



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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

Data ukończenia: 1. sierpnia 2013 rok

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Celgene Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Celgene Sp. z o.o.) 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. Nr 112, poz. 1198 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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Celgene Sp. z o.o.).

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. Nr 112, poz. 1198 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 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AE - analiza ekonomiczna,
AEK - analiza efektywności klinicznej,
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AML – (ang. acute myeloid leukemia) – ostra białaczka szpikowa,
AOTM - Agencja Oceny Technologii Medycznych,
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji,
AZA - azacytydyna,
BIA - analiza wpływu na budżet,
BSC - (ang. best supportive care) – najlepsze leczenie wspomagające,
CCR - (ang. conventional care regimens) – leczenie konwencjonalne,
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego,
CI – (ang. – Confidence Interval) przedział ufności,
CMML - przewlekła białaczka mielomonocytoza,
ECOG - skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group,
EMA - (ang. European Medicines Agency) – Europejska Agencja Leków,
FAB - klasyfikacja French-American-British,
FDA - (ang. Food and Drug Administration) – Agencja ds. Żywności i Leków,
G-CSF (ang. granulocyte colony-stimulating factor) – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów,
GM-CSF (ang. granulocyte-macrophage colony stimulating factor) – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytarno- makrofagowych,
HR - (ang. hazard ratio) – hazard względny,
IC - intensywne chemioterapie,
ICER - (ang. Incremental Cost-Effectiveness Ratio) – inkrementalny współczynnik efektywności-kosztów,
ICUR - (ang. Incremental Cost-Utility Ratio) – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności,
IPSS - (ang. International Prognostic Scoring System) – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny,
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej,
LDC - (ang. low dose cytarabine) – niskie dawki cytarabiny,
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.),
MD – (ang. – Mean Difference) - średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe),
MDS - (ang. myelodysplastic syndromes) - zespoły mielodysplastyczne,
MZ - Minister Zdrowia,
NNT – (ang. – Number Needed to Treat) - oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym,
NNT (ang. number needed to treat) – liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu,
p – poziom istotności statystycznej,
POZ - podstawowa opieka zdrowotna,
RAEB-1 - (ang. refractory anemia with excess of blasts-1) – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów-1,
RAEB-2 - (ang. refractory anemia with excess of blasts-2) – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów-2,
RAEB-t - (ang. refractory anemia with excess blasts in transformation) – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji,
RBC - wskaźnik określający ilość erytrocytów,
Rozporządzenie Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773),
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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. Nr 0, poz. 388)
RR - (ang. relative risk) – ryzyko względne, określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
SD - odchylenie standardowe,

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz. U. z 2008 r. Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.),

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WHO - (ang. World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia.

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4. stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	12
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	30
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	34
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	42
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	45
4. Ocena analizy ekonomicznej	48
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	48
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	49
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	54
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	56
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	56
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	58
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	61
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	64
5. Ocena analizy wpływu na budżet	64
5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66

5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	68
5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	68
5.2.2. Obliczenia własne Agencji.....	70
5.3. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	72
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	73
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	73
8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	73
8.1. Rekomendacje kliniczne	73
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	73
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	75
9. Finansowanie ze środków publicznych	76
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	76
9.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	76
10. Opinie ekspertów.....	78
11. Kluczowe informacje i wnioski	81
12. Źródła.....	87
13. Załączniki	88

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

23.05.2013 r.;
MZ-PLR-460-18574-3/MKR/13

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: **Vidaza 25 mg/ml, azacitidinum, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. 100 mg, kod EAN: 5909990682706**

Wnioskowane wskazanie: **leczenie pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: zespołami mielodysplastycznymi (ang. *myelodysplastic syndromes*, MSD) 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).**

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Vidaza 25 mg/ml, 1 fiol. 100 mg, kod EAN 5909990682706 - [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne:.....

