



Rekomendacja nr 68/2017

z dnia 7 listopada 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vidaza 25
mg/ml (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do
wstrzykiwań; biały liofilizowany proszek, 1 fiol. a 100mg, we
wskazaniu ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku,
zgodnie z klasyfikacją WHO w ramach katalogu chemioterapii**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Vidaza 25 mg/ml (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań; biały liofilizowany proszek, 1 fiol. a 100mg, EAN 5909990682706 we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Przedstawione dowody naukowe wskazują, że wnioskowana interwencja względem terapii standardowej (CCR – ang. *conventional care regimen*) nie wykazała różnic statystycznie istotnych dla takich punktów końcowych jak: przeżycie całkowite; całkowita remisja; częściowa remisja; brak potwierdzonej ostrej białaczki szpikowej; przeżycie wolne od zdarzeń; przeżycie wolne od nawrotu. Wykazano natomiast niższą o 65% szansę uzyskania całkowitej remisji cytogenetycznej w co najmniej 20 metafazach (iloraz szans wynosił 0,35 [95% CI: 0,12; 0,99]). Jedynym punktem końcowym, w którym wnioskowana interwencja wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność była niekompletna remisja morfologiczna (iloraz szans wynosił 2,70 [95% CI: 1,17; 6,26]).

Jednakże należy wskazać, że analiza przeprowadzona według stratyfikowanych grup wykazała, że mediana przeżycia całkowitego w grupie pacjentów otrzymujących azacytydynę była wyższa w porównaniu z grupą pacjentów wstępnie otrzymujących najlepsze leczenie wspomagające. Podobnie u chorych, którzy byli preselekcjonowani do niskich dawek chemioterapii (LDC), a ostatecznie otrzymywali azacytydynę, odnotowano wyższy wskaźnik przeżycia całkowitego w porównaniu do wartości uzyskanych w grupie LDC. Natomiast wśród



chorych preselekcjonowanych do intensywnej chemioterapii, wyniki w grupach interwencji i komparatora były zbliżone.

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy wnioskowana technologia po uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka jest kosztowo efektywna. Jednakże w ramach modelu założono, że populacja docelowa to populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnymi produktu Vidaza, które jest znacznie szersze niż wnioskowane (obejmuje również zespoły mielodysplastyczne, przewlekłą białaczką mielomonocytową). Wybór takiej populacji jest spójny w obrębie wszystkich przygotowanych przez wnioskodawcę analiz, jednak jest niezgodny z wskazaniem z wniosku refundacyjnego, które obejmuje tylko i wyłącznie pacjentów z ostrą białaczką szpikową z >30% blastów. Dlatego też w ramach obliczeń własnych Agencji dostosowano model wnioskodawcy aby jak najlepiej pokrywał się z rzeczywistością płatnika. Uzyskany w ten sposób ICUR nawet po uwzględnieniu RSS był wyższy od aktualnego progu opłacalności.

Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje, że omawiany lek spowoduje zwiększenie wydatków z perspektywy płatnika publicznego (bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka) w pierwszym roku o 14,03 mln PLN, a w drugim o 19,26 mln PLN. Jednakże podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt iż wielkość populacji oszacowana przez wnioskodawcę 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 w każdym z analizowanych lat. Uwzględnienie większej populacji powoduje wzrost wyników analizy o ok. 60% (zarówno z uwzględnieniem jak i bez proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka).

Wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne były negatywne. Zwrócono uwagę na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego oraz brak efektywności kosztowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vidaza 25 mg/ml (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań; biały liofilizowany proszek, 1 fiole. a 100mg, EAN 5909990682706, dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] PLN.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1118.0, *Leki przeciwnowotworowe – antymetabolity – analogi pirymidyny – azacytydyna*. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki szpikowe (ang. acute myelogenous leukemia, AML) 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.

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.

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).

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.

Alternatywna technologia medyczna

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.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017r. 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 analizie wnioskodawca wskazał trzy technologie alternatywne:

1. niskie dawki chemioterapii (LDC) – cytarabiny
2. standardowa (intensywna) chemioterapia (IC):
3. najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. *best supportive care*).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28.08.2017r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Uważa się, że azacytydyna (substancja czynna leku Vidaza) działa przeciwnowotworowo poprzez wielorakie mechanizmy, w tym cytotoksyczność wobec nieprawidłowych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym i hipometylację DNA. Działania cytotoksyczne azacytydyny mogą wynikać

z wielorakich mechanizmów, w tym zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączania jej do RNA i DNA oraz aktywacji szlaków odpowiedzi na uszkodzenie DNA. Komórki nieproliferujące są względnie niewrażliwe na azacytydynę.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Vidaza jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych, 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.

