 (26,6;41,6)	
Preselekcjonowani do IC (N=87)			
AZA	43	55,8 (39,8;69,1)	4,9 (-16,2;26,0)
IC	44	50,9 (35,2;64,6)	

AZA – azacytydyna, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, LDC – niskie dawki cytarabiny, IC – intensywna chemioterapia

W zakresie odpowiedzi hematologicznej różnice istotne statystycznie uzyskano jedynie w punkcie końcowym CRi (na korzyść ocenianej interwencji) oraz dla CRc-20 na niekorzyść AZA. Odsetek odpowiedzi całkowitej CR odnotowany w grupie AZA był zbliżony do wartości uzyskanej w ramieniu CCR i wyniósł odpowiednio 19,5% oraz 21,9%. Stan stabilnej choroby osiągnęło 29,5% chorych leczonych AZA oraz blisko 24% otrzymujących CCR. Porównywalne wartości zaobserwowano w aspekcie wskaźnika progresji choroby, który wyniósł ~8% zarówno w ramieniu AZA jak i CCR (patrz Tabela 20).

Tabela 20. Hematologiczna odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p
	AZA	CCR				
CR+CRi	67/241 (27,8%)	62/247 (25,1%)	1,15 (0,7;1,72)	0,4991	2,7 (-5,13;10,52)	0,4989
CR	47/241 (19,5%)	54/247 (21,9%)	0,87 (0,56;1,34)	0,5201	-2,36 (-9,54;4,82)	0,5195
CRi	20/241 (8,3%)	8/247 (3,2%)	2,7 (1,17;6,26)	0,0203	5,06 (0,94;9,18)	0,0162
CRc-20	5/241 (2,1%)	14/247 (5,7%)	0,35 (0,12;0,99)	0,0488	-3,59 (-6,99;-0,19)	0,0383
PR	3/241 (1,2%)	3/247 (1,2%)	1,03 (0,2;5,13)	0,9758	0,03 (-1,93;1,99)	0,9758
Stabilna choroba	71/241 (29,5%)	59/247 (23,9%)	1,33 (0,89;1,99)	0,1643	5,57 (-2,26;13,41)	0,1633
Progresja choroby	20/241 (8,3%)	20/247 (8,1%)	1,03 (0,54;1,96)	0,9353	0,2 (-4,67;5,07)	0,9353
Wczesny zgon	18/241 (7,5%)	29/247 (11,7%)	0,61 (0,33;1,12)	0,1125	-4,27(-9,48;0,94)	0,1080
Brak potwierdzonej AML*	18/241 (7,5%)	12/247 (4,9%)	1,58 (0,74;3,36)	0,2334	2,61 (-1,66;6,88)	0,2304
Niemożliwa ocena [^]	44/241 (18,3%)	62/247 (25,1%)	0,67 (0,43;1,03)	0,0677	-6,84 (-14,13;0,44)	0,0655

CR – całkowita remisja, CRi – niekompletna remisja morfologiczna, CRc-20 – całkowita remisja cytogenetyczna w co najmniej 20 metafazach, PR – częściowa remisja, stabilna choroba- stan kliniczny, który nie spełnia kryteriów dla żadnej innej odpowiedzi terapeutycznej, * pacjenci włączani na podstawie wywiadu mieli <30% blastów w szpiku w wywiadzie centralnym, ^ brak aspiratu blastów szpikowych lub oceny hematologicznej

Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń była dłuższa w grupie AZA w porównaniu do grupy CCR (6,7 mies. vs 4,8 mies.). Natomiast mediana przeżycia wolnego od nawrotu była krótsza w ramieniu ocenianej interwencji w porównaniu do CCR i wynosiła odpowiednio 9,3 mies. oraz 10,5 mies. Czas trwania całkowitej lub niekompletnej odpowiedzi był krótszy w grupie AZA w stosunku do CCR (mediana wynosiła kolejno 10,4 mies. oraz 12,3 mies.). Szczegółowe dane w tym zakresie przedstawiono w Tabeli 21.

Tabela 21. Wyniki skuteczności w zakresie drugorzędowych punktów końcowych

Punkt końcowy	Mediana (min-max) [mies.]		HR (95% CI) [mies.]	p
	AZA (N=241)	CCR (N=247)		
EFS*	6,7 (5,0-8,8)	4,8 (3,8-6,0)	0,87 (0,72;1,05)	0,1495
RFS	9,3 (6,7-12,4)	10,5 (7,3-12,3)	1,11 (0,75;1,66)	0,5832
Czas trwania CR lub CRi	10,4 (7,2-15,2)	12,3 (9,0-17,0)	-	-

EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, RFS – przeżycie wolne od nawrotu, CR – całkowita remisja, CRi – niekompletna remisja morfologiczna, * zdarzenia obejmowały niepowodzenie leczenia, progresję choroby, nawrót po CR/CRi oraz zgon

Populacja, która miała przeprowadzoną ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), obejmowała 291 pacjentów (157 w ramieniu azacytydyny oraz 134 w ramieniu CCR). Populacja ta malała z czasem w obu grupach, w ramieniu CCR zmalała do 111, 66, 53 i 36 pacjentów odpowiednio w 3, 5, 7 i 9 cyklu. Natomiast populacja w ramieniu azacytydyny zmalała do 135, 112, 94 i 80 pacjentów odpowiednio w 3, 5, 7 i 9 cyklu. W przypadku kilku domen (zmęczenie - cykl 7 i 9, globalna QoL kwestionariusza QLQ-C30 – cykl 9) w grupie pacjentów otrzymujących CCR, zaobserwowano zmiany przekraczające próg minimalnej istotnej różnicy. Wnioskodawca nie przedstawił analizy statystycznej uzyskanych różnic pomiędzy grupami.

Analiza efektywności praktycznej

Wnioskodawca zidentyfikował 21 publikacji, które częściowo lub w całości odnosiły się do populacji pacjentów 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, oraz ostrą białaczką szpikową [ang. *acute myeloid leukaemia*, AML], niekwalifikującą się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych).

Ze względu na brak opracowania odnoszącego się do populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, niekwalifikujących się do przeszczepienia

krwiotwórczych komórek macierzystych, nie przedstawiono wyników 21 publikacji zidentyfikowanych przez wnioskodawcę.

Wyniki dwóch publikacji (Pleyer 2017, Faslanes 2017) przedstawiono w rozdziale „4.2.2.1.Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa”.

Podsumowanie wyników 21 publikacji w tym 6 opracowań dla ostrej białaczki szpikowej (Pleyer 2015; Pleyer 2017; van der Helm 2013a; Lao 2015; Radujkovic 2014; Gemuenden 2015;Maurillo 2012) znajduje się w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale „6 Analiza efektywności praktycznej”.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo leczenia azacytydyną oceniano na podstawie badania AZA-AML-001.

Populacja uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa składa się z 471 pacjentów (236 w ramieniu azacytydyny; 235 w ramieniu CCR); 5 pacjentów randomizowanych do grupy azacytydyny oraz 7 pacjentów randomizowanych do grupy CCR nie otrzymało analizowanej terapii, natomiast 5 pacjentów w grupie CCR nie miało przeprowadzonej oceny bezpieczeństwa po podaniu leczenia.

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiegokolwiek							
AZA vs LDC	234/236 (99,2%)	153/153 (100,0%)	0,31 (0,01; 6,41)	0,4451	-0,85 (-2,43; 0,73)	0,2934	-
AZA vs IC	234/236 (99,2%)	42/42 (100,0%)	1,10 (0,05; 23,39)	0,9496	-0,85 (-4,31; 2,61)	0,6310	-
Prowadzące do zmniejszenia dawki							
AZA vs LDC	8/236 (3,4%)	2/153 (1,3%)	2,65 (0,55; 12,65)	0,2219	2,08 (-0,84; 5,01)	0,1632	-
AZA vs IC	8/236 (3,4%)	2/42 (4,8%)	0,70 (0,14; 3,43)	0,6615	-1,37 (-8,21; 5,47)	0,6943	-
Prowadzące do zakłócenia dawkowania leku							
AZA vs LDC	116/236 (49,2%)	61/153 (39,9%)	1,46 (0,97; 2,20)	0,0730	9,28 (-,76;19,33)	0,0700	-
AZA vs IC	116/236 (49,2%)	4/42 (9,5%)	9,18 (3,18; 26,54)	0,0000	39,63 (28,70;50,56)	0,0000	2,52 (1,98; 3,48)
Prowadzące do przerwania leczenia							
AZA vs LDC	22/236 (9,3%)	20/153 (13,1%)	0,68 (0,36; 1,30)	0,2464	-3,75 (-10,25;2,75)	0,2584	-
AZA vs IC	22/236 (9,3%)	5/42 (11,9%)	0,76 (0,27; 2,13)	0,6035	-2,58 (-13,06;7,89)	0,6288	-

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care), LDC – niskie dawki cytarabiny (ang. low-dose cytarabine), IC – intensywna chemioterapia (ang. intensive chemotherapy);

Prawie wszyscy pacjenci doświadczyli TEAE (zdarzeń niepożądanych występujących w czasie trwania leczenia, ang. *treatment-emergent adverse events*) w trakcie badania (99,2% w ramieniu azacytydyny i 100% w ramieniu CCR). TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki ocenianych leków wystąpiły u 3,4%, 1,3% i 4,8% pacjentów odpowiednio w ramionach azacytydyny, LDC i IC. TEAE prowadzące do zakłócenia dawkowania leku (ang. *dose interruption*) wystąpiły odpowiednio u 49,2%, 39,9% i 9,5% pacjentów – różnica pomiędzy azacytydyną i intensywną chemioterapią pod względem tego punktu końcowego osiągnęła poziom istotności statystycznej: OR=9,18 (95% CI: 3,18; 26,54), $p<0,0001$). TEAE związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 9,3%, 13,1% i 11,9% odpowiednio w ramieniu azacytydyny, LDC oraz w grupie IC.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia występujące w czasie leczenia u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek grupie terapeutycznej

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Gorączka neutropeniczna							
AZA vs BSC	66/236 (28,0%)	11/40 (27,5%)	1,02 (0,48; 2,17)	0,9515	0,47 (-14,51; 15,44)	0,9514	-
AZA vs LDC	66/236	46/153	0,90	0,6552	-2,10	0,6565	-

	(28,0%)	(30,1%)	(0,58; 1,41)		(-11,35;7,15)		
AZA vs IC	66/236 (28,0%)	13/42 (31,0%)	0,87 (0,42; 1,77)	0,6927	-2,99 (-18,10;12,12)	0,6985	-
Neutropenia							
AZA vs BSC	62/236 (26,3%)	2/40 (5,0%)	6,77 (1,59; 28,90)	0,0098	21,27 (12,49; 30,05)	0,0000	4,70 (3,33; 8,01)
AZA vs LDC	62/236 (26,3%)	38/153 (24,8%)	1,08 (0,68; 1,72)	0,7518	1,43 (-7,42; 10,29)	0,7508	-
AZA vs IC	62/236 (26,3%)	14/42 (33,3%)	0,71 (0,35; 1,44)	0,3456	-7,06 (-22,38; 8,26)	0,3663	-
Trombocytopenia							
AZA vs BSC	56/236 (23,7%)	2/40 (5,0%)	5,91 (1,38; 25,28)	0,0166	18,73 (10,06; 27,39)	0,0000	5,34 (3,65; 9,94)
AZA vs LDC	56/236 (23,7%)	42/153 (27,5%)	0,82 (0,52; 1,31)	0,4091	-3,72 (-12,64; 5,19)	0,4131	-
AZA vs IC	56/236 (23,7%)	9/42 (21,4%)	1,14 (0,51; 2,53)	0,7457	2,30 (-11,24; 15,84)	0,7392	-
Zapalenie płuc							
AZA vs BSC	45/236 (19,1%)	2/40 (5,0%)	4,48 (1,04; 19,25)	0,0440	14,07 (5,66; 22,48)	0,0010	7,11 (4,45; 17,68)
AZA vs LDC	45/236 (19,1%)	29/153 (19,0%)	1,01 (0,60; 1,69)	0,9778	0,11 (-7,87; 8,09)	0,9778	-
AZA vs IC	45/236 (19,1%)	2/42 (4,8%)	4,71 (1,10; 20,23)	0,0370	14,31 (6,14; 22,47)	0,0006	6,99 (4,45; 16,27)
Niedokrwistość							
AZA vs BSC	37/236 (15,7%)	2/40 (5,0%)	3,53 (0,82; 15,28)	0,0912	10,68 (2,48; 18,87)	0,0106	9,37 (5,30; 40,26)
AZA vs LDC	37/236 (15,7%)	35/153 (22,9%)	0,63 (0,37; 1,05)	0,0756	-7,20 (-15,31; 0,91)	0,0820	-
AZA vs IC	37/236 (15,7%)	6/42 (14,3%)	1,12 (0,44; 2,84)	0,8182	1,39 (-10,16; 12,95)	0,8133	-
Leukopenia							
AZA vs BSC	16/236 (6,8%)	0/40 (0,0%)	6,06 (0,36; 03,06)	0,2126	6,78 (2,11; 11,45)	0,0044	14,75 (8,74; 47,35)
AZA vs LDC	16/236 (6,8%)	13/153 (8,5%)	0,78 (0,37; 1,68)	0,5296	-1,72 (-7,18; 3,74)	0,5376	-
AZA vs IC	16/236 (6,8%)	6/42 (14,3%)	0,44 (0,16; 1,19)	0,1049	-7,51 (-18,56; 3,55)	0,1834	-
Hipokaliemia							
AZA vs BSC	12/236 (5,1%)	1/40 (2,5%)	2,09 (0,26; 16,53)	0,4850	2,58 (-3,01; 8,18)	0,3649	-
AZA vs LDC	12/236 (5,1%)	10/153 (6,5%)	0,77 (0,32; 1,82)	0,5460	-1,45 (-6,27; 3,36)	0,5548	-
AZA vs IC	12/236 (5,1%)	7/42 (16,7%)	0,27 (0,10; 0,73)	0,0097	-11,58 (-23,20; 0,03)	0,0506	-

Zdarzenia niepożądane (TEAE 3. i 4. stopnia) występowały z przybliżoną częstością bądź rzadziej grupie azacytydyny w porównaniu do LDC. We wszystkich przypadkach różnice na korzyść azacytydyny były nieistotne statystycznie. Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść azacytydyny odnotowano w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym pod względem takich punktów końcowych, jak: neutropenia, trombocytopenia, zapalenie płuc, niedokrwistość i leukopenia. W przypadku porównania z intensywną chemioterapią, istotną statystycznie różnicę na niekorzyść azacytydyny uzyskano wyłącznie pod względem częstości występowania zapalenia płuc.