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Celgene Europe Limited

1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Wielka Brytania

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Celgene Europe Limited

1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Tabela 1. Podmioty odpowiedzialne dla komparatorów (na podstawie pisma NFZ z dnia 13.02.2013 r. znak: NFZ/CF/DGL/2013/073/0054/W/03940/AKW)

ICD 10	Substancja czynna
C92.0	Asparaginasum (MEDAC), Cisplatinum (EBEWE PHARMA, ALLIANCE PHARMA, TEVA, ACCORD HEALTHCARE LTD, PHARMACIA ITALIA, PLIVA LACHEMA), Cladribinum (INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., LIPOMED), Cyclophosphamidum (AVRENTIM, INPHARM, BAXTER, DELFARMA), Cytarabinum (EBEWE PHARMA, PFIZER EUROPE, PACIRA), Cytarabinum Depocyte (PACIRA), Daunorubicinum , Doxorubicinum w tym Doxorubicinum Liposomanum PFIZER EUROPE, MEDAC, INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., DELFARMA SP. Z O.O., SCHERING-PLOUGH, LEMERLY S.A. DE C.V., ACTAVIS GROUP PTC, EBEWE PHARMA, TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., ACCORD HEALTHCARE LTD, ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD, PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., Epirubicinum w tym Epirubicinum hydrochloridum (INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., MEDAC, EBEWE PHARMA, TEVA, ACCORD HEALTHCARE, FRESENIUS KABI ONCOLOGY, ACTAVIS GROUP, PFIZER EUROPE), Etoposidum (EBEWE PHARMA, EURO NIPPON KAYAKU, BRISTOL MYERS SQUIBB), Fludarabinum w tym Fludarabinum Phosphas (ACTAVIS GROUP PTC, GENZYME EUROPE, EBEWE PHARMA, TEVA), Hydroxycarbamidum (TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., MEDAC, ADDMEDICA), Idarubicin w tym Idarubicin hydrochloridum (TEVA, EBEWE PHARMA GMBH NFG., PFIZER EUROPE, DELFARMA SP. Z O.O.), Interferon alfa (ALFA WASSERMANN, SCHERING-PLOUGH, BIOGEN, SCHERING AG, BAYER SCHERING, NOVARTIS, SWEDISH ORPHAN INTERNATIONAL, ROCHE POLSKA, GLAXO GROUP), Isotretinoinum (ALMIRALL HERMAL GMBH, DELFARMA SP. Z O.O., AXXON SP. Z O.O., PIERRE FABRE DERMATOLOGIE, SUN-FARM SP. Z O.O., JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES, STIEFEL LABORATOIRES (IRELAND) LTD., HAND-PROD SP. Z O.O., BLAU-FARMA GROUP SP. Z O.O, ICN POLFA RZESZÓW S.A., MEDANA PHARMA SPÓŁKA AKCYJNA), Melphalanum (LABORATOIRES GENOPHARM), Mercaptopurinum (VIS ZAKŁADY CHEM-FARM.), Mitoxantronum (ALLIANCE PHARMA SP.Z O.O., PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE JELFA S.A.), Pegasparagasum (MEDAC), Procarbazinum , Tioguaninum (LABORATOIRES GENOPHARM), Tretinoinum (ROCHE POLSKA SP. Z O.O.), Vinblastinum (GEDEON RICHTER, TEVA), Vincristinum w tym Vincristini sulfas (GEDEON RICHTER, TEVA)
C93.1	Cytarabinum (EBEWE PHARMA, PFIZER EUROPE, PACIRA), Daunorubicinum , Epirubicinum (INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., MEDAC, EBEWE PHARMA, TEVA, ACCORD HEALTHCARE, FRESENIUS KABI ONCOLOGY, ACTAVIS GROUP, PFIZER EUROPE), Etoposidum (EBEWE PHARMA, EURO NIPPON KAYAKU, BRISTOL MYERS SQUIBB), Hydroxycarbamidum (PLIVA, MEDAC, ADDMEDICA), Rasburicasum , Tioguaninum (LABORATOIRES GENOPHARM)
D46	Hydroxycarbamidum (PLIVA, MEDAC, ADDMEDICA), Thalidomide (CELGENE)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Vidaza 25 mg/ml, azacitidinum, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. 100 mg kod EAN 5909990682706

w ramach chemioterapii (całym zakresie zarejestrowanych wskazań) został przekazany do AOTM pismem z dnia 23 maja 2013 r. znak: MZ-PLR-460-18574-3/MKR/13 (data wpływu do AOTM 24 maja 2013 r.). Zostały one przekazane na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji.