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

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił randomizowane badania kliniczne (RCT – ang. *randomized clinical trial*) AZA-AML-001, które to obejmowało pacjentów z AML z obecnością >30% blastów w szpiku, porównujące azacytydynę z postępowaniem standardowym: najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), niskimi dawkami ara-c (LDAC) oraz z chemioterapią indukującą (IC). Mediana okresu *follow-up* wynosiła 24,4 miesiąca. Do badania włączono 488 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane zostało ocenione jako niskie dla wszystkich domen.

Dodatkowo do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badanie AZA-001, które to 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. Zgodnie z autorami publikacji odsetek pacjentów z AML wg klasyfikacji FAB (czyli z >30% blastów) wynosił 1% zarówno w ramieniu azacytydyny jak i terapii standardowa (CCR – ang. *conventional care regimen*). 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. Biorąc pod uwagę powyższe nie przedstawiono wyników badania AZA-001.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się między innymi następującymi wskaźnikami:

- OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans;
- RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyk;
- NNH – ang. *number needed to harm* – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby u jednego pacjenta wystąpił niekorzystny punkt końcowy w określonym horyzoncie czasowym, przy czym im niższa jest wartość parametru NNH, tym daną interwencję cechuje gorsze bezpieczeństwo.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania AZA-AML-001, stosowanie AZA vs CCR wiązało się z istotnie statystycznie:

- na korzyść wnioskowanej interwencji:
 - wyższą prawie trzykrotnie szansą uzyskania niekompletnej remisji morfologicznej – OR=2,70 (95% CI: 1,17; 6,26), RD=5,06 (95% CI: 0,94; 9,18);
- na niekorzyść dla wnioskowanej interwencji:
 - niższą o 65% szansą uzyskania całkowitej remisji cytogenetycznej w co najmniej 20 metafazach – OR=0,35 (95% CI: 0,12; 0,99), a RD=-3,59 (95% CI: -6,99; -0,19).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla następujących punktów końcowych:

- przeżycie całkowite;
- całkowita remisja+niekompletna remisja morfologiczna;
- całkowita remisja;
- częściowa remisja;
- stabilna choroba;
- progresja choroby;
- wczesny zgon;
- brak potwierdzonej AML;
- niemożliwa ocena (brak aspiratu blastów szpikowych lub oceny hematologicznej);
- przeżycie wolne od zdarzeń;
- przeżycie wolne od nawrotu.

Dodatkowo, przeprowadzono analizę skuteczności klinicznej według stratyfikowanych grup. 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 przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) 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.

Bezpieczeństwo

Dla większości zdarzeń niepożądanych nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Statystyczną znamienność osiągnęły różnice w zakresie następujących porównań:

- zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem:
 - AZA vs IC:
 - ponad dziewięciokrotnie wyższą szansą wystąpienia zdarzeń prowadzących do zakłócenia dawkowania leku – OR=9,18 (95% CI: 3,18; 26,54), a NNH= 3 (95% CI: 2; 4);
- Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia występujące w czasie leczenia u $\geq 10\%$ pacjentów
 - AZA vs IC:
 - prawie 5 krotnie wyższą szansą wystąpienia zapalenia płuc – OR= 4,71 (95% CI: 1,10; 20,23), a NNH=7 (95% CI: 5; 17);
 - AZA vs BSC:
 - prawie 7 krotnie wyższą szansą wystąpienia neutropenii – OR=6,77 (95% CI: 1,59; 28,90), a NNH=5 (95% CI: 4; 9);
 - prawie 6 krotnie wyższą szansą wystąpienia trombocytopenii – OR=5,91 (95% CI: 1,38; 25,28), a NNH=6 (95% CI: 4; 10);
 - ponad 4 krotnie wyższą szansą wystąpienia zapalenia płuc – OR=4,48 (95% CI: 1,04; 19,25), a NNH=8 (95% CI: 5; 18);
 - NNH dla niedokrwistości wynosiło 10 (95% CI: 6; 41) – wartość OR nie była istotna statystycznie;
 - NNH dla leukopenii wynosiło 15 (95% CI: 9; 48) – wartość OR nie była istotna statystycznie;
- Poważne zdarzenia niepożądane pojawiające się w czasie leczenia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów:
 - AZA vs IC:
 - NNH dla zapalenia płuc wynosiło 8 (95% CI: 5; 26) – wartość OR nie była istotna statystycznie;
 - ponad 4 krotnie wyższą szansą wystąpienia niedokrwistości – OR=4,24 (95% CI: 2,48; 18,87), a NNH=10 (95% CI: 6; 41);
 - niższą o 84% szansą wystąpienia szoku septycznego – OR=0,16 (95% CI: 0,04; 0,68), NNH nie było istotne statystycznie;
 - AZA vs BSC:
 - NNH dla zapalenia płuc wynosiło 8 (95% CI: 5; 32) – wartość OR nie była istotna statystycznie;
 - NNH dla niedokrwistości wynosiło 10 (95% CI: 6; 41) – wartość OR nie była istotna statystycznie;
 - niższą o 81% szansą wystąpienia zapalenia tkanki łącznej – OR=0,19 (95% CI: 0,05; 0,76), NNH nie było istotne statystycznie;
 - niższą o 92% szansą wystąpienia krwotoku mózgowego – OR=0,08 (95% CI: 0,01; 0,91), NNH nie było istotne statystycznie;
 - niższą o 97% szansą wystąpienia infekcją dróg oddechowych – OR= 0,03 (95% CI: 0,00; 0,69);
 - AZA vs LDC:

- niższą o 74% szansą wystąpienia trombocytopenii – OR=0,26 (95% CI: 0,10; 0,69), a NNH=15,13 (95% CI: 8,62; 61,83);

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca zidentyfikował 21 publikacji, które częściowo lub w całości odnoszą 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 AML, niekwalifikujący się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Jednakże 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.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności

W jednej z opinii eksperckich, otrzymanych w toku oceny wnioskowanej technologii, wskazano dodatkowo na wyniki trzech retrospektywnych badań opublikowanych w formie pełnotekstowych publikacji:

1. Sang Bo Oh 2017 - Celem badania było retrospektywne porównanie terapii hipometylujących (HMA – ang. *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). Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR – ang. *overall response rate*) wyniosła 32% i 19,7% odpowiednio w grupie pacjentów stosujących IC i HMA. Mediana przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) wyniosła (8 mc. vs 8 mc.), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS – ang. *progression free survival*) 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 2017 – w opracowaniu porównano dane z rzeczywistej praktyki klinicznej pochodzące z austriackiego rejestru (Austrian Azacitidin 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 2017 – w ramach badania retrospektywnie analizowano dane 710 pacjentów z pięciu europejskich rejestrów (rejestr hiszpański: PETHEMA – Programa Espanol de

Tratamientos en Hematología, 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 rż. 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 miesiąca. Mediana przeżycia całkowitego (OS) i wskaźnik rocznego przeżycia w grupie azacytydyny wyniósł 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.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- do badania AZA-001 włączono niewielki odsetek 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;
- badania na których oparto analizę skuteczności wnioskowanej technologii nie były zaślepione, co może mieć wpływ na ocenę wyników terapii;
- nie przeprowadzono analizy statystycznej dla oceny jakości życia, która jest istotnym klinicznie punktem końcowym, zwłaszcza w kontekście chorób onkologicznych;
- 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.);
- według Evidence Review Group (ERG) ponad 30% pacjentów po zakończeniu leczenia w badaniu AZA-AML-001 otrzymało kolejne aktywne leczenie, co może wpływać na zaburzenie wyników badania.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. Progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach oceny ekonomicznej przeprowadzono analizę w całym spektrum wskazań zarejestrowanych dla produktu leczniczego Vidaza.

W tym celu przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia) w dożywotnym horyzoncie czasowym (28 lat). Nie rozważano perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent), z uwagi na znikomy udział kosztów ponoszonych przez pacjenta. Ocenianą interwencję porównano z:

- chemioterapią w niskich dawkach (LDAC) + BSC,
- intensywną chemioterapią (IC) + BSC,
- BSC.

W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- 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.

Na podstawie powyższych założeń oszacowano inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) na poziomie:

- 141 863 PLN/QALYG – bez uwzględnienia RSS,
- ██████████ PLN/QALYG – z uwzględnieniem RSS.

Przy wartości ICUR przedstawionej powyżej oraz próg opłacalności aktualny na dzień składania wniosku (130 002 PLN) oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa cen zbytu netto leków wynosi ██████████

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ zmiany przyjętych założeń na wyniki analizy.

Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS wykazały, że 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 obserwacje z badań AZA-001 i AZA-AML-001), scenariusza 3a

(ekstrapolacja krzywych przeżycia – funkcja wykładnicza) i scenariusza 3b (ekstrapolacja krzywych przeżycia – funkcja Weibulla).

Natomiast wyniki analizy wrażliwości po uwzględnieniu RSS wskazały, że 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 obserwacje 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 [REDAKTOWANO] PLN otrzymano przy założeniach scenariusza 2.

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 [REDAKTOWANO] przypadków odpowiednio bez uwzględnienia i z uwzględnieniem RSS.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych analiz jest fakt iż w ramach przedstawionych analiz, populacja docelowa to populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnymi produktu Vidaza. Wskazanie rejestracyjne dla produktu Vidaza obejmuje populację dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z:

- 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.

Wybór takiej populacji jest spójny w obrębie wszystkich przygotowanych przez wnioskodawcę analiz, jednak jest niezgodny 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).