Tabela 24. Poważne zdarzenia niepożądane pojawiające się w czasie leczenia występujące u ≥5% pacjentów

	AZA n/N	CCR n/N	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Gorączka neutropeniczna							

AZA vs BSC	59/236 (25,0%)	12/40 (30,0%)	0,78 (0,37; 1,63)	0,5043	-5,00 (-20,24; 10,24)	0,5201	-
AZA vs LDC	59/236 (25,0%)	38/153 (24,8%)	1,01 (0,63; 1,61)	0,9710	0,16 (-8,63; 8,96)	0,9710	-
AZA vs IC*	59/236 (25,0%)	7/42 (16,7%)	1,67 (0,70; 3,95)	0,2462	8,33 (-4,22; 20,89)	0,1932	-
Zapalenie płuc (pneumonia)							
AZA vs BSC	48/236 (20,3%)	3/40 (7,5%)	3,15 (0,93; 10,65)	0,0650	12,84 (3,20; 22,48)	0,0091	7,79 (4,45; 31,30)
AZA vs LDC	48/236 (20,3%)	29/153 (19,0%)	1,09 (0,65; 1,82)	0,7378	1,38 (-6,67; 9,44)	0,7363	-
AZA vs IC*	48/236 (20,3%)	3/42 (7,1%)	3,32 (0,98; 11,20)	0,0532	13,20 (3,87; 22,53)	0,0056	7,58 (4,44; 25,86)
Gorączka (pyrexia)							
AZA vs BSC	25/236 (10,6%)	3/40 (7,5%)	1,46 (0,42; 5,09)	0,5512	3,09 (-5,96; 12,15)	0,5033	-
AZA vs LDC	25/236 (10,6%)	16/153 (10,5%)	1,01 (0,52; 1,97)	0,9660	0,14 (-6,10; 6,37)	0,9660	-
AZA vs IC*	25/236 (10,6%)	2/42 (4,8%)	2,37 (0,54; 10,40)	0,2530	5,83 (-1,71; 13,37)	0,1297	-
Posocznica							
AZA vs BSC	12/236 (5,1%)	1/40 (2,5%)	2,09 (0,26; 16,53)	0,4850	2,58 (-3,01; 8,18)	0,3649	-
AZA vs LDC	12/236 (5,1%)	9/153 (5,9%)	0,86 (0,35; 2,09)	0,7340	-0,80 (-5,46; 3,87)	0,7375	-
AZA vs IC	12/236 (5,1%)	2/42 (4,8%)	1,07 (0,23; 4,97)	0,9298	0,32 (-6,70; 7,35)	0,9282	-
Niedokrwistość							
AZA vs BSC	10/236 (4,2%)	1/40 (2,5%)	1,73 (0,21; 13,86)	0,6078	1,74 (-3,74; 7,22)	0,5343	-
AZA vs LDC	10/236 (4,2%)	11/153 (7,2%)	0,57 (0,24; 1,38)	0,2132	-2,95 (-7,79; 1,88)	0,2312	-
AZA vs IC	10/236 (4,2%)	0/42 (0,0%)	3,94 (0,23; 68,53)	0,3467	4,24 (0,10; 8,38)	0,0448	23,60 (11,94; 1016,63)
Posocznica neutropeniczna							
AZA vs BSC	7/236 (3,0%)	2/40 (5,0%)	0,58 (0,12; 2,90)	0,5079	-2,03 (-9,13; 5,06)	0,5741	-
AZA vs LDC	7/236 (3,0%)	4/153 (2,6%)	1,14 (0,33; 3,96)	0,8381	0,35 (-2,98; 3,68)	0,8359	-
AZA vs IC	7/236 (3,0%)	1/42 (2,4%)	1,25 (0,15; 10,46)	0,8348	0,59 (-4,51; 5,68)	0,8219	-
Trombocytopenia							
AZA vs BSC	6/236 (2,5%)	0/40 (0,0%)	2,28 (0,13; 41,34)	0,5761	2,54 (-1,41; 6,49)	0,2072	-
AZA vs LDC	6/236 (2,5%)	14/153 (9,2%)	0,26 (0,10; 0,69)	0,0069	-6,61 (-11,60; -1,62)	0,0095	15,13 (8,62; 61,83)
AZA vs IC	6/236 (2,5%)	0/42 (0,0%)	2,40 (0,13; 43,35)	0,5539	2,54 (-1,28; 6,36)	0,1921	-
Zapalenie tkanki łącznej							
AZA vs BSC	5/236 (2,1%)	4/40 (10,0%)	0,19 (0,05; 0,76)	0,0185	-7,88 (-17,36; 1,60)	0,1031	-
AZA vs LDC	5/236 (2,1%)	3/153 (2,0%)	1,08 (0,25; 4,60)	0,9147	0,16 (-2,71; 3,02)	0,9140	-
AZA vs IC	5/236 (2,1%)	1/42 (2,4%)	0,89 (0,10; 7,79)	0,9142	-0,26 (-5,23; 4,70)	0,9175	-
Szok septyczny							
AZA vs BSC	4/236 (1,7%)	1/40 (2,5%)	0,67 (0,07; 6,18)	0,7257	-0,81 (-5,92; 4,31)	0,7575	-
AZA vs LDC	4/236 (1,7%)	4/153 (2,6%)	0,64 (0,16; 2,61)	0,5356	-0,92 (-3,94; 2,10)	0,5503	-
AZA vs IC	4/236 (1,7%)	4/42 (9,5%)	0,16 (0,04; 0,68)	0,0130	-7,83 (-16,86; 1,20)	0,0892	-
Krwotok mózgowy							
AZA vs	1/236	2/40	0,08	0,0421	-4,58	0,1875	-

BSC	(0,4%)	(5,0%)	(0,01; 0,91)		(-11,38; 2,23)		
AZA vs LDC	1/236 (0,4%)	0/153 (0,0%)	1,96 (0,08; 48,31)	0,6819	0,42 (-0,93; 1,78)	0,5389	-
AZA vs IC	1/236 (0,4%)	1/42 (2,4%)	0,17 (0,01; 2,85)	0,2202	-1,96 (-6,64; 2,73)	0,4129	-
Infekcja dróg oddechowych							
AZA vs BSC	0/236 (0,0%)	2/40 (5,0%)	0,03 (0,00; 0,69)	0,0280	-5,00 (-12,35; 2,35)	0,1823	-
AZA vs LDC	0/236 (0,0%)	2/153 (1,3%)	0,13 (0,01; 2,69)	0,1857	-1,31 (-3,39; 0,77)	0,2180	-
AZA vs IC	0/236 (0,0%)	0/42 (0,0%)	-	-	0,00 (-3,26; 3,26)	1,0000	-

*Wartości na podstawie analizie klinicznej wnioskodawcy;

Najczęściej pojawiające się poważne TEAE występowały w ramionach azacytydyny, LDC i IC z następującą częstością: gorączka neutropeniczna (odpowiednio 25,0%, 24,8% i 24,3%), zapalenie płuc (20,3%, 19,0% i 14,9%) oraz gorączkę (10,6%, 10,5% i 8,9%). Odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść azacytydyny pod względem częstości występowania zapalenia płuc (porównanie z najlepszym leczeniem wspomagającym i intensywną chemioterapią oraz niedokrwistości (porównanie z intensywną chemioterapią). Trombocytopenia występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie azacytydyny w porównaniu z chemioterapią w niskich dawkach.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W Tabeli 25 przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków, tabela przedstawia liczbę zdarzeń niepożądanych bez względu na wskazanie, w jakim przyjmowana była azacytydyna w momencie wystąpienia zdarzenia.

Tabela 25. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 23.02.2017) [adrreports.eu]

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfaticznego	663
Choroby serca	184
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	9
Choroby ucha i błędnika	12
Choroby endokrynologiczne	8
Choroby oka	24
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	285
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	736
Choroby wątroby i dróg żółciowych	46
Choroby układu odpornościowego	49
Infekcje i choroby pasożytnicze	707
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	79
Odchylenia w parametrach badań	297
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	90
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	79
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	500
Choroby układu nerwowego	174
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	0
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiatryczne	43
Choroby nerek i dróg moczowych	127
Choroby układu rozrodczego i piersi	3
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	312
Choroby skóry i tkanki podskórnej	253
Zaburzenia społeczne	21
Procedury chirurgiczne i medyczne	5
Choroby naczyniowe	97
ŁĄCZNIE	4803

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W swojej opinii prof. Krzysztof Lewandowski wskazał na wyniki trzech retrospektywnych badań opublikowanych w formie pełnotekstowych publikacji (Sang Bo Oh 2017, L. Pleyer 2017, J. Falantes 2017). Badanie Sang Bo Oh 2017 zostało wskazane jako dowód braku wyższości zastosowania leków hypometylujących (w tym azacytydyny) nad intensywną chemioterapią w grupie osób z AML powyżej 65 roku życia, natomiast badanie L. Pleyer 2017 zostało przedstawione jako potwierdzenie skuteczności azacytydyny w odniesieniu do rutynowej praktyki klinicznej.

W związku z powyższym opisano następujące publikacje wskazane w stanowisku eksperta klinicznego:

1. Sang Bo Oh et al. Therapeutic decision-making in elderly patients with acute myeloid leukemia: conventional intensive chemotherapy versus hypomethylating agent therapy. *Ann Hematol* (2017) 96: 1801

Celem badania było retrospektywne porównanie terapii hipometylujących (HMA, hypomethylating agent) z intensywną chemioterapią (IC) u starszych pacjentów z AML powyżej 65 r. leczonych pomiędzy 2010 r. a 2015 r. Do analizy włączono 86 pacjentów, u 25 (29,1%) zastosowano terapię IC, u pozostałych 61 (70,9%) zastosowano HMA (azacytydynę, decytabinę). Odpowiedź całkowita (ORR, overall response rate) wyniosła 32% i 19,7% odpowiednio w grupie pacjentów stosujących IC i HMA. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła (8 mc. vs 8 mc.), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wyniosło (7 mc. vs 6 mc.) odpowiednio w grupie pacjentów stosujących HMA i IC. Pacjenci leczeni HMA (subpopulacja - powyżej 10% blastów w krwi obwodowej) osiągnęli istotnie lepsze OS niż pacjenci leczeni IC, natomiast pacjenci leczeni IC (subpopulacja - poniżej 10% blastów w krwi obwodowej) osiągnęli istotnie lepsze PFS niż pacjenci leczeni HMA. W podsumowaniu autorzy badania stwierdzili, że terapia HMA i IC charakteryzuje się podobną skutecznością (OS) u starszych pacjentów z AML.

2. L. Pleyer et al. Azacitidine for front-line therapy of patients with AML: reproducible efficacy established by direct comparison of international phase 3 trial data with registry data from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT Study Group. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18(2), 415

W opracowaniu Pleyer 2017 porównano dane z rzeczywistej praktyki klinicznej pochodzące z austriackiego rejestru (Austrian Azacitidine Registry, AAR) z danymi z randomizowanego kontrolowanego badania AZA-AML-001. Retrospektywnie zestawiono dane subpopulacji pacjentów z AML z >30% blastów w szpiku i <15 g/l białych krwinek leczonych azacytydyną w badaniu AZA-AML-001 (n=224) z danymi pacjentów z rejestru AAR spełniającymi te same kryteria włączenia (n=95). Mediana OS wyniosła 9,9 mc. vs 10,8 mc. (p=0,6) odpowiednio w wybranej grupie pacjentów z badania AZA-AML-001 i pacjentów z rejestru AAR. Analizując łącznie pacjentów z badania AZA-AML-001 i rejestru AAR (n=309) mediana OS wyniosła 10,3 mc. a roczne przeżycie 45,8%. Ponadto przeprowadzono porównanie dwóch kohort wydzielonych z rejestru AAR, pierwsza spełniająca kryteria włączenia do badania AZA-AML-001 (n=95) versus druga szersza subpopulacja obejmująca wszystkich pacjentów z AML według kryteriów WHO. Przeżycie całkowite wyniosło 10,8 mc. vs 11,8 mc (p=0,599) odpowiednio w pierwszej i drugiej kohorcie. W podsumowaniu autorzy badania stwierdzili, że azacytydyna jest skuteczna u pacjentów z AML >30% blastów w szpiku i <15 g/l białych krwinek w codziennej praktyce klinicznej.

3. J. Falantes et al. Real life experience with frontline azacitidine in a large series of older adults with acute myeloid leukemia stratified by MRC/LRF score: results from the expanded international E-ALMA series (E-ALMA +). *Leuk Lymphoma.* 2017 Aug 24:1-8.

W ramach badania retrospektywnie analizowano dane 710 pacjentów z pięciu europejskich rejestrów (rejestr hiszpański: PETHEMA – Programa Espanol de Tratamientos en Hematologia, n=244; rejestr austriacki: Austrian registry of Hypomethylating agents of the AGMT Study Group, n=200; rejestr francuski – Groupe Francais des Myelodysplasies, n=140; rejestr portugalski, n=91; rejestr włoski, n=35). Do analizy włączono pacjentów powyżej 60 r. z AML według kryteriów WHO, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii którzy w latach 2011-2014 otrzymali azacytydynę. U pacjentów określono grupę ryzyka (dobra, standardowa, zła) zgodnie z punktacją MCR/LRF (Medical Research Council, MRC/ Leukemia Research Foundation, LRF).

Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 33,3 miesiące. Mediana przeżycia całkowitego (OS) i wskaźnik rocznego przeżycia w grupie azacytydyny wyniosł odpowiednio 9 mc i 39,2%. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów zakwalifikowanych do dobrej, standardowej i złej grupy ryzyka zgodnie z punktacją MCR/LRF wyniosła odpowiednio 13,4 mc, 12,4 mc i 8,1 mc.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie informacji na temat zdarzeń niepożądanych publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejską Agencję Leków (EMA),
- Agencję Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Lareb,
- DrugLib,
- Agencję ds. Regulacji Leków i Produktów Leczniczych (MHRA).

Zidentyfikowano informacje na temat zdarzeń niepożądanych związanych z użyciem leku Vidaza, ww. źródłach, pokrywały się z danymi zawartymi w ChPL dla produktu Vidaza.

Poniżej przedstawiono podstawowe informacje zawarte w ChPL Vidaza (data dostępu 29.08.2017) dotyczące bezpieczeństwa.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dorośli pacjenci z MDS, CMML oraz AML (20-30% blastów w szpiku)

Działania niepożądane uważane za możliwe lub prawdopodobnie związane z podawaniem produktu Vidaza wystąpiły u 97% pacjentów.

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane, zaobserwowane w kluczowym badaniu (AZA PH GL 2003 CL 001) obejmują neutropenię z gorączką (8,0%) oraz niedokrwistość (2,3%), działanie te zgłaszano również w badaniach wspomagających (CALGB 9221 oraz CALGB 8921).

Inne ciężkie działania niepożądane w tych 3 badaniach obejmowały zakażenia, takie jak posocznica neutropeniczna (0,8%) i zapalenie płuc (2,5%) (w niektórych przypadkach prowadzące do śmierci), trombocytopenię (3,5%), reakcje nadwrażliwości (0,25%) i zdarzenia krwotoczne (np. krwotok mózgowy [0,5%], krwotok żołądkowo-jelitowy [0,8%] oraz krwotok śródczaszkowy [0,5%]).

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

Dorośli pacjenci w wieku 65 lat lub powyżej z AML z >30% blastów w szpiku

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane ($\geq 10\%$), zaobserwowane w badaniu AZA-AML-001 w grupie azacytydyny obejmują gorączkę neutropeniczną (25,0%), zapalenie płuc (20,3%) oraz gorączkę (10,6%). Inne, rzadziej występujące, ciężkie działania niepożądane w grupie azacytydyny obejmowały posocznicę (5,1%), niedokrwistość (4,2%), posocznicę neutropeniczną (3,0%), zakażenie dróg moczowych (3,0%), trombocytopenię (2,5%), neutropenię (2,1%), zapalenie tkanki łącznej (2,1%), zawroty głowy (2,1%) oraz duszność (2,1%).

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 30\%$) działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w tym zaparcia (41,9%), nudności (39,8%) oraz biegunka (36,9%), (zazwyczaj stopnia 1.-2.), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym gorączka (37,7%, zazwyczaj stopnia 1.-2.), oraz zdarzenia hematologiczne, w tym gorączka neutropeniczna (32,2%) oraz neutropenia (30,1%) (zazwyczaj stopnia 3.-4.)

W Tabeli 26 przedstawiono działania niepożądane związane z leczeniem azacytydyną, zaobserwowane w głównych badaniach klinicznych dotyczących MDS i AML oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z największą częstością występowania obserwowaną w którymkolwiek spośród głównych badań klinicznych.