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:



Pismem z dnia 26 czerwca 2013 r. znak: AOTM-OT-4352-2(5)/ACh_MPa/2013, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodnościach przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem MZ-PLR-460-18574-4/MKR/13 Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego firmy Celgene Sp. z o.o. (strona reprezentowana przez [redacted]) z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

W dniu 16 lipca 2013 r. MZ pismem MZ-PLR-460-18574-5/MKR/13 przekazał uzupełnienia złożone przez wnioskodawcę.

Wnioskodawca nie uzupełnił następujących niezgodności analiz względem wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388) tj. nie przedstawił:

- zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (**§ 5. ust.2 pkt 1 Rozporządzenia**).
- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy. Takie oszacowanie przedstawiono jedynie dla porównania z BSC (**§ 5. ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia**).

- zestawienia wartości tabelarycznych, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (**§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia**).
- wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (**§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia**)
- dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (**§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia**).
- oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (**§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia**).
- oszacowań rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (**§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia**).

W trakcie prac nad niniejszą analizą niezgodności uznane przez Agencję za wpływające na wyniki analiz zostały uzupełnione. Obliczenia po dokonanych zmianach oraz opis o wprowadzonych zmianach znajduje się w rozdziałach z obliczeniami własnymi i oceną modelu.

Źródło: Korespondencja MZ

Podczas prac nad niniejszym raportem wykorzystano fragmenty oraz dane opracowane podczas prac nad raportami:

1. AOTM-OT-431-4/2012. *Podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową*. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, 18 lutego 2013.
2. AOTM-OT-0390. *Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi*. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011
3. AOTM-OT-0391. *Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową*. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 23/2011 z dnia 28 marca 2011 r.</p> <p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, poprzez umieszczenie preparatu Vidaza, w tym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny preparatu Vidaza.</p> <p>Uzasadnienie: W przedstawionej analizie klinicznej leczenie azacytydyną w porównaniu do leczenia standardowego istotnie statystycznie wydłużało całkowity czas przeżycia, czas do wystąpienia ostrej białaczki</p>	<p>Rekomendacja nr 17/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 marca 2011 r.</p> <p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna), stosowanego w wyżej wymienionym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji podkreśla potrzebę znacznego obniżenia ceny produktu.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej uważa, że azacytydyna posiada potwierdzoną skuteczność kliniczną w terapii zespołów mielodysplastycznych u dorosłych pacjentów z grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka (wg</p>

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

<p>szpikowej (<i>acute myeloid leukemia</i>, AML), częstość całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie jako lek sierocy, azacytydyna ma małe szanse wykazać się kosztową efektywnością przy progu 3 x PKB <i>per capita</i>. Niemniej, mając na uwadze skuteczność kliniczną, Rada widzi potrzebę uproszczenia zasad dostępu do leku.</p>	<p>Międzynarodowego Indexu Progностycznego). Mając na uwadze powyższe, jak również uwzględniając potrzebę zwiększenia pacjentom dostępności do przedmiotowej terapii, poprzez umieszczenie azacytydyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, Prezes Agencji podkreśla potrzebę znacznego obniżenia ceny produktu.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 24/2011 z dnia 28 marca 2011 r.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Radzie przedstawiono analizę kliniczną dotyczącą leczenia azacytydyną chorych z ostrą białaczką szpikową wg klasyfikacji WHO, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, w porównaniu do leczenia standardowego. Jednak na skutek zmiany w 2008 r. klasyfikacji białaczek, obecne oszacowania efektywności klinicznej muszą się opierać na analizach w podgrupach badań pierwotnych, są więc obciążone znaczną niepewnością. Jednocześnie jako lek sierocy, azacytydyna ma małe szanse wykazać się kosztową efektywnością przy progu 3 x PKB <i>per capita</i>. Ponadto przedstawione oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego opiera się na znacznie niższej niż wskazana przez ekspertów liczbie kwalifikujących się chorych.</p>	<p>Rekomendacja nr 18/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 marca 2011 r.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową.</p> <p>RP uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, CMML, AML. Azacytydyna powinna być umieszczona w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i wydawana bezpłatnie dla pacjenta, pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej progu efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Azacytydyna (Vidaza) wykazuje skuteczność kliniczną w ww. wskazaniach, w zakresie całkowitej, częściowej lub hematologicznej odpowiedzi na leczenie oraz istotnie wydłuża przeżycie w pierwszych dwóch wskazaniach. Warunkiem refundacji leku powinno być obniżenie jego ceny do poniżej progu opłacalności, wykazanego w analizie efektywności kosztowej.</p>	<p>Rekomendacja nr 30/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową Prezes Agencji</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z: MDS, CMML, AML. W opinii Prezesa Agencji wskazane jest pozostawienie azacytydyny w programie chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej progu efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylnie się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa, że azacytydyna (produkt leczniczy Vidaza) wykazuje skuteczność kliniczną w ww. wskazaniach, w zakresie całkowitej, częściowej lub hematologicznej odpowiedzi na leczenie oraz istotnie wydłuża przeżycie we wszystkich wskazaniach. Ponadto, dla subpopulacji pacjentów z AML istnieją dowody wskazujące, że terapia azacytydyną względem</p>