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji ze względu na brak możliwości dostosowania modelu do wniosku refundacyjnego, model wnioskodawcy dostosowano 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 dożywnym wzrósł z 141 863 PLN/QALY do 334 067 PLN/QALY i z [REDAKTOWANO] PLN/QALY do [REDAKTOWANO] PLN/QALY odpowiednio bez uwzględnienia RSS i przy uwzględnieniu RSS.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił randomizowane badania wskazujące przewagę omawianej technologii nad refundowanym komparatorem, wobec czego nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym. W związku z brakiem istotnego współpłacenia (leczenie realizowane w ramach chemioterapii, jedyne koszty bezpośrednio, 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. Jako populację docelową wnioskodawca wskazał całą populację objętą wskazaniem rejestracyjnym. Liczebność populacji docelowej została wyznaczona na 219 pacjentów w każdym z analizowanych lat.

W analizie uwzględniono kategorie kosztów, związane z:

- zakupem leków (koszt substancji czynnych: azacytydyna, cytarabina, daunorubicyna, kladrybina, 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.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, refundacja Vidaza spowoduje zwiększenie wydatków z perspektywy NFZ o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - w 1. roku – 14,03 mln PLN;
 - w 2. roku – 19,26 mln PLN;
- z uwzględnieniem RSS:
 - w 1. roku – [redacted] mln PLN;
 - w 2. roku – [redacted] mln PLN.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt iż wielkość populacji oszacowana przez wnioskodawcę 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 w każdym z analizowanych lat.

Dodatkowo należy mieć na uwadze, że jako populację docelową wnioskodawca wskazał całą populację objętą wskazaniem rejestracyjnym, natomiast 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) znajduje się na liście leków refundowanych w ramach chemioterapii.

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 Vidaza spowoduje wzrost wydatków z perspektywy NFZ o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - 22 444 447 PLN w 1 roku;
 - 30 813 867 PLN w 2 roku;
- z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted] PLN w 1 roku;
 - [redacted] PLN w 2 roku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy wnioskowana technologia po uwzględnieniu proponowanego RSS jest kosztowo efektywna. Jednakże tak jak zostało już wcześniej wspomniane obliczenia te oparto o szerszą populację niż wnioskowana. Dlatego też w ramach obliczeń własnych Agencji dostosowano model wnioskodawcy aby jak najlepiej pokrywał się z rzeczywistością płatnika. Uzyskany w ten sposób ICUR nawet po uwzględnieniu RSS był wyższy od aktualnego progu opłacalności.

Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym wydaje się zapewnienie przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową leku Vidaza we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym do refundacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach racjonalizacji wydatków rozpatrywano założenie odnośnie redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu.

Według obliczeń autorów analizy wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 wytycznych praktyki klinicznej w AML:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017;
- European LeukemiaNet (ELN) 2017;
- Alberta Health Services (AHS) 2017;
- kanadyjskie wytyczne w leczeniu starszych pacjentów z AML (Kanada) 2017;
- Cancer Care Ontario (CCO) 2016;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2013;
- Polska Unia Onkologii (PUO) 2013;
- WHO 2014;
- British Committee for Standards in Haematology Guidelines (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 (AHS 2017,

CCO 2016) odnosząc się do wyników badania AZA-AML-001, wskazują na porównywalną skuteczność azacytydyny i LDAC.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne odnoszące się do wnioskowanej interwencji. Wszystkie były negatywne:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016 – Azacytydyna nie jest rekomendowana w wymienionym wskazaniu, ze względu na:
 - w badaniu klinicznym wykazano korzyści kliniczne pod względem pierwszorzędowego 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”.

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2015 – Azacytydyna nie jest rekomendowana w wnioskowanym wskazaniu. Produkt spełnia kryteria wykluczenia z powodu oceny NICE;
- Scottish Medicines Consortium (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 w ww. wskazaniu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Vidaza jest finansowana w 16 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Belgia, Bułgaria, Cypr, Dania, Finlandia, Grecja, Hiszpania, Holandia, Islandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Słowenia, Szwecja, Wielka Brytania. We wszystkich przypadkach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z rozpatrywanych krajów którym jest refundowany produkt Vidaza, nie ograniczono warunków refundacji.

Vidaza jest finansowana w 1 (na 8) kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*: Grecja.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.08.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.877.2017.3.DJ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vidaza 25 mg/ml (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań; biały liofilizowany proszek, 1 fiol. a 100mg, we wskazaniu ostro białaczka szpikowa (AML) z $>30\%$ blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO w ramach katalogu chemioterapii na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 121/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku VIDAZA (azacytydyna) kod EAN: 5909990682706, we wskazaniu: ostro białaczka szpikowa (AML) z $>30\%$ blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku VIDAZA (azacytydyna) kod EAN: 5909990682706, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO
2. Raport nr OT.4352.2.2017. Wniosek o objęcie refundacją leku VIDAZA (azacytydyna) we wskazaniu: Ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO. Analiza weryfikacyjna