Tabela 26. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z MDS lub AML leczonych azacytydyną (w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie płuc* (w tym bakteryjne, wirusowe i grzybicze), zapalenie nosogardzieli	posocznica* (w tym bakteryjna, wirusowa i grzybicza), posocznica neutropeniczna*, zakażenie dróg oddechowych (w tym górnych dróg oddechowych i oskrzeli), zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie uchyłków, grzybica jamy ustnej, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie śluzówki nosa, opryszczka pospolita, zakażenie skóry			martwicze zapalenie powięzi*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna*, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość	pancytopenia*, niewydolność szpiku kostnego			
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja, zmniejszone łaknienie, hipokaliemia	odwodnienie		zespół rozpadu guza	
Zaburzenia psychiczne	bezsenna	stan splątania, lęk			
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy	krwotok śródczaszkowy*, omdlenie, senność, letarg			
Zaburzenia oka		krwotok oczny, krwotok spojówkowy			
Zaburzenia serca		wysięk osierdziowy			
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze*, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, krwiaki			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, krwawienie z nosa	wysięk opłucnowy, duszność wysiłkowa, ból gardła i krtani		choroba śródmiąższowa płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, zaparcia, nudności, ból brzucha (w tym dyskomfort brzucha i nadbrzusza)	krwotok żołądkowo-jelitowy* (w tym krwotok z jamy ustnej), krwotok hemoroidalny, zapalenie jamy ustnej, krwawienie dziąseł, dyspepsja			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			niewydolność wątroby*, postępująca śpiączka wątrobowa		
Zaburzenia skóry i	wybroczyny	plamica, łysienie,	ostra		

tkanki podskórnej	punktowe, świąd (w tym uogólniony), wysypka, podskórne wylewy krwawe	pokrzywka, rumień, wybroczyny plamkowe	gorączkowa dermataza neutrofilowa, ropne zgorzelinowe zapalenie skóry (łac. pyoderma gangrenosum)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym pleców, kości i ból w kończynie)	skurcze mięśni, bóle mięśniowe			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		niewydolność nerek*, krwiomocz, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy nerkowa	kwasica kanalikowa		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka*, zmęczenie, osłabienie, bóle klatki piersiowej, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, odczyn w miejscu podania (nieokreślony)	siniaki, krwiaki, stwardnienie, wysypka, świąd, stan zapalny, odbarwienie, guzki i krwotok (w miejscu wstrzyknięcia), złe samopoczucie, dreszcze, krwawienie w miejscu wkłucia cewnika		martwica miejsca wstrzyknięcia (w miejscu wstrzyknięcia)	
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała				

*= zgłaszano rzadko przypadki śmiertelne;

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym:

- 1 badanie obejmujące pacjentów z MDS, CMML i AML z liczbą blastów 20-30% i porównujące azacytydynę z terapią standardową (AZA-001) i
- 1 badanie obejmujące pacjentów z AML z obecnością >30% blastów w szpiku, porównujące azacytydynę z postępowaniem standardowym (AZA-AML-001).

Włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badanie AZA-001 obejmowało pacjentów z MDS, CMML i AML z 20-30% blastów. W trakcie trwania badania w 2008 r. została wprowadzona nowa klasyfikacja rozpoznawania nowotworów mieloproliferacyjnych i mielodysplastycznych. W konsekwencji AML zaczęto rozpoznawać, gdy odsetek blastów wynosił od 20% (we wcześniejszym kryterium poziom blastozy w AML wynosił 30%). W związku z powyższym część pacjentów zaklasyfikowanych do badania jako chorzy na MDS wg klasyfikacji FAB po zmianie klasyfikacji spełniała kryteria rozpoznawania AML. Analitycy Agencji zdecydowali się wyłączyć z niniejszego opracowania wyniki badania AZA-001. Zgodnie z autorami publikacji odsetek pacjentów z AML wg klasyfikacji FAB (czyli z >30% blastów) wynosił 1% zarówno w ramieniu azacytydyny jak i CCR.

Do badania AZA-AML-001 włączano pacjentów od 65 r.ż. z nowo rozpoznaną, histologicznie potwierdzoną de novo lub wtórną AML z >30% blastów w szpiku, którzy nie byli zakwalifikowani do HSCT o pośrednim lub wysokim ryzyku cytogenetycznym.

W badaniu AZA-AML-001 w grupie pacjentów stosujących Vidazę w porównaniu do terapii standardowej (CCR), zaobserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo w przypadku odpowiedzi na leczenie (CRc-20, CRi). Dla pozostałych punktów końcowych (RFS, EFS, czas trwania CR lub CRi, odpowiedź na leczenie - CR+CRi, CR, PR, stabilna choroba, progresja choroby, wczesny zgon, jakość życia) w tym pierwszorzędownego punktu końcowego (OS) nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy.

Mediana OS wynosiła 10,4 miesiące dla ramienia azacytydyny oraz 6,5 miesięcy dla ramienia CCR, HR wyniósł 0,85 (95% CI: 0,69-1,03; P=0,1009). Wskaźnik rocznego przeżycia w grupie azacytydyny i CCR wynosił odpowiednio 46,5% oraz 34,2% (różnica 12,3%; 95% CI: 3,5%-21,0%). Przed zakończeniem badania odnotowano 349 zgonów, w tym 80,1% w grupie AZA (n=193) oraz 81,4% w ramieniu CCR (n=201).

W ramach analizy efektywności praktycznej przedstawiono wyniki trzech retrospektywnych badań opublikowanych w formie pełnotekstowych publikacji (Sang Bo Oh 2017, L. Pleyer 2017, J. Falantes 2017). W badaniu Sang Bo Oh 2017 odnotowano porównywalną skuteczność azacytydyny i intensywnej chemioterapii u starszych pacjentów z AML. Natomiast w publikacjach Pleyer 2017 i J. Falantes 2017 potwierdzono skuteczność azacytydyny u pacjentów z AML >30% blastów w szpiku.

Analiza bezpieczeństwa

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania Vidazy podawanej dorosłym pacjentom z ostrą białaczką szpikową, uwzględniono 2 randomizowane badania kliniczne: badanie AZA-AML-001 oraz badanie AZA-001. Poniżej przedstawiono dane dotyczące badania AZA-AML-001.

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane ($\geq 10\%$), zaobserwowane w badaniu AZA-AML-001 w grupie azacytydyny obejmują gorączkę neutropeniczną (25,0%), zapalenie płuc (20,3%) oraz gorączkę (10,6%). Inne, rzadziej występujące, ciężkie działania niepożądane w grupie azacytydyny obejmowały posocznicę (5,1%), niedokrwistość (4,2%), posocznicę neutropeniczną (3,0%), zakażenie dróg moczowych (3,0%), trombocytopenię (2,5%), neutropenię (2,1%), zapalenie tkanki łącznej (2,1%), zawroty głowy (2,1%) oraz duszność (2,1%).

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 30\%$) działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w tym zaparcia (41,9%), nudności (39,8%) oraz biegunka (36,9%), (zazwyczaj stopnia 1.-2.), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym gorączka (37,7%, zazwyczaj stopnia 1.-2.), oraz zdarzenia hematologiczne, w tym gorączka neutropeniczna (32,2%) oraz neutropenia (30,1%) (zazwyczaj stopnia 3.-4.).

W przypadku zdarzeń niepożądanych (TEAE 3. i 4. stopnia) istotną statystycznie różnicę na niekorzyść azacytydyny odnotowano:

w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym pod względem takich punktów końcowych, jak: neutropenia, trombocytopenia, zapalenie płuc, niedokrwistość i leukopenia; w porównaniu z intensywną chemioterapią, uzyskano pod względem częstości występowania zapalenia płuc.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach listy leków refundowanych w chemioterapii preparatu Vidaza®, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w całym spektrum zarejestrowanych wskazań, tj. leczeniu dorosłych chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT), 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),
- AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO”.

Komentarz: Wybór takiej populacji jest spójny w obrębie wszystkich przygotowanych przez wnioskodawcę analiz (analiza ekonomiczna, APD, analiza kliniczna i analiza wpływu na budżet), jednak jest niezgodny z wskazaniem z wniosku refundacyjnego, które obejmuje tylko i wyłącznie pacjentów z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów.

Populacja

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci niekwalifikujących się do przeszczepienia 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),
- ostrą białaczką szpikową z >30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO.

Interwencja

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Vidaza (azacytydyna). Zalecana dawka początkowa dla pierwszego cyklu leczenia 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).

Komparator

W analizie ekonomicznej komparatorem uznano trzy terapie:

- chemioterapia w niskich dawkach (LDAC) + najlepsze leczenie wspomagające (BSC),
- intensywna chemioterapia (IC) + najlepsze leczenie wspomagające (BSC),
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Technika analityczna

Ocenę opłacalności stosowania preparatu Vidaza wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA).

Perspektywa analizy

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia). Nie rozważano perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent), z uwagi na znikomy udział kosztów ponoszonych przez pacjenta.

Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotni horyzoncie czasowym. Pacjenci wchodzi do modelu w wieku 72 lat (średnia ważona median wieku z badań AZA-001 i AZA-AML-001) i są obserwowani do ukończenia 101. roku życia (tj. ostatnim rokiem analizy jest rok, w którym pacjenci mają 100 lat).

Estymacja przeżycia w horyzoncie analizy została przeprowadzona w oparciu o dane z badań AZA-001 i AZA-AML-001 z okresem obserwacji wynoszącym odpowiednio 24,4 mc i 21,1 mc. Model ekstrapoluje dane z badań AZA-001 i AZA-AML-001 poza ich horyzont, do momentu, w którym cała populacja objęta modelowaniem umiera (pacjent w wieku 100 lat w każdym w submodeli AML_AZA, MDS_AZA, AML_CCR, MDS_CCR co najmniej w 99,7% jest w stanie zgon).

W modelu, równo 99% pacjentów z grupy kontrolnej umiera w wieku 85 i 86 lat odpowiednio w submodelu AML_CCR i MDS_CCR. W przypadku grupy leczonej azacytydyną 99% pacjentów umiera w wieku 89 i 97 odpowiednio w submodelu AML_AZA i MDS_AZA.

Konstrukcja modelu

W analizie wykorzystano model Markowa przygotowany w programie MS Excel. Model został opracowany między innymi w oparciu o model załączony do wniosku refundacyjnego ocenianego w AOTM w 2013 r (AWA dla produktu leczniczego Vidaza Nr: AOTM-OT-4352-2/2013).

W analizie ekonomicznej uwzględniono populację pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych z badania AZA-001 (MSD, CMML, AML 20-30% blastów) oraz z badania AZA-AML-001 (AML >30% blastów).

W modelu wyróżniono 6 stanów zdrowia: „AML ≥30%, Brak remisji”, „AML ≥30%, Remisja”, „MDS”, „Nawrót lub Progresja choroby”, „Progresja do AML ≥30% blastów” i „Zgon”. Zgodnie z założeniem modelu, pacjenci rozpoczynają leczenie w ramach trzech stanów: „AML ≥30%, Brak remisji”, „AML ≥30%, Remisja”, „MDS”.

Pacjenci z AML>30% mogą trafić do dwóch stanów w zależności czy po ukończeniu pierwszego cyklu chemioterapii zaobserwowana zostanie u nich odpowiedź czy nie, jeśli osiągną remisję (tj. CR lub CRi) przejdą do stanu „AML ≥30%, Remisja” w pozostałych przypadkach (tj. PR, disease, SD, PD lub TF) przejdą do stanu „AML ≥30%, Brak remisji”.

Pacjenci mogą pozostać w powyższych stanach, bądź w wyniku progresji choroby przejść do stanów: „Nawrót lub progresja choroby”, „Progresja do AML ≥30% blastów” i „Zgon”. W modelu stanem pochłaniającym jest stan „Zgon”, do którego mogą przejść pacjenci z każdego stanu. Struktura modelu oraz schemat przejść pomiędzy stanami zostały przedstawione na poniższym rysunku.

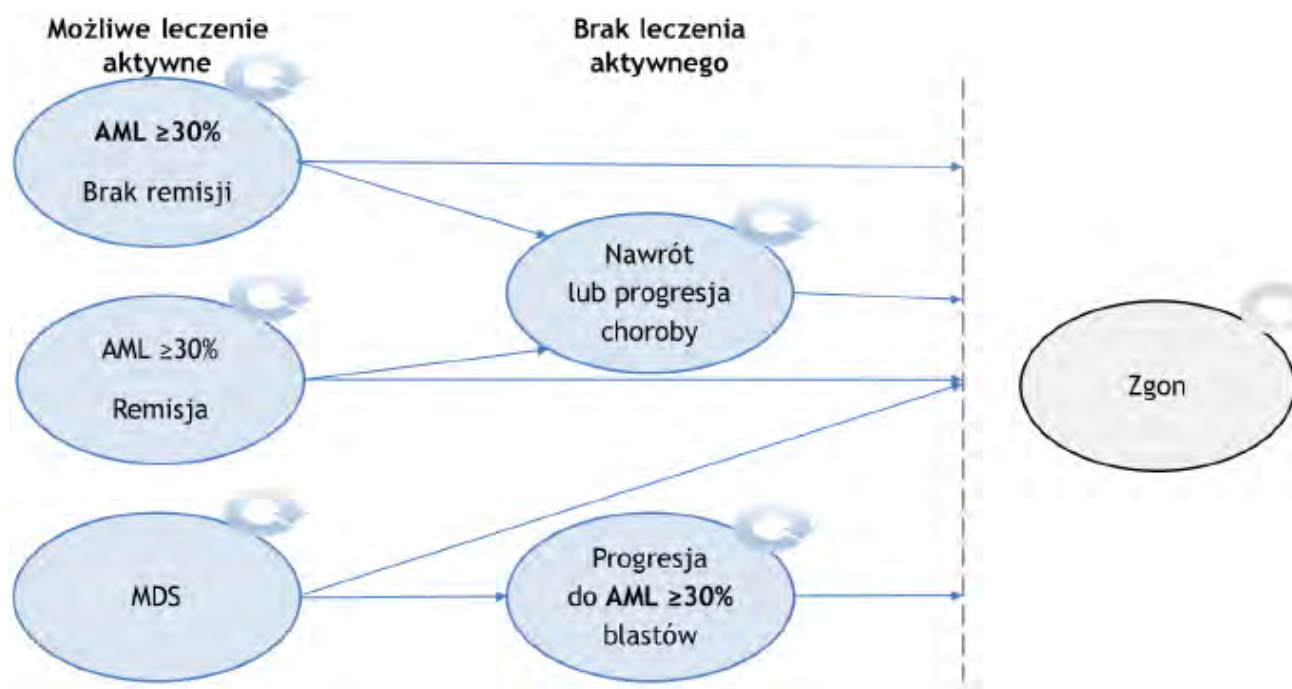
Długość cyklu wynosi 28 dni oraz przyjęto dożywotni horyzont model.

Pacjenci mogą otrzymać aktywne leczenie w zależności czy wystąpiła czy nie progresja choroby. I tak w stanach przed progresją choroby można zastosować:

- azacytydynę, następnie BSC, przetoczenia elementów morfotycznych krwi;
- LDAC, następnie BSC, przetoczenia elementów morfotycznych krwi;
- IC, następnie BSC, przetoczenia elementów morfotycznych krwi;
- BSC, przetoczenia elementów morfotycznych krwi.

Natomiast w przypadku wystąpienia progresji choroby:

- BSC, przetoczenia elementów morfotycznych krwi;
- Hospicjum + przetoczenia elementów morfotycznych krwi (ostatni cykl przed zgonem).



Rysunek 1. Schemat modelu

Źródło: Analiza ekonomiczna wnioskodawcy, s.17.