	<p>chemioterapii standardowej i najlepszego leczenia wspomagającego istotnie statystycznie wydłuża medianę przeżycia całkowitego.</p> <p>Biorąc pod uwagę rokowania dla chorych dotkniętych MDS, CMML, AML, a także skuteczność ocenianej terapii, lek powinien być finansowany ze środków publicznych.</p> <p>Warunkiem refundacji leku na dotychczasowych zasadach powinno być obniżenie jego ceny do ceny progowej, wskazanej w analizie kosztów-użyteczności.</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Brak.

2.4. Problem zdrowotny

Dokładny opis problemu zdrowotnego dla zespołów mielodysplastycznych oraz ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki mielomonocytovej znajduje się w raportach: AOTM-OT-431-4/2012, AOTM-OT-0390 i AOTM-OT-0391. Poniżej zaprezentowano krótkie przypomnienie definicji jednostek chorobowych.

Zespoły mielodysplastyczne (MDS – ang. *myelodysplastic syndrome*) to heterogenna grupa chorób układu krwiotwórczego o charakterze klonalnym, nowotworowym. Charakterystyczne dla nich są: nieefektywna hematopoeza oraz zmiany dysplastyczne komórek szpiku i krwi obwodowej z powodu niezdolności tych niedojrzałych komórek do prawidłowego wzrostu i rozwoju. MDS mogą mieć postać pierwotną, gdy nie jest znany czynnik mutageny lub wtórną, po narażeniu na szkodliwe czynniki środowiska (związki chemiczne, dym tytoniowy, promieniowanie jonizujące, metale ciężkie) lub po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym. MDS są czasami określane stanem przedbiałaczkowym, ponieważ w zaawansowanych postaciach 10-50% przypadków ulega transformacji w AML. Dotyczy to 20% pierwotnych i 70% wtórnych postaci MDS. W zależności od typu i zaawansowania choroby czas przeżycia chorych z tym rozpoznaniem wynosi od kilku miesięcy do kilku lat (mediana od 10 miesięcy w RAEB-2 do 116 miesięcy w MDS z izolowaną delecją 5q-).

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

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

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

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-monocytovej 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.

Ostre białaczki szpikowe stanowią ok. 30% wszystkich białaczek i 80% ostrych białaczek u osób dorosłych. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zachorowalność na ostre białaczki szpikowe znacznie wzrasta z wiekiem, szczególnie po 70-tym roku życia, natomiast pierwszy szczyt chorobowości występuje w okresie młodości.

Podstawą **rozpoznania** są cytologiczne i cytochemiczne badania krwi i szpiku oraz badania cytogenetyczne, molekularne i immunologiczne.

Przewlekła białaczka mielomonocytovej (CMML – ang. *chronic myelomonocytic leukemia*) należy do grupy chorób mielodysplastyczno/mieloproliferacyjnych (MDS/MPD), która została utworzona w ramach

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

klasyfikacji chorób mieloidalnych WHO dla schorzeń, które mają zarówno cechy dysplastyczne, jak i proliferacyjne stwierdzone w momencie rozpoznania i które trudno jest zakwalifikować do grupy mielodysplazji lub mieloproliferacji. Jest to klonalna choroba układu krwiotwórczego, która charakteryzuje się przewlekłą monocytosą we krwi obwodowej, nieobecnością chromosomu PH i zmutowanego genu BCR-ABL oraz blastoszą szpiku $\leq 20\%$.