Pozostałe założenia:

- pacjenci nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT);
- pacjenci, którzy nie osiągnęli remisji w fazie leczenia (tj. nie zaobserwowano u nich remisji w trakcie trwania badania AZA-AML-001), nie osiągną już później remisji;
- na BSC składają się transfuzje preparatów krwiopochodnych, podawanie leków innych niż stosowane w chemioterapii oraz wizyty monitorujące stan pacjentów nieleczonych poprzez chemioterapię.
- po zaprzestaniu aktywnego leczenia, pacjenci otrzymują taki sam schemat leczenia wspomagającego (BSC) niezależnie od stosowanego uprzednio schematu chemioterapii;
- nie ma możliwości zmiany schematu leczenia na inny;
- jednakowe zużycie zasobów i jednakowe koszty jednostkowe (w ostatnim cyklu przed śmiercią), niezależnie od etapu choroby, w jakim pacjent wchodzi do modelu (MDS+CMML+AML 20-30% albo AML >30%);
- w ostatnim miesiącu przed zgonem pacjentom naliczane są koszty opieki paliatywnej oraz dodatkowe koszty transfuzji, równe kosztom właściwym dla pacjentów będących w stanie progresji, wszystkim pacjentom doliczono koszty hospitalizacji z powodu transfuzji preparatów krwiopochodnych.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu zaimplementowano parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa Vidazy uzyskane w populacji pacjentów z MSD, CMML, AML 20-30% blastów i AML >30% blastów odpowiednio na podstawie wyników badań klinicznych AZA-001 i AZA-AML-001.

W analizie ekonomicznej modelowano przebieg krzywych przeżycia (w przypadku populacji MDS+CMML+AML 20-30% blastów oraz AML>30% blastów) krzywych przeżycia wolnego od progresji (w przypadku MDS+CMML+AML 20-30% blastów) oraz krzywych przeżycia wolnego od nawrotu i wolnego od progresji (w przypadku AML>30% blastów).

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego u pacjentów z MDS+CMML+AML 20-30% i AML >30%, stosujących AZA oraz CCR (tj. dla wszystkich pacjentów przyjmujących LDAC, IC i BSC łącznie w każdym analizowanym badaniu) zostało obliczone na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badań AZA-001 (oraz z fazy kontynuacji tego badania) i AZA-AML-001 do których dopasowano parametryczny rozkład prawdopodobieństwa (funkcja logarymiczno-normalna) i dokonano ekstrapolacji krzywej OS na horyzont uwzględniony w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jakość dopasowania krzywych testowano przy użyciu kryterium AIC (ang. *Akaike Information Criterion*) i BIC (ang. *Bayesian Information Criterion*). W analizie podstawowej wybrano rozkład log-normalny. Krzywe przeżycia zostały skorygowane o wartości śmiertelności w populacji ogólnej w oparciu o tabele przeżycia GUS, tak by wartości prawdopodobieństwo zgonu wyliczone na podstawie funkcji dopasowania krzywych rozkładu nie były niższe niż prawdopodobieństwem z tabel przeżycia dla ogólnej populacji.

Ze względu na brak dostępu danych, pozwalających otrzymać krzywą PFS (w populacji MDS+CMML+AML 20-30% blastów), stan przed progresją choroby modelowano na podstawie krzywej OS uwzględniającej stosunek median PFS oraz OS.

Dodatkowo, ze względu na fakt, że w badaniu AZA-AML-001 nie raportowano PFS, modelowanie RFS i PFS (w populacji z AML>30%), oparto na pochodzących z badania AZA-AML-001 danych dotyczących populacji, która osiągnęła remisję choroby (pacjenci z CR lub CRi) lub nie osiągnęła remisji (pozostali pacjenci). W populacji pacjentów z CR lub CRi oceniano ryzyko zgonu lub nawrotu choroby (tj. RFS), natomiast w populacji pacjentów, która nie osiągnęła CR lub CRi oceniano ryzyko zgonu lub progresji choroby (tj. PFS).

W modelu uwzględniono zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia, stwierdzonych u co najmniej 10% pacjentów w grupie azacytydyny w czasie badania AZA-001 (dla pacjentów z MDS+CMML+AML 20-30% blastów) lub AZA-AML-001 (dla pacjentów z AML>30% blastów).

Tabela 27. Skuteczność terapii

Parametr	Wartość parametru			Źródło
Udział pacjentów wchodzących do modelu na każdym z analizowanych etapów choroby MSD, CMML, AML 20-30% / Krzywa przeżycia	70,3% / 29,7%			BIA Vidaza
Udział pacjentów otrzymujących poszczególne formy leczenia w ramach CCR MDS+CMML+AML 20-30% AML >30%	IC	LDAC	BSC	Badanie AZA-001 i AZA-AML-001
	14%	27%	59%	
	18%	64%	18%	
Udział pacjentów z remisją wśród AML>30%	AZA: 28% CCR: 25%			Dombret 2016
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów MSD, CMML, AML 20-30%				Badanie AZA-001 (dane niepublikowane)
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów AML >30%				Badanie AZA-AML-001 (dane niepublikowane)

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia dla populacji pacjentów z MDS, CMML i AML 20-30% blastów przyjęto na podstawie badania GALGB 9221 (dla AZA i BSC) oraz publikacji Sekeres et al. 2004 (dla IC i LDAC).

W badaniu GALGB 9221 dane o jakości życia pochodzą z kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Wyniki te mapowano z wykorzystaniem algorytmu McKenzie 2009. Badanie CALGB 9221 nie pozwala na oszacowanie wartości użyteczności dla populacji leczonej chemioterapią (LDAC lub IC). W badaniu Sekeres et al. 2004 dane o jakości życia zbierano przy użyciu kwestionariusza SF-12. Wartości te mapowano poprzez algorytmy zaproponowane przez Brazier et al. 2002 lub Franks et al. 2004 oraz Gray et al. 2006

Ponadto ze względu na brak danych wnioskodawca przyjął następujące założenia:

- wartości użyteczności od 365. dnia pozostają stałe dla pacjentów pozostających w stanie MDS. Wartości użyteczności dla LDAC i IC w 0. dobie są porównywalne z wartościami dla azacytydyny i BSC (0,66-0,67);
- wartości użyteczności w stanie „Progresja do AML >30% blastów” odpowiada wyjściowej wartości użyteczności w stanie MDS (0,67).

Wartości użyteczności dla populacji pacjentów z AML >30% blastów przyjęto zgodnie z tymi zamieszczonymi przez wnioskodawcę w modelu ocenianym przez NICE (NICE 2016. Single Technology Appraisal. Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts.TA399). Wartości te uzyskano metodą mapowania (w analizie podstawowej wykorzystano Algorytm Proskorovsky'ego) wyników z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oceniającego jakość życia pacjentów w badaniu AZA-AML-001.

Szczegółowe wartości zostały przedstawione w Tabeli 28.

Tabela 28. Wyjściowe wartości użyteczności

Nazwa stanu w modelu	Wartość przyjęta w analizie				Źródło wartości pierwotnej
	AZA	IC	LDAC	BSC	
Pacjenci wchodzący do modelu z MSD, CMML, AML 20-30% (stan w modelu: „MDS”)	0:0,67	0:0,66	0:0,67	0:0,67	badania GALGB 9221 (dla AZA i BSC) publikacja Sekeres et al. 2004 (dla IC i LDAC)
	50:0,7	14:0,61	14:0,7	50:0,69	
	106:0,74	42:0,66	42:0,71	106:0,68	
	182:0,8	70:0,69	70:0,72	182:0,72	
	-	98:0,72	98:0,7	-	
	-	182:0,74	182:0,85	-	
	-	365:0,83	365:0,67	-	
Progresja pacjentów z MSD, CMML, AML 20-30% (stan w modelu: „Progresja do AML>30% blastów”)	0,67				Założenie własne
Pacjenci wchodzący do modelu z AML>30% (stan: „AML>30% brak remisji” i AML>30% remisja”)	Remisja: 0,7707 Brak remisji: 0,716				Badanie AZA-AML-001 (mapowanie wyników z kwestionariusza QLQ-C30)
Progresja u pacjentów z AML>30% (stan: „Nawrót lub progresja choroby”)	Progresja: 0,6233				
Dekrement wartości użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi	0,024				Wartości opublikowane w raporcie NICE 2016

Tabela 29. Charakterystyka pacjentów

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Wiek [lata]		Badanie AZA-001 i AZA-AML-001 (dane niepublikowane)
Odsetek mężczyzn		
Waga [kg]		
Powierzchnia ciała (BSA) [m ²]		

Uwzględnione koszty

Dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów jednostkowych oszacowano na podstawie opublikowanych i nieopublikowanych danych z badań AZA-001 i AZA-AML-001, dane na temat aktualnej praktyki klinicznej oparto na wynikach ankiety skierowanej do ekspertów klinicznych w dziedzinie hematologii oraz konsultacjach bezpośrednich z ekspertami, ponadto wykorzystano raport NICE 2016 i dane GUS. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, informator o umowach, dane DGL), statystyki JGP i obwieszczenia MZ.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt azacytydyny;
- koszt leków podawanych w ramach CCR: chemioterapii w niskich dawkach (LDAC), intensywnej chemioterapii (IC);
- koszt podania chemioterapii i monitorowania leczenia;
- koszt transfuzji preparatów krwiopochodnych: koszt przetaczanych jednostek, koszt hospitalizacji związanej z transfuzjami;
- koszt najlepszego leczenia wspomagającego (BSC): koszty monitorowania stanu pacjentów, koszty leków;
- koszt opieki paliatywnej: koszt hospicjum, koszt przetaczanych jednostek w ramach transfuzji preparatów krwiopochodnych, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 30. Zestawienie parametrów kosztowych w modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej				Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Zużycie zasobów					
Dawkowanie AZA w populacjach: MDS+CMML+AML 20-30% AML>30%	Dawka dobową	Liczba dni leczenia na cykl	Dawka mg na cykl	Liczba cykli leczenia	badania AZA-001 i AZA-AML-001 (dane nieopublikowane)

Dawkowanie CCR w populacjach: MDS+CMML+AML 20-30% AML>30%	Dokładny opis w AE wnioskodawcy „Tab. 14. Parametry zużycia IC.” str 31-32	badania AZA-001 i AZA-AML-001 (dane nieopublikowane)	
Transfuzja	Dokładny opis w AE wnioskodawcy „Tab. 16. Zużycie zasobów związane z transfuzją preparatów krwipochodnych (liczba przetaczanych jednostek).” str 36	badania AZA-001 i NICE 2016	
Opieka paliatywna: 1. Hospicjum 2. Transfuzje preparatów krwipochodnych – liczba jednostek 3. Udział pacjentów hospitalizowanych z powodu transfuzji preparatów krwipochodnych	Udział pacjentów korzystających ze świadczeń: 100%, w tym: w hospicjum stacjonarnym 13,7% w hospicjum domowym 86,3% Liczba osobodni na cykl: 28 dni AZA: KKP – 5,70, KKCz – 4,55 CCR: KKP – 5,85, KKCz – 4,78 100%	Założenia własne oraz sprawozdania NFZ za IV kwartał 2016 roku	
Parametry kosztowe			
Koszty substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (PLN/za 1 mg)			
Azacytydyna – cena podstawowa Azacytydyna – cena z RSS		wnioskowana cena zgodna z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny	
cytarabina, daunorubicyna, idarubicyna, kladrybina, etopozyd, mitoksantron	0,0348; 2,944; 74,8547; 23,4471; 0,1545; 13,3067	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. na dzień 1 lipca 2017 r. oraz komunikat DGL za styczeń – kwiecień 2017 r. z dnia 21 lipca 2017 r. (komunikat DGL)	
Podanie leczenia (za jeden dzień hospitalizacji/jedno świadczenie)			
Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (5.08.05.0000170)	3 pierwsze dni: 648,96 PLN kolejne dni: 594,88 PLN	Załącznik 1e (2) do zarządzenia Prezesa NFZ nr 54/2017/DGL z dnia 20 lipca 2017 r., zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (pod uwagę brano załączniki wchodzące w życie z dniem 1 października 2017 r.)	
Hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie (5.08.05.0000171)	3 pierwsze dni: 540,80 PLN kolejne dni: 486,72 PLN		
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A (5.08.05.0000175)	378,56 PLN		
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (5.08.05.0000173)	108,16 PLN		
Transfuzje preparatów krwipochodnych			
Przetoczenie napromienianego koncentratu krwinek czerwonych (5.53.01.0001507)	217,70 PLN	Załącznik 1b (4) i 1c (6) do zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2017/DSOZ z dnia 26 lipca 2017 r., zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (pod uwagę brano załączniki wchodzące w życie z dniem 1 października 2017 r.)	
Przetoczenie koncentratu/ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy (5.53.01.0000942)	1155,69 PLN		
Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwipochodnych w tym immunoglobulin (5.52.01.0001464)	270 PLN		
Leczenie zdarzeń niepożądanych			
Pacjenci z MDS+CMML +AML 20-30%	2005,05 PLN	Średni koszt hospitalizacji zgodnie z danymi ze statystyk JGP	
Pacjenci z AML > 30%	1978,50 PLN		

Dyskontowanie

W analizie uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W modelu ekonomicznym wykazano istotną różnicę w QALY pomiędzy interwencjami, pomimo że w badaniu AZA-AML-001 nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy terapią AZA i CCR w ocenie jakości życia, odpowiedzi na leczenie (CR+CRi, CR), EFS, PFS i przeżycia całkowitego.

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej dla porównania AZA vs CCR z perspektywy NFZ. W nawiasach przedstawiono wyniki z RSS

Parametr	AZA	CCR
Całkowity koszt leczenia [PLN] w tym	317 366	148 965
Koszt chemioterapii		
Koszt podania chemioterapii		
Koszt preparatów krwiopochodnych		
Koszt podania preparatów krwiopochodnych		
leczenie AE		
BSC (leczenie + monitorowanie)		
Opieka paliatywna		
Koszt inkrementalny [PLN]	168 401	
Efekt [QALY]	2,34	1,15
Efekt inkrementalny [QALY]	1,19	
ICUR [PLN/QALY]	141 863	

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wykazała, że zastosowanie AZA jest droższe i skuteczniejsze od leczenia standardowego (CCR) w dożywnym horyzoncie czasowym. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywnym wyniósł 141 863 PLN/QALY i [] PLN/QALY odpowiednio bez uwzględnienia RSS i przy uwzględnieniu RSS. ICUR uzyskany przy cenie uwzględniającej RSS jest poniżej obowiązującego progu opłacalności (130 002 PLN/QALY).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 32. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy dla porównania AZA vs CCR z perspektywy NFZ. W nawiasie przedstawiono w wyniki bez RSS.

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]
Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy / § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań (...)	[]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [] PLN

¹ 130 002 PLN

z perspektywy NFZ. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto ().

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie było w opinii wnioskodawcy obarczone największą niepewnością.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z analizą ekonomiczną wnioskodawcy, w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy:

- udział pacjentów wchodzących do modelu na każdym z analizowanych etapów choroby (scenariusz 1a, 1b),
- horyzont analizy (scenariusz 2),
- sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia (scenariusz 3a, 3b, 3c)
- dyskontowanie (4a, 4b, 4c),
- udział mężczyzn (5a, 5b),
- masa ciała (6a, 6b),
- powierzchnia ciała (7a, 7b),
- wskaźnik remisji w populacji z AML >30% blastów (8a, 8b),
- odsetki pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych (9a, 9b),
- wartości użyteczności (10a, 10b, 11, 12, 13),
- w ramach zużycia zasobów i kosztów: liczba cykli chemioterapii (14a, 14b), koszty leków w CCR (16a, 16b), udział pacjentów przyjmujących AZA w ambulatorium (15), koszty podania chemioterapii (17a, 17b), koszty preparatów krwiopochodnych (18a, 18b), koszty podania preparatów krwiopochodnych (19a, 19b), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (20a, 20b), koszty BSC (21a, 21b), koszty hospicjum (22a, 22b).
- wariant dodatkowy przedstawiony w ramach uzupełnień: wskaźnik remisji w populacji z AML >30% blastów (U1), odsetki pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych (U2), wartości użyteczności — MDS+CMML+AML 20-30% (U3), wszystkie warianty U1-3 łącznie (U4).

Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

We wszystkich wariantach strategia z użyciem AZA jest opcją skuteczniejszą i droższą. Przy założeniach większości scenariuszy otrzymano wyniki ICUR powyżej obowiązującego progu opłacalności kosztowej (wyjątek stanowi scenariusz 4b — brak dyskontowania efektów zdrowotnych, scenariusz 7a — zmniejszenie założonej powierzchni ciała). Istotny wzrost wskaźnika ICUR (powyżej 200 PLN/QALY) zaobserwowano w przypadku scenariusza 2 (brak ekstrapolacji wyników poza obserwację z badań AZA-001 i AZA-AML-001), scenariusza 3a (ekstrapolacja krzywych przeżycia – funkcja wykładnicza) i scenariusza 3b (ekstrapolacja krzywych przeżycia – funkcja Weibulla).

Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

We wszystkich wariantach strategia z użyciem AZA jest opcją skuteczniejszą i droższą. Przy założeniach większości scenariuszy otrzymano wyniki ICUR poniżej obowiązującego progu opłacalności kosztowej (wyjątek stanowi scenariusz 1a (zmiana udziałów pacjentów wchodzących do modelu), scenariusz 2 (brak ekstrapolacji wyników poza obserwację z badań AZA-001 i AZA-AML-001), scenariusza 3a (ekstrapolacja krzywych przeżycia – funkcja wykładnicza) i scenariusza 3b (ekstrapolacja krzywych przeżycia – funkcja Weibulla), scenariusz 4a (brak dyskontowania kosztów) i scenariusz 7b (zwiększenie założonej powierzchni ciała)). Najwyższą wartość współczynnika ICUR wynoszącą PLN otrzymano przy założeniach scenariusza 2.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że w 100% przypadków, AZA jest strategią skuteczniejszą i droższą. ICUR dla strategii z wykorzystaniem AZA jest poniżej progu opłacalności (130 002 PLN/QALY) w 29% i przypadków odpowiednio bez uwzględnienia i z uwzględnieniem RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	<p>W analizie ekonomicznej jak i w całym raporcie HTA wnioskodawcy, populacja docelowa zdefiniowana w ramach schematu PICOS, to populacja zgodna z wskazaniem rejestracyjnym produktu Vidaza. Wskazanie rejestracyjne dla produktu Vidaza obejmuje populację dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z:</p> <ul style="list-style-type: none"> zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. International Prognostic Scoring System, IPSS); przewlekłą białaczką mielomonocytową z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej; ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO); ostrą białaczką szpikową z >30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO. <p>Wybór takiej populacji jest spójny w obrębie wszystkich przygotowanych przez wnioskodawcę analiz (analiza ekonomiczna, APD, analiza kliniczna i analiza wpływu na budżet), <u>jednak jest niezgodny z wskazaniem z wniosku refundacyjnego, które obejmuje tylko i wyłącznie pacjentów z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów.</u></p> <p>Ponadto implementując skuteczność kliniczną do modelu dla pacjentów AML z >30% blastów, wykorzystano dane z badania AZA-AML-001. Należy pokreślić że istnieje niespójność pomiędzy wnioskiem refundacyjnym (pacjenci z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów) a populacją włączoną do badania klinicznego AZA-AML-001 (pacjenci ≥ 65 lat z nowo zdiagnozowaną, histologicznie potwierdzoną de novo lub wtórną AML z > 30% blastów, którzy nie byli zakwalifikowani do HSCT o pośrednim lub wysokim ryzyku cytogenetycznym). Patrz komentarz w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.</p>
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Brak uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Analizę przeprowadzono w dożywotni horyzoncie czasowym. Pacjenci wchodzi do modelu w wieku 72 lat (średnia ważona median wieku z badań AZA-001 i AZA-AML-001) i są obserwowani do ukończenia 101. roku życia (tj. ostatnim rokiem analizy jest rok, w którym pacjenci mają 100 lat). W bardzo zbliżonym modelu ocenianym przez NICE w 2016 r. (Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts (TA399) modelowanie przeprowadzono w 10 letnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił oszacowania dla horyzontu czasowego równego długości badań (scenariusz 2 - brak ekstrapolacji wyników poza obserwacje z badań AZA-001 i AZA-AML-001).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

„Model oparto na danych pochodzących z dwóch badań, w których oceniano chorych na różnych etapach tej samej choroby — MDS+CMML+AML 20-30% i AML >30% blastów. Rozbicie takie, wynikające z wprowadzenia klasyfikacji WHO (zamiast klasyfikacji FAB) po etapie randomizacji badania AZA-001, warunkuje konstrukcję modelu i stanowi jednocześnie ograniczenie w postaci mniejszej homogeniczności danych. Wpływ tego ograniczenia starano się minimalizować poprzez wprowadzenie możliwie dużej jednorodności modelowania i przyjęcie spójnych wartości bez względu na etap choroby, w jakim chory wchodzi do modelu, co z kolei w przypadku części parametrów sprawiło, że konieczne stało się wprowadzenie w analizie wrażliwości zmienności modelowanej, a nie obserwowanej. Podejście takie, często spotykane w przypadku parametrów, dla których nie ma danych dotyczących zmienności, zastosowano również w zakresie danych kosztowych. Przyjęte szerokie zakresy zmienności parametrów pozwalają jednocześnie na możliwe pełne oszacowanie wpływu poszczególnych czynników na wyniki analizy, co ma szczególne znaczenie przy mnogości wykorzystanych źródeł i założeń. Przeprowadzona analiza wrażliwości (szczególnie scenariuszowa analiza wrażliwości) wykazała dużą stabilność wyników analizy bez względu na wartość testowanych parametrów.

Pomimo dążenia do jednorodności pomiędzy dwoma modelowanymi etapami choroby, część założeń pozostała różna, przy czym najczęściej wynika to z różnego realnego zużycia zasobów związanego z różnym nasileniem objawów. Główną taką niezgodność stanowi podejście w zakresie wartości użyteczności — dane dotyczące jakości życia zbierano jedynie w badaniu AZA-AML-001, w związku z czym konieczne było założenie literaturowych wartości użyteczności w przypadku chorych wchodzących do modelu na etapie MDS+CMML+AML 20-30%. Ostatecznie dla takich pacjentów przyjęto wartości użyteczności takie, jak we wniosku ocenianym przez AOTM w 2013 r. [Wniosek 2013 r.]. Istnieje również pewna niezgodność w zastosowaniu algorytmów mapowania wartości użyteczności — dla etapu AML>30% blastów przyjęto w analizie podstawowej algorytm Proskorovsky'ego, tak jak w analizie ocenianej przez NICE [NICE 2016], natomiast dla etapu MDS+CMML+AML 20-30% dostępne były tylko dane mapowane algorytmem McKenziego. Ograniczenie to testowano w analizie wrażliwości, która wykazała minimalny wpływ wyboru algorytmu mapowania (wybór możliwy tylko dla AML>30% blastów) na wyniki analizy.

Dane ekstrapolowano poza horyzont badań, co jest typowym zabiegiem w przypadku analiz przeżycia, gdzie jest duża liczba cenzurowanych obserwacji. Zarówno sam fakt ekstrapolacji, jak i jej metodę testowano w analizie wrażliwości — analiza wykazała dość dużą spójność uzyskiwanych wyników.

Innym ograniczeniem, jest brak dostępu do danych pierwotnych pozwalających otrzymać krzywą PFS dla MDS+CMML+AML 20-30%. Z tego względu w analizie wykorzystano PFS modelowany metodą przeskalowanego czasu życia (ang. accelerated failure time models, AFT) na bazie dostępnej krzywej OS z uwzględnieniem stosunku median przeżycia wolnego od progresji.

W odróżnieniu od analizy z 2013 r. pominięto podział populacji na podgrupy. Rozbicie na podgrupy byłoby niespójne z celem wniosku, jakim jest zapewnienie leczenia jak najszerszej grupie chorych i jednocześnie prowadziłyby do większego skomplikowania i tak złożonego modelu i zmniejszenia czytelności analizy.

Pewnym ograniczeniem jest również brak możliwości porównania wyników niniejszej analizy z danymi literaturowymi — nie odnaleziono żadnych analiz dla populacji zdefiniowanej we wniosku. Odnaleziono analizy ekonomiczne przeprowadzone dla poszczególnych etapów choroby wskazują jednak na poprawność założeń przyjętych w niniejszej analizie”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

„Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach listy leków refundowanych w chemioterapii preparatu Vidaza®, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w całym spektrum zarejestrowanych wskazań, tj. leczeniu dorosłych chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT), 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),
- AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO”.

Zdaniem analityków wybór takiej populacji jest spójny w obrębie wszystkich przygotowanych przez wnioskodawcę analiz (analiza ekonomiczna, APD, analiza kliniczna i analiza wpływu na budżet), jednak jest niezgodny z wskazaniem z wniosku refundacyjnego, które obejmuje tylko i wyłącznie pacjentów z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów. Patrz komentarz w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Podejście to jest w opinii analityków Agencji właściwe między innymi ze względu na istnienie randomizowanych badań porównujących AZA z standardową terapią (CCR).

Komparator

Uzasadnienie do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

Model

Wnioskodawca zastosował w analizie ekonomicznej model Markowa. W modelu wyróżniono 6 stanów zdrowia: „AML \geq 30%, Brak remisji”, „AML \geq 30%, Remisja”, „MDS”, „Nawrót lub Progresja choroby”, „Progresja do AML \geq 30% blastów” i „Zgon”. Zgodnie z założeniem modelu, pacjenci rozpoczynają leczenie w ramach trzech stanów: „AML \geq 30%, Brak remisji”, „AML \geq 30%, Remisja”, „MDS”. Pacjenci mogą pozostać w powyższych stanach, bądź w wyniku progresji choroby przejść do stanów: „Nawrót lub progresja choroby”, „Progresja do AML \geq 30% blastów” i „Zgon”.

W opinii analityków Agencji struktura taka jest typowa dla modelowania przebiegu choroby nowotworowej. Głównym ograniczeniem jest implementacja do modelu stanów („MDS” i „Progresja do AML \geq 30% blastów”) nie wynikających z wskazania refundacyjnego.

W modelu zaimplementowano parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa Vidazy uzyskane w populacji pacjentów z MSD, CMML, AML 20-30% blastów i AML >30% blastów odpowiednio na podstawie wyników badań klinicznych AZA-001 i AZA-AML-001.

Horyzont

Przyjęty w analizie wnioskodawcy horyzont był dożywni (28 lat). Wykorzystanie dożywnego horyzontu czasowego jest najczęstszym podejściem dla analiz CUA dotyczących chorób nowotworowych.

Dożywni horyzont analizy może stanowić istotne ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące skuteczności pochodzą z krótkiego okresu obserwacji albo gdy brak dowodów na skuteczność ocenianego leku w późniejszym okresie – po zaprzestaniu terapii lub po włączeniu kolejnej linii leczenia. Należy podkreślić, że wykorzystane jako źródło danych o skuteczności klinicznej AZA, były badania z maksymalnym okresem obserwacji wynoszącym 24 miesiące.

Wnioskodawca uznał 28-letni horyzont czasowy za wystarczający w celu uwzględnienia przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, uzasadniając to średnim wiekiem pacjentów z badań AZA-001 i AZA-AML-001 wynoszącym 72 lat.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił również oszacowania dla horyzontu czasowego równego długości badań (scenariusz 2 - brak ekstrapolacji wyników poza obserwacje z badań AZA-001 i AZA-AML-001).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Krytycznie należy ocenić wykorzystanie parametrów (dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa, charakterystyki populacji czy zużycia zasobów) zaimplementowanych z badania AZA-001 do modelu wnioskodawcy.

Szczegółowe zastrzeżenia Agencji sformułowane w zakresie wykorzystania danych z badania AZA-001 obejmującego populację niezgodną z wnioskiem refundacyjnym, przedstawiono w rozdziale „5.3.Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy”, „4.1.1.„Ocena kryteriów włączenia/ wykluczenia” oraz w rozdziale „3.1.2.3.Ocena analityków Agencji”.

Dodatkowo należy pokreślić niespójność pomiędzy populacją wynikającą z wskazania refundacyjnego a populacją włączoną do badania klinicznego AZA-AML-001. Implementując skuteczność kliniczną do modelu dla pacjentów AML z >30% blastów, wykorzystano dane z badania AZA-AML-001 dotyczącego znacznie bardziej zawężonej populacji (tzn.: pacjenci ≥ 65 lat z nowo zdiagnozowaną, histologicznie potwierdzoną de novo lub wtórną AML z > 30% blastów, którzy nie byli zakwalifikowani do HSCT o pośrednim lub wysokim ryzyku cytogenetycznym). Skutkuje to brakiem możliwości dostosowania modelu (w oparciu o wyniki badania AZA-AML-001) do wskazania refundacyjnego.

Na potrzebę doprecyzowania wskazania refundacyjnego wskazywał w swojej opinii prof. Krzysztof Lewandowski.

W zakresie danych kosztowych zauważono różnice pomiędzy opisem RSS zamieszczonym w dokumencie „propozycja instrumentu dzielenia ryzyka” z dnia 31.07.2017 a danymi wejściowymi do modelu ekonomicznego. Pozostałe dane kosztowe są aktualne i zgodne ze stanem faktycznym. Parametry kosztowe, które potencjalnie mogą mieć największy wpływ na wyniki zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

W ramach analizy wrażliwości testowano zmianę parametrów użyteczności, skuteczności (założenie że skuteczność interwencji i komparatorów jest identyczna) zmiana użyteczności nie wpływa na zmianę wnioskowania z analizy ekonomicznej.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca w ramach walidacji modelu opisał proces walidacji wewnętrznej i konwergencji. Brak odniesienia wnioskodawcy do walidacji zewnętrznej modelu.

Walidacja wewnętrzna modelu polegała na wprowadzeniu zerowych i skrajnych wartości oraz na zrównaniu wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów.

Dodatkowo przeprowadzono walidację konwergencji, polegającą na odniesieniu się do wyników innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia AZA w MDS+CMML+AML 20-30% i AML >30%. W toku wyszukiwania wnioskodawca nie zidentyfikował żadnej analizy ekonomicznej zgodnej z populacją docelową. Należy jednak podkreślić, że jak w całym raporcie HTA, tak i tutaj wnioskodawca nie odnosił się do wskazania refundacyjnego.

Wnioskodawca odnalazł jedną analizę ekonomiczną (Tikhonova 2017) oceniającą AZA w populacji pacjentów z AML >30%, jednak ze względu na dużo szerszą definicję populacji docelowej w analizie ekonomicznej (Patrz Rozdział „5.1.1.Opis i struktura modelu wnioskodawcy” -> Cel analizy) odrzucił powyższą publikację.

W związku z powyższym w

Tabela 34 przedstawiono zestawienie podstawowych parametrów i założeń analizy ekonomicznej wnioskodawcy z założeniami modelu opisanego w publikacji Tikhonova 2017.

Tabela 34. Podstawowe założenia i wyniki analizy ekonomicznej dla AZA

Analiza ekonomiczna	Porównane interwencje	Populacja	Horyzont	Założenia	Wyniki i wnioski
Analiza ekonomiczna dla AZA*	AZA vs CCR (IC+BSC, LDAC+BSC, BSC)	MDS+CMML+ AML 20-30% i AML >30%	Dożywotni (28 lat) Średni wiek pacjentów wchodzących do modelu: 72 lata	Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo na podstawie badania: AZA-AML-001 Model Markowa z następującymi stanami: remisja, brak remisji, nawrót choroby/progresja, zgon Dyskontowanie: 5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych Jakość życia: Badanie AZA-AML-001 (mapowanie wyników z kwestionariusza QLQ-C30)	Lek Vidaza jest opcją kosztowo-efektywną w porównaniu do leczenia standardowego (CCR) przy uwzględnieniu zaproponowanego mechanizmu RSS. Patrz wyniki przedstawione w Rozdziale „5.2.1. Wyniki analizy podstawowej”.
Tikhonova 2017**	AZA vs CCR (IC+BSC, LDAC+BSC, BSC)	AML>30% blastów	Dożywotni (10 lat) Średni wiek pacjentów wchodzących do modelu: 75 lata	Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo na podstawie badania: AZA-AML-001 Model Markowa z następującymi stanami: remisja, brak remisji, nawrót choroby/progresja, zgon Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i wyników zdrowotnych Jakość życia: Badanie AZA-AML-001 (mapowanie wyników z kwestionariusza QLQ-C30)	<u>Wyniki</u> Analiza podstawowa wnioskodawcy ICUR wyniósł od £20,648 do £62,518 za QALY Przy uwzględnieniu uwag ERG do modelu wnioskodawcy ICUR wyniósł £273,308 per QALY Uwzględniając uwagi ERG według NICE, ICUR wyniósł £63,000 za QALY <u>Wnioski</u> Według ERG po uzupełnieniu modelu, technologia nie jest kosztowo efektywna przy prognozie wynoszącym £30,000 za QALY ERG zidentyfikował liczne błędy w modelu ekonomicznym wnioskodawcy i związku z tym uważa, że wyniki modelu nie są wiarygodne Zgodnie z analizą przeprowadzoną przez ERG leczenie azacytydyną prowadzi do wydłużenia życia o 1,8 – 2,5 mc, w związku z czym azacytydyna nie spełnia kryteriów „end-of-life criteria”
Uwagi	Struktura modeli i możliwości przejść między stanami są zbliżone. W obu analizach uwzględnione te same kategorie kosztowe. Źródło danych dot. jakości życia, skuteczności i bezpieczeństwa AZA w populacji pacjentów AML>30% blastów, stanowiło badanie AZA-AML-001. <u>W obu analizach przyjęto dożywotni horyzont czasowy, jednak jego długość istotnie się różni (10 lat w analizie ocenianej przez NICE vs 28 lat w analizie ocenianej przez AOTMIŃ).</u> Brak informacji czy zastrzeżenia zgłoszone przez EGR i NICE, zostały podczas procesu walidacji konwergencji uwzględnione. Podstawowe zastrzeżenia dotyczyły: 1. Podejścia firmy Celgene do modyfikacji OS dla kolejnych linii leczenia AML. W analizie podstawowej firmy Celgene, modyfikacja OS dla kolejnych linii leczenia dotyczyła tylko pacjentów leczonych CCR. Natomiast w badaniu AZA-AML-001 pacjenci w obydwu ramionach otrzymywali kolejną linię leczenia (około 30% pacjentów otrzymało aktywne leczenie w ramach drugiej linii). 2. Brak spójności danych dotyczących okresu leczenia pomiędzy modelem firmy Celgene a danymi z badania AZA-AML-001. 3. W modelu firmy Celgene założono proporcjonalność hazardów przy obliczaniu OS, natomiast dane z badania AZA-AML-001 nie potwierdzają takiego założenia.				

*Analiza ekonomiczna. Vidaza (azacytydyna) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki mielomonocytovej. Warszawa, lipiec 2017.

**Tikhonova IA, Hoyle MW, Snowsill TM, Cooper C, Varley-Campbell JL, Rudin CE, Mujica Mota RE. Azacitidine for Treating Acute Myeloid Leukaemia with More Than 30 % Bone Marrow Blasts: An Evidence Review Group Perspective of a National Institute for Health and Care Excellence Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics. 2017.

Tabela została uzupełniona w oparciu o Tabelę „Omówienie włączonych badań i wniosków” na str. 91 w AE wnioskodawcy oraz na podstawie dokumentu NICE z 2016 r. (Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts (TA399)).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji dostosowano model wnioskodawcy do oceny wskazania rejestracyjnego (brak możliwości dostosowania modelu do wniosku refundacyjnego, patrz ograniczenia opisane w rozdziale „5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu”) poprzez zmianę parametru - udział pacjentów wchodzących do modelu na etapie MDS+CMML+AML 20-30% blastów, z 70% na 0%.

Tabela 35. Aktualizacja wyników analizy ekonomicznej dla porównania AZA vs CCR z perspektywy NFZ w dożywotnim horyzoncie czasowym (28 lat) w nawiasach przedstawiono wyniki z RSS

Parametr	AZA	CCR
Całkowity koszt leczenia [PLN] w tym	226 007 ()	112 424
Koszt chemioterapii		
Koszt podania chemioterapii		
Koszt preparatów krwipochodnych		
Koszt podania preparatów krwipochodnych		
leczenie AE		
BSC (leczenie + monitorowanie)		
Opieka paliatywna		
Koszt inkrementalny [PLN]		113 583
Efekt [QALY]	1,60	1,26
Efekt inkrementalny [QALY]		0,34
ICUR [PLN/QALY]		334 067

W wyniku aktualizacji modelu inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim wzrósł z 141 863 PLN/QALY do 334 067 PLN/QALY i z () PLN/QALY do () PLN/QALY odpowiednio bez uwzględnienia RSS i przy uwzględnieniu RSS.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach listy leków refundowanych w chemioterapii preparatu Vidaza, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w całym spektrum zarejestrowanych wskazań, tj. leczeniu dorosłych chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT), 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),
- AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO”.

W analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym. W ramach analizy przeprowadzono porównanie produktu Vidaza z trzema terapiami (CCR):

- chemioterapia w niskich dawkach (LDAC) + najlepsze leczenie wspomagające (BSC),
- intensywna chemioterapia (IC) + najlepsze leczenie wspomagające (BSC),
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że zastosowanie AZA jest droższe i skuteczniejsze od leczenia standardowego (CCR) w dożywotnym horyzoncie czasowym. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnym wyniósł 141 863 PLN/QALY i [redacted] PLN/QALY odpowiednio bez uwzględnienia RSS i przy uwzględnieniu RSS.

Wnioskodawca w modelu ekonomicznym wykazał istotną różnicę w QALY pomiędzy ocenianymi interwencjami, pomimo że w badaniu AZA-AML-001 nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy terapią AZA i CCR w ocenie jakości życia, odpowiedzi na leczenie (CR+CRi, CR), EFS, PFS i przeżycia całkowitego.

Podstawowym ograniczeniem jest wybór populacji i tym samym parametrów wejściowych do modelu niezgodnych z wskazaniem z wniosku refundacyjnego (które obejmuje tylko i wyłącznie pacjentów z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów). Ponadto implementując skuteczność kliniczną do modelu dla pacjentów AML z >30% blastów, wykorzystano dane z badania AZA-AML-001. Należy pokreślić że istnieje niespójność pomiędzy wnioskiem refundacyjnym (pacjenci z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów) a populacją włączoną do badania klinicznego AZA-AML-001 (pacjenci \geq 65 lat z nowo zdiagnozowaną, histologicznie potwierdzoną de novo lub wtórną AML z > 30% blastów, którzy nie byli zakwalifikowani do HSCT o pośrednim lub wysokim ryzyku cytogenetycznym).

W ramach obliczeń własnych Agencji dostosowano model wnioskodawcy do oceny wskazania rejestracyjnego poprzez zmianę parametru - udział pacjentów wchodzących do modelu na etapie MDS+CMML+AML 20-30% blastów, z 70% na 0%. W wyniku aktualizacji modelu inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnym wzrósł z 141 863 PLN/QALY do 334 067 PLN/QALY i z [redacted] PLN/QALY do [redacted] PLN/QALY odpowiednio bez uwzględnienia RSS i przy uwzględnieniu RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna) w całym spektrum zarejestrowanych wskazań, tj.: leczenie chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), z:

- zespołami mielodysplastycznymi (MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS);
- przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej;
- ostrą białaczką szpikową (AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO);
- AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO.

Komentarz AOTMiT

Jako populację docelową dla analizy wpływu na budżet wnioskodawca wskazał całą populację objętą wskazaniem rejestracyjnym. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, analizowaną populację powinni stanowić dorośli pacjenci z ostrą białaczką szpikową (AML) z > 30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO. Ponadto w treści wskazania refundacyjnego nie uwzględniono zawężenia wskazania do pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Vidaza (azacytydyna) stosowana w pozostałych wskazaniach (MDS, CMML oraz AML z 20-30% blastów w szpiku) była już przedmiotem Agencji w 2013 r. (AWA nr AOTM-OT-4352-2/2013) i znajduje się na liście leków refundowanych w ramach chemioterapii.

Stanowisko Agencji wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3. *Ocena analityków Agencji*

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Założono, że horyzont analizy dotyczy 2018 i 2019 roku.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W związku z brakiem istotnego współpłacenia (leczenie realizowane w ramach chemioterapii, jedyne koszty bezpośrednie, w których uczestniczy pacjent, to leczenie działań niepożądanych i kosztów opieki paliatywnej, które w analizie ekonomicznej stanowiły <1% kosztów inkrementalnych), odstąpiono od przeprowadzania dodatkowej analizy kosztów ponoszonych przez pacjenta oraz analizy z perspektywy wspólnej – płatnika publicznego i pacjenta.

Populacja

Populację docelową w analizie wnioskodawcy stanowią pacjenci z ostrą białaczką szpikową (AML) z > 30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO. u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Scenariusze analizy

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym przedstawiono sytuację, w której azacytydyna we wnioskowanym wskazaniu nie jest refundowana oraz scenariusz nowy, w którym przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z refundacją preparatu azacytydyny.

Struktura i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu

Tabela 36. Udział pacjentów otrzymujących poszczególne formy leczenia

Struktura rynku leków stosowanych w AML >30% blastów	Scenariusz istniejący*	Scenariusz nowy
LDC	64%	24%
IC	18%	7%
BSC	18%	7%
AZA	0%	63%**

* Odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne formy leczenia w ramach CCR przyjęto zgodnie z danymi z badania AZA-AML-001

** Oszacowano na podstawie opinii ekspertów

Ze względu na niską liczebność populacji docelowej, przyjęto że docelowa liczebność populacji leczonej zostanie osiągnięta już w 1. roku refundacji.

Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości ograniczono do przetestowania wpływu założeń dotyczących powierzchni ciała i sposobu ekstrapolacji krzywych przeżycia na wyniki scenariusza najbardziej prawdopodobnego.

Tabela 37. Zmienne testowane w analizie wrażliwości

Scenariusz w analizie wrażliwości w modelu ekonomicznym	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
3a	Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia	Log-normalny	Wykładniczy	Testowano inne dopasowania do danych
7a	Powierzchnia ciała	1,8 m ²	Minimalny: 1,5 m ²	20% zakres zmienności (95% CI) testowanej wartości wyn kający z przyjęcia SE na poziomie 10% wartości wyjściowej
7b			Maksymalny: 2,2 m ²	

Warianty analizy (scenariusze skrajne)

W analizie uwzględniono scenariusz najbardziej prawdopodobny oraz scenariusze minimalny i maksymalny, w których uwzględniono skrajne założenia dotyczące liczebności populacji.

Opis modelu

Analogicznie do modelu ekonomicznego, model analizy wpływu na budżet zbudowano w oparciu o cykle terapii o długości 28 dni. Rok analizy składa się zatem z 13 cykli lub 14 cykli (1 rok), a cały model z 27 cykli. Wykorzystano szacowane przez model ekonomiczny koszty terapii, które przypisano docelowej populacji, zakładając, że pacjenci są włączani do leczenia liniowo w ciągu roku.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Oszacowanie populacji docelowej (AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO)

Ze względu na brak danych epidemiologicznych dotyczących liczebności populacji z AML z >30% blastów w szpiku, szacowanie liczebności tej populacji oparto na opiniach ekspertów klinicznych.

W przypadku pacjentów z ostrą białaczką szpikową z odsetkiem blastów w szpiku >30%, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), eksperci kliniczni szacują, że od 60% do 70% (średnio 63%) z 300-400 pacjentów będzie kwalifikowanych do leczenia azacytydyną, co przekłada się na 180-280 pacjentów (średnio 219).

Uwagi Agencji do oszacowanej przez wnioskodawcę populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 6.3.1. *Ocena modelu wnioskodawcy*

Oszacowanie kosztów

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów, związane z:

- zakupem leków (koszt substancji czynnych: azacytydyna, cytarabina, daunorubicyna, kładrybina, idarubicyna, mitoxantron, etopozyd);

- podaniem i monitorowaniem leczenia;
- przetoczeniem preparatów krwiopochodnych (koszt preparatów oraz koszt ich podania);
- najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC; stosowane leki oraz monitorowanie leczenia);
- opieką paliatywną;
- leczeniem działań niepożądanych.

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano dane kosztowe zastosowane w analizie ekonomicznej (przedstawione w rozdziale 5.1.2. *Dane wejściowe do modelu*).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	350 (300 - 400)*	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Wnioskowana technologia nie jest obecnie stosowana w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów w szpiku	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	219 (180-280)**	

* Oszacowana populacja pacjentów dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) z > 30% blastów w szpiku.

** Oszacowanie ekspertów oparte na założeniu, że do leczenia azacytydyną będzie kwalifikowanych średnio 63% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową z > 30% blastów w szpiku niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

W analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy przedstawiono scenariusz istniejący w którym azacytydyna jest refundowana w zakresie obowiązującego wskazania refundacyjnego oraz scenariusze nowe, w których azacytydyna jest refundowana w pełnym zakresie wskazania rejestracyjnego. W celu zwiększenia przejrzystości prezentacji kosztów związanych z wprowadzeniem refundacji azacytydyny u pacjentów z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów, w wynikach analizy pominięto koszty refundacji azacytydyny u pacjentów MDS/AML20-30% blastów/CMML. Przedstawiony przez AOTMiT wariant prezentacji wyników nie wpływa na wielkość inkrementalnych kosztów całkowitych.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Koszt azacytydyny	0	0				
Koszt chemioterapii	161 327	171 072				
Koszt podania i monitorowania leczenia	4 621 859	5 312 560				
Koszt preparatów krwiopochodnych	6 894 500	14 106 144				
Koszt podania preparatów krwiopochodnych	156 119	588 833				
Koszty leczenia działań niepożądanych	601 068	601 068				
BSC (leczenie + monitorowanie)	186 506	703 444				
Opieka paliatywna	1 530 865	2 991 257				
Koszt całkowity	14 152 244	24 474 378	28 180 023	43 733 045	14 027 779	19 258 667

W wariantcie nieuwzględniającym rozwiązań RSS, oszacowane dodatkowe koszty dla budżetu płatnika związane z wprowadzaniem refundacji azacytydyny we wnioskowanej populacji wyniosły 14,03 mln PLN (od

11,54 mln PLN do 17,96 mln PLN) i 19,26 mln PLN (od 15,83 mln PLN do 24,62 mln PLN) odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

W wariantcie uwzględniającym rozwiązania RSS, oszacowane dodatkowe koszty dla budżetu płatnika związane z wprowadzaniem refundacji azacytydyny we wnioskowanej populacji wyniosły [redacted] i [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Ze względu na brak danych epidemiologicznych dotyczących liczebności populacji z AML z >30% blastów w szpiku, szacowanie liczebności tej populacji oparto na opiniach ekspertów klinicznych, należy jednak zaznaczyć, że w oszacowana wartość została zawężona do pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Jako populację docelową, zgodną z treścią wniosku refundacyjnego, należy przyjąć populację dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) z > 30% blastów w szpiku.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Strukturę i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu przyjęto na podstawie danych z badania AZA-AML-001 oraz na podstawie opinii ekspertów
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Brak uwag
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Kwalifikacja do obecnie istniejącej grupy limitowej 1118.0.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano wariant minimalny i maksymalny oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Jako populację docelową dla analizy wpływu na budżet wnioskodawca wskazał całą populację objętą wskazaniem rejestracyjnym, jednakże konstrukcja modelu ekonomicznego umożliwiła przedstawienie wyników dla populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) z > 30% blastów w szpiku, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Populacja docelowa została oszacowana przez wskazanych przez wnioskodawcę ekspertów klinicznych na ok. 219 (180-280) pacjentów, należy jednak zaznaczyć, że oszacowana wartość została zawężona do pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Jako populację docelową, zgodną z treścią wniosku refundacyjnego, należałoby przyjąć populację dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową z > 30% blastów w szpiku, która została oszacowana przez wnioskodawcę na ok. 350 pacjentów. Wartość ta wykracza poza wariant maksymalny oszacowań analizy.