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

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

Rokowanie: chemioterapia rzadko doprowadza do całkowitej remisji choroby; wyjątek stanowią chorzy z rearanżacją *PDGFRB*. Czynniki niekorzystne rokowniczo:

1. Morfologia krwi obwodowej – blastoza $>5\%$, niedokrwistość, małopłytkowość, zwiększona liczba leukocytów, limfocytów, monocytów, obecność niedojrzałych komórek mieloidalnych
2. Cytologia szpiku – blaszoza $>10\%$, zmniejszony odsetek komórek linii erytropoetycznej
3. Badanie biochemiczne – zwiększenie aktywności LDH w surowicy
4. Badanie cytogenetyczne – nieprawidłowy kariotyp
5. Badanie przedmiotowe i obrazowe – powiększenie śledziony, zajęcie narządów wewnętrznych, zajęcie skóry, wysięk opłucnowy lub osierdziowy.

Zwiększony odsetek blastów we krwi obwodowej i w szpiku wiąże się z większym ryzykiem transformacji do ostrej białaczki szpikowej. Ryzyko to jest większe w postaci mieloproliferacyjnej CMML.

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

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

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Vidaza 25 mg/ml, azacitidinum, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. 100 mg kod EAN 5909990682706
Substancja czynna	azacytydyna
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania	Uważa się, że azacytydyna działa przeciwnowotworowo poprzez wielorakie mechanizmy, w tym cytotoksyczność wobec nieprawidłowych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym i hipometylację DNA. Działania cytotoksyczne azacytydyny mogą wynikać z 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: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_l/brany/EPAR_-_Product_Information/human/000978/WC500050239.pdf

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna – EMA
1. Data wydania pierwszego	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

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	pozwolenia EU/1/08/488/001).
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, z: <ul style="list-style-type: none"> zespołami mielodysplastycznymi (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>, IPSS), przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. <i>chronic myelomonocytic leukaemia</i>, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	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. Pacjentom należy podać premedykację w postaci leków przeciwwymiotnych, w celu zapobieżenia nudnościom i wymiotom
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Wnioskowane wskazania są jedynymi zarejestrowanymi przez EMA
Przeciwwskazania	Stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Zaawansowane nowotwory złośliwe wątroby. Karmienie piersią.
Lek sierocy	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).

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Vidaza 25 mg/ml, 1 fiol. 100 mg kod EAN 5909990682706 – 1 359,50 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	██████████
Grupa limitowa	████████████████████████████████████████
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	██████████

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W trakcie prac nad niniejszą analizą, AOTM zwróciła się z prośbą o przekazanie stanowisk dotyczących finansowania przedmiotowej technologii do pięciu ekspertów.

Ponieważ udało się uzyskać jedynie potwierdzenie aktualności opinii ██████████ ██████████ ██████████ jej stanowisko zostanie przytoczone jako pierwsze, natomiast w dalszej kolejności zostaną powtórzone stanowiska uzyskane przez AOTM w trakcie poprzednich ocen (patrz *Tabela 7. Przegląd*

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

interwencji stosowanych we wskazaniu MDS, AML, CMML w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych).
Stanowiska [redacted] AOTM uzyskała w styczniu 2013 r., stanowiska [redacted]

Dla ułatwienia czytania dokumentu, w poniższym rozdziale w pierwszej kolejności przytoczono teksty wszystkich rekomendacji odnalezionych przy okazji wcześniejszych ocen wnioskowanej technologii medycznej.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania AZA we wskazaniach określonych we wniosku