Treść wskazania refundacyjnego wskazuje przy tym na rozbieżność kryteriów kwalifikacji do leczenia azacytydyną pomiędzy pacjentami w populacji wnioskowanej (AML z > 30% blastów w szpiku), a pacjentami z AML aktualnie objętymi refundacją azacytydyny (populacja pacjentów z AML z 20-30% blastów w szpiku, która jest zawężona do pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych).

Należy podkreślić również, że wskazanie refundacyjne obejmuje populację pacjentów szerszą niż ze wskazaniem rejestracyjnym.

Trudności w weryfikacji oszacowania wnioskodawcy związane są z brakiem danych epidemiologicznych dotyczących liczebności populacji z AML z >30% blastów.

Przekazane przez NFZ dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD - 10: C92.0 Ostra białaczka szpikowa nie określają poziomu blastów w szpiku raportowanych pacjentów, w związku z czym analizując dane NFZ nie można było na ich podstawie jednoznacznie oszacować wielkości populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym (stąd liczba ta może odbiegać od oszacowań wnioskodawcy).

Z kolei liczbę nowych przypadków zachorowań na AML zaprezentowano w raporcie z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), według którego rocznie zgłaszano od 424 do 637 zachorowań (średnia 538) na ostre białaczki szpikowe. Należy jednak zwrócić uwagę, że podstawą rejestru były zgłoszenia zachorowań przesyłane z ośrodków hematologicznych w kraju, co związane jest z ryzykiem niedoszacowania rzeczywistej skali zachorowań na AML w Polsce ze względu na niepełną liczbę zgłoszeń.

W oparciu o dane z powyższego rejestru, liczbę pacjentów z rozpoznaniem AML oszacował również prof. Krzysztof Lewandowski. Na podstawie zgłoszonych rocznych zachorowań na ostre białaczki szpikowe według grup wiekowych w latach 2004–2010, ekspert wskazał średnią ilość wszystkich pacjentów z AML na 545/rok. Zarówno dane IHiT jak i oszacowanie eksperta nie określają poziomu blastów w szpiku raportowanych pacjentów.

Do częściowej próby weryfikacji oszacowanej populacji docelowej Agencja zdecydowała się wykorzystać dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C92.0, którym zrefundowano azacytydynę (134 pacjentów w 2016 r.). Należy zaznaczyć, że azacytydyna jest obecnie refundowana w populacji pacjentów z AML z 20-30% blastów w szpiku u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Przy uwzględnieniu danych IHiT o 538 nowych przypadkach AML rocznie oraz przyjęciu założenia o aktualnym stosowaniu azacytydyny u 63% pacjentów (na podstawie założenia wnioskodawcy w scenariuszu nowym), oszacowanie Agencji wykazało, że populacja AML z >30% blastów wynosi ok. 325 pacjentów, co w przybliżeniu odpowiada szacunkom wnioskodawcy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Dla scenariusza 3a, zakładającego ekstrapolację krzywych przeżycia rozkładem wykładniczym, szacowany roczny wzrost wydatków NFZ wyniesie 13 866 088 PLN (██████████ PLN z RSS) i 19 170 613 PLN (██████████ PLN z RSS) odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, co stanowi odpowiednio 98,8% i 99,5% (██████████ z RSS) kosztów inkrementalnych w analizie podstawowej.

Dla scenariusza 7a, zakładającego powierzchnię ciała równą 1,5 m², szacowany roczny wzrost wydatków NFZ wyniesie 11 245 887 PLN (██████████ PLN z RSS) i 15 592 100 PLN (██████████ PLN z RSS) odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, co stanowi odpowiednio 80,2% i 81,0% (██████████ z RSS) kosztów inkrementalnych w analizie podstawowej.

Dla scenariusza 7b, zakładającego powierzchnię ciała równą 2,2 m², szacowany roczny wzrost wydatków NFZ wyniesie 16 809 671 PLN ([redacted] PLN z RSS) i 22 925 235 PLN ([redacted] PLN z RSS) odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, co stanowi odpowiednio 119,8% i 119,0% ([redacted] z RSS) kosztów inkrementalnych w analizie podstawowej.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencja przedstawiła alternatywny scenariusz maksymalny, zgodny z treścią wskazania refundacyjnego. Obliczenia oparto na szacunkach populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową z > 30% blastów (350 pacjentów), która została przedstawiona przez wnioskodawcę. Przyjęto założenie, że wszyscy w.w. pacjenci w będą kwalifikować się do leczenia azacytydyną.

Wyniki obliczeń własnych wykazały, że inkrementalne koszty dla budżetu płatnika związane z wprowadzaniem refundacji azacytydyny we wnioskowanej populacji wyniosłyby 22 444 447 PLN ([redacted] PLN z RSS) w 1 roku refundacji oraz 30 813 867 PLN ([redacted] PLN z RSS) w 2 roku refundacji.

6.4. Komentarz Agencji

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla porównania kosztów preparatu Vidaza z kosztami chemioterapii w niskich dawkach (LDC), standardowej (intensywnej) chemioterapii (IC) i najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów. Szacowano koszty leków (azacytydyny, cytarabiny, daunorubicyny, kladrybiny, idarubicyny, etopozydu, mitoksantronu), koszty podania i monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty przetoczenia preparatów krwiopochodnych, a także koszty opieki paliatywnej. Ze względu na brak istotnego współpłacenia, analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego. W analizie uwzględniono scenariusz najbardziej prawdopodobny oraz scenariusze minimalny i maksymalny, które uwzględniają niepewność szacunków związaną z liczebnością populacji docelowej. Model analizy oparto na założeniach i wynikach analizy ekonomicznej. Horyzont czasowy analizy objął 2 lata. Wyniki analizy przedstawiono dla dwóch wariantów refundacji azacytydyny – nieuwzględniającego i uwzględniającego zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązania RSS.

W wariantcie nieuwzględniającym rozwiązań RSS, oszacowane dodatkowe koszty dla budżetu płatnika związane z wprowadzaniem refundacji azacytydyny we wnioskowanej populacji wyniosły 14,03 mln PLN (od 11,54 mln PLN do 17,96 mln PLN) i 19,26 mln PLN (od 15,83 mln PLN do 24,62 mln PLN) odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

W wariantcie uwzględniającym rozwiązania RSS, oszacowane dodatkowe koszty dla budżetu płatnika związane z wprowadzaniem refundacji azacytydyny we wnioskowanej populacji wyniosły [redacted] i [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów jakie będą ponoszone na leczenie dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT), 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),
- AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO,

przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją azacytydyny w ramach katalogu chemioterapii we wszystkich wymienionych wyżej zarejestrowanych wskazaniach.

Analizę pokazującą rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, oparto na mechanizmie opisanym w pkt. 3 rozdziału 1, tj. założeniu redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego). W niniejszej analizie wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, które będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. Ze względu na brak możliwości uwolnienia środków w pożądaney wysokości z grupy leków stosowanych w leczeniu AML, w analizie przedstawiono możliwość uwolnienia środków w obrębie rynku innej grupy terapeutycznej. W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu. Wybór leku wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji, w związku z czym należy spodziewać się generowania oszczędności od 2017 r.

Trastuzumab jest stosowany w programu lekowego i jest refundowane w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie przyjęto założenie, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 25% od obecnego preparatu.

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego, analogicznego do horyzontu analizy wpływu na budżet.

Tabela 41. Kwota refundacji w miesiącach styczeń – kwiecień 2017 roku

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Liczba opakowań	Wartość refundacji
Trastuzumabum	Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg	1 fiol.	5902768001037	1082.0, Trastuzumabum	6789,6	44 907 255 zł
Trastuzumabum	Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. po 15 ml	5909990855919	1082.0, Trastuzumabum	24318,5	56 213 657 zł

Tabela 42. Prognoza limitu refundacji nowych preparatów trastuzumabu w kolejnych 2 latach

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania w 1. i 2. roku
Trastuzumabum	XXX, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg	1 fiol.	-	1082.0, Trastuzumabum	5740,88
Trastuzumabum	XXX, proszek do przygotowania koncentratu do	1 fiol. po 15 ml	-	1082.0, Trastuzumabum	2109,24

	sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg				
--	--	--	--	--	--

W tabeli poniżej przedstawiono szacowane roczne koszty refundacji obecnych preparatów i odpowiedników preparatu trastuzumabu przy założeniu 25% redukcji ceny odpowiedników. Szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie 32 546 482 PLN na rok, a więc kwotę przekraczającą szacowany wzrost kosztów związanych z pozytywną decyzją refundacyjną dla azacytydyny w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) w perspektywie 2 kolejnych lat.

Tabela 43. Roczne koszty refundacji obecnych preparatów i odpowiedników preparatu trastuzumabu przy założeniu 25% redukcji ceny odpowiedników

	Refundacja obecnych preparatów [PLN]		Refundacja odpowiedników [PLN]		Oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników [PLN]	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Herceptin, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg	134 721 766	134 721 766	116 935 439	116 935 439	17 786 328	17 786 328
Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	168 640 970	168 640 970	153 880 816	153 880 816	14 760 154	14 760 154
RAZEM	303 362 737	303 362 737	270 816 255	270 816 255	32 546 482	32 546 482

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.10.2017 przy zastosowaniu słowa kluczowego azacitidine, vidaza. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 negatywne rekomendacje (NICE 2016, SMC 2016, AWMSG 2015). NICE w swojej rekomendacji zwraca uwagę na brak istotności statystycznej w pierwszorzędownym punkcie końcowym (OS) oraz na brak kosztowej efektywności. Agencja szkocka wydała negatywną rekomendację ze względu na brak wniosku ze strony podmiotu odpowiedzialnego, natomiast walijska agencja podtrzymała rekomendację NICE.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla Vidaza (azacytydyna)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2016	Leczenie pacjentów w wieku ≥ 65 lat z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów w szpiku niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych	Azacytydyna nie jest rekomendowana w wymienionym wskazaniu, ze względu na: <ul style="list-style-type: none"> • w badaniu klinicznym wykazano korzyści kliniczne pod względem pierwszorzędownego punktu końcowego (OS), jednak nie uzyskano istotności statystycznej w porównaniu ze standardowym postępowaniem terapeutycznym, • stopień, w jakim azacytydyna jest skuteczniejsza od standardowej opieki jest obciążony dużą niepewnością, • azacytydyna nie byłaby efektywna kosztowo (ICER: 240 000 £/QALY). Ponadto azacytydyna nie spełnia kryteriów „end-of-life treatment”.
SMC 2016		Azacytydyna (Vidaza) nie jest rekomendowana do stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 65 lat niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów w szpiku Podmiot odpowiedzialny nie złożył do SMC wniosku dotyczącego zastosowania produktu Vidaza ww. wskazaniu.
AWMSG 2015		Azacytydyna nie jest rekomendowana w wnioskowanym wskazaniu. Produkt spełnia kryteria wykluczenia z powodu oceny NICE.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	bez ograniczeń	NIE
Belgia	100%	bez ograniczeń	TAK
Bułgaria	100%	bez ograniczeń	TAK
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Cypr	100%	bez ograniczeń	NIE
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Dania	100%	bez ograniczeń	TAK
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Finlandia	100%	bez ograniczeń	NIE
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Grecja	100%	bez ograniczeń	NIE
Hiszpania	100%	bez ograniczeń	TAK
Holandia	100%	bez ograniczeń	NIE
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Islandia	100%	bez ograniczeń	NIE
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Luksemburg	100%	bez ograniczeń	NIE
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Niemcy	100%	bez ograniczeń	NIE
Norwegia	100%	bez ograniczeń	NIE
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Słowenia	100%	bez ograniczeń	NIE
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Szwecja	100%	bez ograniczeń	NIE
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE
Wielka Brytania	100%	bez ograniczeń	NIE
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	NIE

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Vidaza jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). We wszystkich przypadkach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z rozpatrywanych krajów którym jest refundowany produkt Vidaza, nie ograniczono warunków refundacji. W 4 krajach istnieje instrument podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vidaza 25 mg/ml (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań; biały liofilizowany proszek, 1 fiol. a 100mg, EAN 5909990682706; w ramach chemioterapii we wskazaniu „*ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO*”, wpłynął do AOTMiT dnia 18.08.2017 r., pismem znak: PLR.4600.877.2017.3.DJ z dnia 17.08.2017, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Treść wskazania refundacyjnego („ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO”) jest szersza od wskazania zarejestrowanego przez EMA w 2015 r. („ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych”.

W wskazaniu refundacyjnym brak jest zapisu ograniczającego populację docelową do pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Problem zdrowotny

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

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywną wskazał:

1. Niskie dawki chemioterapii (LDC) – cytarabina w dawkach nieprzekraczających 2 x 20 mg na dobę;
2. Standardowa (intensywna) chemioterapia (IC);
3. Najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Wybór wnioskodawcy potwierdzony jest przez wytyczne praktyki klinicznej, ekspertów klinicznych. Wskazane przez wnioskodawcę technologie alternatywne są finansowane ze środków publicznych w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym:

- 1 badanie obejmujące pacjentów z MDS, CMML i AML z liczbą blastów 20-30% i porównujące azacytydynę z terapią standardową (AZA-001) i
- 1 badanie obejmujące pacjentów z AML z obecnością >30% blastów w szpiku, porównujące azacytydynę z postępowaniem standardowym (AZA-AML-001).

Włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badanie AZA-001 obejmowało pacjentów z MDS, CMML i AML z 20-30% blastów. W trakcie trwania badania w 2008 r. została wprowadzona nowa klasyfikacja rozpoznawania nowotworów mieloproliferacyjnych i mielodysplastycznych. W konsekwencji AML zaczęto rozpoznawać, gdy odsetek blastów wynosił od 20% (we wcześniejszym kryterium poziom blastozy w AML wynosił 30%). W związku z powyższym część pacjentów zaklasyfikowanych do badania jako chorzy na MDS wg klasyfikacji FAB po zmianie klasyfikacji spełniała kryteria rozpoznawania AML. Analitycy Agencji zdecydowali się wyłączyć z niniejszego opracowania wyniki badania AZA-001. Zgodnie z autorami publikacji odsetek pacjentów z AML wg klasyfikacji FAB (czyli z >30% blastów) wynosił 1% zarówno w ramieniu azacytydyny jak i CCR. W związku z powyższym należałoby ograniczyć cel analizy oraz kryteria włączenia populacji do wnioskowanego wskazania, tj. ostrej białaczki szpikowej z >30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO.

Do badania AZA-AML-001 włączano pacjentów od 65 r.ż. z nowo rozpoznaną, histologicznie potwierdzoną de novo lub wtórną AML z >30% blastów w szpiku, którzy nie byli zakwalifikowani do HSCT o pośrednim lub wysokim ryzyku cytogenetycznym.

W badaniu AZA-AML-001 w grupie pacjentów stosujących Vidazę w porównaniu do terapii standardowej (CCR), zaobserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo w przypadku odpowiedzi na leczenie (CRc-20, CRi). Dla pozostałych punktów końcowych (RFS, EFS, czas trwania CR lub CRi, odpowiedź na leczenie - CR+CRi,

CR, PR, stabilna choroba, progresja choroby, wczesny zgon, jakość życia) w tym pierwszorzędowego punktu końcowego (OS) nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy.

Analiza bezpieczeństwa

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania Vidazy podawanej dorosłym pacjentom z ostrą białaczką szpikową, uwzględniono 2 randomizowane badania kliniczne: badanie AZA-AML-001 oraz badanie AZA-001. Poniżej przedstawiono dane dotyczące badania AZA-AML-001.

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane ($\geq 10\%$), zaobserwowane w badaniu AZA-AML-001 w grupie azacytydyny obejmują gorączkę neutropeniczną (25,0%), zapalenie płuc (20,3%) oraz gorączkę (10,6%). Inne, rzadziej występujące, ciężkie działania niepożądane w grupie azacytydyny obejmowały posocznicę (5,1%), niedokrwistość (4,2%), posocznicę neutropeniczną (3,0%), zakażenie dróg moczowych (3,0%), trombocytopenię (2,5%), neutropenię (2,1%), zapalenie tkanki łącznej (2,1%), zawroty głowy (2,1%) oraz duszność (2,1%).

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 30\%$) działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w tym zaparcia (41,9%), nudności (39,8%) oraz biegunka (36,9%), (zazwyczaj stopnia 1.-2.), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym gorączka (37,7%, zazwyczaj stopnia 1.-2.), oraz zdarzenia hematologiczne, w tym gorączka neutropeniczna (32,2%) oraz neutropenia (30,1%) (zazwyczaj stopnia 3.-4.).

W przypadku zdarzeń niepożądanych (TEAE 3. i 4. stopnia) istotną statystycznie różnicę na niekorzyść azacytydyny odnotowano:

w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym pod względem takich punktów końcowych, jak: neutropenia, trombocytopenia, zapalenie płuc, niedokrwistość i leukopenia;

w porównaniu z intensywną chemioterapią, uzyskano pod względem częstości występowania zapalenia płuc.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach listy leków refundowanych w chemioterapii preparatu Vidaza, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w całym spektrum zarejestrowanych wskazań, tj. leczeniu dorosłych chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT), 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),
- AML z $>30\%$ blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO".

W analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym. W ramach analizy przeprowadzono porównanie produktu Vidaza z trzema terapiami (CCR):

- chemioterapia w niskich dawkach (LDAC) + najlepsze leczenie wspomagające (BSC),
- intensywna chemioterapia (IC) + najlepsze leczenie wspomagające (BSC),
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że zastosowanie AZA jest droższe i skuteczniejsze od leczenia standardowego (CCR) w dożywotnym horyzoncie czasowym. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnym wyniósł 141 863 PLN/QALY i ████████ PLN/QALY odpowiednio bez uwzględnienia RSS i przy uwzględnieniu RSS.

Wnioskodawca w modelu ekonomicznym wykazał istotną różnicę w QALY pomiędzy ocenianymi interwencjami, pomimo że w badaniu AZA-AML-001 nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy terapią AZA i CCR w ocenie jakości życia, odpowiedzi na leczenie (CR+CRi, CR), EFS, PFS i przeżycia całkowitego.

Podstawowym ograniczeniem jest wybór populacji i tym samym parametrów wejściowych do modelu niezgodnych z wskazaniem z wniosku refundacyjnego (które obejmuje tylko i wyłącznie pacjentów z ostrą białaczką szpikową z $>30\%$ blastów). Ponadto implementując skuteczność kliniczną do modelu dla pacjentów AML z $>30\%$ blastów, wykorzystano dane z badania AZA-AML-001. Należy podkreślić że istnieje niespójność pomiędzy wnioskiem refundacyjnym (pacjenci z ostrą białaczką szpikową z $>30\%$ blastów) a populacją włączoną do badania klinicznego AZA-AML-001 (pacjenci ≥ 65 lat z nowo zdiagnozowaną, histologicznie

potwierdzoną de novo lub wtórną AML z > 30% blastów, którzy nie byli zakwalifikowani do HSCT o pośrednim lub wysokim ryzyku cytogenetycznym).

W ramach obliczeń własnych Agencji dostosowano model wnioskodawcy do oceny wskazania rejestracyjnego poprzez zmianę parametru - udział pacjentów wchodzących do modelu na etapie MDS+CMML+AML 20-30% blastów, z 70% na 0%. W wyniku aktualizacji modelu inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnym wzrósł z 141 863 PLN/QALY do 334 067 PLN/QALY i z [redacted] PLN/QALY do [redacted] PLN/QALY odpowiednio bez uwzględnienia RSS i przy uwzględnieniu RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla porównania kosztów preparatu Vidaza z kosztami chemioterapii w niskich dawkach (LDC), standardowej (intensywnej) chemioterapii (IC) i najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów. Szacowano koszty leków (azacytydyny, cytarabiny, daunorubicyny, kładrybiny, idarubicyny, etopozydu, mitoksantronu), koszty podania i monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty przetoczenia preparatów krwipochodnych, a także koszty opieki paliatywnej. Ze względu na brak istotnego współpłacenia, analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego. W analizie uwzględniono scenariusz najbardziej prawdopodobny oraz scenariusze minimalny i maksymalny, które uwzględniają niepewność szacunków związaną z liczebnością populacji docelowej. Model analizy oparto na założeniach i wynikach analizy ekonomicznej. Horyzont czasowy analizy objął 2 lata. Wyniki analizy przedstawiono dla dwóch wariantów refundacji azacytydyny – nieuwzględniającego i uwzględniającego zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązania RSS.

W wariantcie nieuwzględniającym rozwiązań RSS, oszacowane dodatkowe koszty dla budżetu płatnika związane z wprowadzaniem refundacji azacytydyny we wnioskowanej populacji wyniosły 14,03 mln PLN (od 11,54 mln PLN do 17,96 mln PLN) i 19,26 mln PLN (od 15,83 mln PLN do 24,62 mln PLN) odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

W wariantcie uwzględniającym rozwiązania RSS, oszacowane dodatkowe koszty dla budżetu płatnika związane z wprowadzaniem refundacji azacytydyny we wnioskowanej populacji wyniosły [redacted] i [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 negatywne rekomendacje (NICE 2016, SMC 2016, AWMSG 2015). NICE w swojej rekomendacji zwraca uwagę na brak istotności statystycznej w pierwszorzędownym punkcie końcowym (OS) oraz na brak kosztowej efektywności. Agencja szkocka wydała negatywną rekomendację ze względu na brak wniosku ze strony podmiotu odpowiedzialnego, natomiast walijska agencja podtrzymała rekomendację NICE.

Uwagi dodatkowe

Według eksperta klinicznego Prof. Krzysztofa Lewandowskiego wskazanie refundacyjne powinno być doprecyzowane w celu uniknięcia problemów interpretacyjnych: „W oparciu o dostępne dane literaturowe zastosowanie azacytydyny we wnioskowanym wskazaniu przynosi największą korzyść u pacjentów z ostrą białaczką szpikową o niekorzystnym ryzyku cytogenetycznym. Propozycja programu nie definiuje także charakteru ostrej białaczki szpikowej (de novo, wtórna do poprzedzającej choroby hematologicznej, po przebytej chemioterapii). (...). Z samego tytułu zaproponowanej do oceny technologii medycznej nie wynika czy lek ma być stosowany w 1 linii terapii czy także u chorych z opornością na leczenie indukcyjne remisję/wznowienie choroby po poprzedniej terapii z powodu AML”.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W analizie ekonomicznej jak i w całym raporcie HTA wnioskodawcy, populacja docelowa zdefiniowana w ramach schematu PICOS, to populacja zgodna z wskazaniem rejestracyjnym produktu Vidaza. Wskazanie rejestracyjne dla produktu Vidaza obejmuje populację dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z:</p> <p>zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. International Prognostic Scoring System, IPSS); przewlekłą białaczką mielomonocytową z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej; ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO); ostrą białaczką szpikową z >30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO.</p> <p>Wybór takiej populacji jest spójny w obrębie wszystkich przygotowanych przez wnioskodawcę analiz (analiza ekonomiczna, APD, analiza kliniczna i analiza wpływu na budżet), jednak jest niezgodny z wskazaniem z wniosku refundacyjnego, które obejmuje tylko i wyłącznie pacjentów z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów. Należy podkreślić, że zastosowanie produktu Vidaza w populacji rejestracyjnej z wyłączeniem populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów, było już przedmiotem oceny w AOTM w oddzielnym postępowaniu i zostało objęte refundacją od 11.2013 w ramach katalogu chemioterapii.</p> <p>Konsekwencją uwzględnienia populacji rejestracyjnej jest implementacja w modelu wnioskodawcy wyników badania AZA-001 (obejmującego pacjentów z MDS, CMML i AML z 20-30% blastów w szpiku) oraz AZA-AML-001 (obejmującego pacjentów z AML z obecnością powyżej 30% blastów), co biorąc pod uwagę wyższą skuteczność kliniczną Vidazy w badaniu AZA-001 w porównaniu do badania AZA-AML-001 prowadzi do zawyżenia wyników w analizie ekonomicznej.</p>	Nie	<p>Wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet po uwzględnieniu uwag przedstawiono odpowiednio w rozdziale „5.3.4. Obliczenia własne Agencji” i „6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy”</p>

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

Problem zdrowotny został opisany zbyt szeroko. W analizie problemu decyzyjnego oprócz wnioskowanego wskazania opisano wszystkie zarejestrowane wskazania dla produktu Vidaza.

Analiza kliniczna:

Nie podano stopnia zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji.

Nie oceniano wiarygodności zewnętrznej wyników.

Kryteria włączenia do badania klinicznego AZA-AML-001 dotyczące populacji są węższe w stosunku do populacji z wniosku. W badaniu uczestniczyli chorzy powyżej 65 r.ż. niekwalifikujący się do HSCT z AML z > 30% blastów w szpiku. Natomiast wnioskowaną populacją są dorośli (od 18 r.ż.) z AML z > 30% blastów w szpiku zgodnie z kryteriami WHO – brak zapisu co do kwalifikacji do HSCT oraz dodatkowych ograniczeń wieku.

Analiza ekonomiczna:

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej modelu oraz nie odniósł się do wyników i założeń analizy ekonomicznej Tikhonova 2017 (walidacja konwergencji).

Analiza wpływu na budżet:

Populacja docelowa jest niezgodna z wnioskiem refundacyjnym. Oszacowana przez wnioskodawcę wartość pacjentów z ostrą białaczką szpikową z > 30% blastów w szpiku została zawężona do pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Jako populację docelową, zgodną z treścią wniosku refundacyjnego, należy przyjąć populację dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) z > 30% blastów w szpiku.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Badanie AZA-AML-001	Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, Kumar R, Cavenagh J, Schuh AC, Candoni A, Récher C, Sandhu I, Bernal del Castillo T, Al-Ali HK, Martinelli G, Falantes J, Noppeney R, Stone RM, Minden MD, McIntyre H, Songer S, Lucy LM, Beach CL, Döhner H. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. <i>Blood</i> . 2015 Jul 16;126(3):291-9.
Sang Bo Oh 2017	Sang Bo Oh et al. Therapeutic decision-making in elderly patients with acute myeloid leukemia: conventional intensive chemotherapy versus hypomethylating agent therapy. <i>Ann Hematol</i> (2017) 96: 1801
L. Pleyer 2017	L. Pleyer et al. Azacitidine for front-line therapy of patients with AML: reproducible efficacy established by direct comparison of international phase 3 trial data with registry data from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT Study Group. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 2017, 18(2), 415
J. Falantes 2017	J. Falantes et al. Real life experience with frontline azacitidine in a large series of older adults with acute myeloid leukemia stratified by MRC/LRF score: results from the expanded international E-ALMA series (E-ALMA +). <i>Leuk Lymphoma</i> . 2017 Aug 24:1-8.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
A berta 2017	Alberta Health Services. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-006 Version 4. Acute Myeloid Leukemia
AWMSG 2015	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Azacitidine (Vidaza®) 25 mg/ml powder for suspension for injection. Reference No. 2684
BCSH 2013	Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. Sally B. Killick, Chris Carter, Dominic Culligan, Christopher Dalley, Emma Das-Gupta,5 Mark Drummond, Helen Enright, Gail L. Jones, Jonathan Kell, Juliet Mills, Ghulam Mufti, Jane Parker, Kavita Raj, Alexander Sternberg, Paresh Vyas, David Bowen and British Committee for Standards in Haematology. <i>British Journal of Haematology</i> , 2014, 164, 503–525
CCO 2016	Schuh AC, Fletcher GG, Leber B, Sabloff M, and members of the Hematology Disease Site Group. Systemic treatment of acute myeloid leukemia (AML). Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2016 Feb 2. Program in Evidence-Based Care Guideline No.:12-9.
ELN 2017	Dohner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. <i>Blood</i> . 2017; 129(4):424-447
ESMO 2013	Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. M. F. Fey & C. Buske, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. <i>Annals of Oncology</i> 24 (Supplement 6): vi138–vi143, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt320
Kanada 2017	Joseph M Brandwein, et al. Treatment of older patients with acute myeloid leukemia (AML): revised Canadian consensus guidelines. <i>Am J Blood Res</i> 2017;7(4):30-40
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence. (Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts (TA399))
NCCN 2017	Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Apperbaum FR, Arber DA, Bhatt V, Bixby D, Blum W, Coutre SE, De Lima M, Fathi AT, Fiorella M, Foran JM, Gore SD, Hall AC, Kropf P, Lancet J, Maness LJ, Marcucci G, Martin MG, Moore JO, Olin R, Peker D, Pollyea DA, Pratz K, Ravandi F, Shami PJ, Stone RM, Strickland SA, Wang ES, Wieduwilt M, Gregory K, Ogba N. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> . 2017 Jul;15(7):926-957. doi: 10.6004/jnccn.2017.0116.
PUO (PTOK) 2013	Wierzbowska A. Ostra białaczka szpikowa. W: "Onkologia kliniczna. Tom 3." pod red. Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P., Via Medica, Gdańsk, 2015
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium. Azacitidine (Vidaza®) 25 mg/ml powder for suspension for injection (No: 1175/16)
WHO 2014	Acute myelogenous leukemia and acute promyelocytic leukemia. Union for International Cancer Control. 2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines
Pozostałe publikacje	
AWA 2013	Wniosek o objęcie refundacją leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4352-2/2013
ChPL Vidaza	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vidaza, data dostępu 29.08.2017
Tikhonova 2017	Tikhonova IA, Hoyle MW, Snowsill TM, Cooper C, Varley-Campbell JL, Rudin CE, Mujica Mota RE. Azacitidine for Treating Acute Myeloid Leukaemia with More Than 30 % Bone Marrow Blasts: An Evidence Review Group Perspective of a National Institute for Health and Care Excellence Single Technology Appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2017
Sekeres 2004	Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, Neuberg D, Morrison V, De Angelo DJ, Galinsky I, Lee SJ. Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. <i>Leukemia</i> . 2004 Apr;18(4):809-16.

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Vidaza® (azacytydyna) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki mielomonocytovej. [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, lipiec 2017
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej. Vidaza® (azacytydyna) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki mielomonocytovej. [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, lipiec 2017
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Vidaza® (azacytydyna) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki mielomonocytovej. [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, lipiec 2017
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony. Vidaza® (azacytydyna) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki mielomonocytovej, Warszawa, lipiec 2017
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Vidaza® (azacytydyna) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki mielomonocytovej. [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, lipiec 2017
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Vidaza zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Celgene przekazanym dnia 02.10.2017.