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	National Comprehensive Cancer Network, 2013	<p>Azacytydyna podawana podskórnie jest rekomendowana w leczeniu pacjentów z AML powyżej 60 r.ż jako opcja terapii o niskiej intensywności.</p> <p>Azacytydyna jest rekomendowana w leczeniu nowo zdiagnozowanej AML u starszych pacjentów z 0-2 punktów w skali ECOG z/bez towarzyszącymi schorzeniami (lekozależna AML/MDS/ niekorzystnymi markerami cytogenetycznymi lub molekularnymi) jako jedna z opcji leczenia.</p> <p>Azacytydyna jest także rekomendowana u starszych pacjentów z AML z wynikiem PS>2 lub PS0-3 z współtowarzyszącymi schorzeniami.</p> <p>Źródło: NCCN AML 2013</p>
		<p>Azacytydyna jest rekomendowana m.in. w leczeniu MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z klasyfikacją IPSS u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych lub, u których wystąpił nawrót choroby po przeszczepie.</p> <p>Źródło: NCCN MDS 2013</p>
Polska	Polska Unia Onkologii, 2011	<p>Azacytydyna jest rekomendowana w leczeniu pacjentów z MDS, którzy zostali zdyskwalifikowani z leczenia intensywnego, i u których leczenie substytucyjne jest niewystarczające.</p> <p>Źródło: PUO 2011</p>
	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), 2010	<p>Chorzy z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego MDS niezakwalifikowani do allotransplantacji komórek krwiotwórczych mają wskazania do leczenia lekiem demetylującym – azacytydyną. Wszyscy chorzy, w zależności od potrzeb powinni otrzymywać leczenie wspomagające: przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu płytek krwi, antybiotykoterapię+/- G-CSF, chelatory żelaza.</p> <p>Źródło: PTHiT_2010</p>
ESMO	European Society of Medical Oncology (ESMO), 2010	<p>Pacjenci z MDS mogą być kandydatami do leczenia inhibitorami metylotransferaz DNA, np. azacytydyną, lub decytabiną.</p> <p>Źródło: ESMO_2010</p>
Hiszpania	Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH), 2010	<p>Zgodnie z CAMUH rekomendowana azacytydyna to przełom w leczeniu MDS w porównaniu z innymi dostępnymi możliwościami leczenia. Terapię azacytydyną można rozpocząć u dorosłych pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MDS z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem wg skali IPSS, - CMML z 10-29% blastów w szpiku kostnym w przypadku braku choroby mieloproliferacyjnej (leukocyty <13x10⁹), - AML z 20-39% blastów z wieloma dysplazjami wg WHO; <ul style="list-style-type: none"> •pacjentów, którzy nie są kandydatami do przeszczepienia krwiotwórczych komórek progenitorowych; •pacjentów z ECOG 0-2. <p>Źródło: CAMUH_2010</p>
	Consell Assessor de Tractaments Farmacològics d'Alta Complexitat (CATFAC), 2010	<p>CATFAC rekomenduje stosowanie azacytydyny w leczeniu osób ze zdiagnozowanym MDS. Weryfikacja wskazań i/lub monitoring powinien być wykonywany przez lekarza w oparciu o kryteria kliniczne opisane w zaleceniach CAMUH. Wydawanie recept i wznowień recept powinno się odbywać pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapeutyków. Powinien być prowadzony monitoring pacjentów leczonych niniejszym produktem, a personel medyczny odpowiedzialny za przetwarzanie musi dostarczać dane kliniczne CatSalut w celu sprawdzania skuteczności, bezpieczeństwa i przydatności azacytydyny.</p>


		Źródło: CATFAC_2010
Wielka Brytania	Merseyside and Cheshire Cancer Network (MCCN), 2010	Azacytydyna jest opcją do rozważenia u chorych z MDS z pośrednim-2/wysokim ryzykiem wg IPSS, którzy mają ≥ 60 lat m.in. w przypadku, gdy nie ma dawcy do przeszczepu szpiku. Źródło: MCCN_2010
Francja,	Prescrire, 2010	Określone jako „wnosi coś”. U chorych z MDS i związanymi z nim zaburzeniami z niekorzystnym rokowaniem dodanie azacytydyny do leczenia objawowego przedłuża przeżycie o kilka miesięcy w porównaniu z tradycyjnym leczeniem (wg badania porównawczego o niskiej wiarygodności). Należy brać pod uwagę ryzyko niepożądanych działań hematologicznych oraz związanych z układem trawiennym, głównie łagodnych, ale czasami poważnych. W praktyce u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych z niekorzystnym rokowaniem, uzasadnione wydaje się zastąpienie obecnych tradycyjnych metod, azacytydyną, ale jej ocena musi być kontynuowana w celu lepszej oceny bilansu ryzyka i korzyści. Źródło: Prescrire_2010
Kanada	Health Canada (HC), 2010	Profil korzyści i ryzyka produktu Vidaza [®] jest korzystny w leczeniu dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem MDS według IPSS i AML z 20-30% blastów z wieloliniową dysplazją, wg klasyfikacji WHO. Vidaza [®] była ogólnie dobrze tolerowana przez starszych pacjentów i wykazywała znaczące i klinicznie istotne korzyści pod względem przeżycia. Źródło: HC_2010
	Canadian Consortium on Evidence-Based Care in MDS (CCEBC-MDS), 2010	CCEB-MDS rekomenduje azacytydynę jako pierwszą linię terapii u wszystkich pacjentów z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem MDS według IPSS, włączając sklasyfikowanych przez WHO, pacjentów w AML (20-30% blastów), u których nie można przeprowadzić natychmiast allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych. Źródło: CCEBC-MDS_2010
Niemcy	German MDS Study Group, 2010	Pacjenci z wysokim ryzykiem MDS jak określono w IPSS (pośrednie-2 i wysokie), podobnie jak pacjenci z CMML – II wg WHO, którzy nie są kwalifikowani do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, powinni być rozważani jako kandydaci do leczenia azacytydyną. Pacjenci spełniający kryteria dla RAEB-t wg klasyfikacji FAB (20-29% blastów w szpiku) mogą być rozważani jako kandydaci do leczenia azacytydyną. Źródło: GSG-MDS_2010
Europa	European LeukemiaNet 2009	Azacytydyna została zatwierdzona w leczeniu pacjentów starszych z AML z 20-30% blastów. Uzasadnienie: na podstawie wyników dotyczących skuteczności klinicznej leku. Źródło: Döhner 2010
Holandia	College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2009	CVZ zaleca w leczeniu MDS stosowanie azacytydyny, która powinna zostać ujęta w wykazie substancji dotyczących „drogich leków w szpitalach”. Podczas leczenia pacjentów z MDS z pośrednim-2 oraz wysokim ryzykiem wg IPSS, w tym pacjentów z CMML i pacjentów z AML z 20-30% blastów i dysplazjami wielu linii, azacytydyna ma wartość terapeutyczną w przypadku, gdy pacjenci nie kwalifikują się do przeszczepów komórek macierzystych. Źródło: CVZ_2009

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu MDS, AML, CMML w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Stanowiska ekspertów uzyskane w trakcie oceny przeprowadzanej przez AOTM w 2013 roku					
MDS/CMML					
[REDAKTOWANE]	Małe dawki Ara-C	Małe dawki Ara-C	Małe dawki Ara-C	Małe dawki Ara-C	Małe dawki Ara-C
[REDAKTOWANE]	Leczenie indukujące (intensywna chemioterapia, zwykle daunorubicyna + cytarabina): 20% Małe dawki cytarabiny: 50% Brak aktywnego leczenia (wyłącznie leczenie wspomagające): MDS 30% (dotyczy pacjentów niekwalifikujących się do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych); CMML 50% (dotyczy pacjentów niekwalifikujących się do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych)	MDS - małe dawki cytarabiny CMML - Brak aktywnego leczenia (wyłącznie leczenie wspomagające)	Małe dawki cytarabiny	Vidaza (azacytydyna)	Nie są mi znane polskie rekomendacje
AML					
[REDAKTOWANE]	W zależności od wieku i czynników prognostycznych stosuje się różne opcje: wielolekowa chemioterapia (np. DA, DAC wg zaleceń PALG), małe dawki Ara-C, hydroksykarbamid, 6-MP, etopozyd.	W zależności od wieku i czynników prognostycznych stosuje się różne opcje: wielolekowa chemioterapia (np. DA, DAC wg zaleceń PALG), małe dawki Ara-C, hydroksykarbamid, 6-MP, etopozyd.	W zależności od wieku i czynników prognostycznych stosuje się różne opcje: wielolekowa chemioterapia (np. DA, DAC wg zaleceń PALG), małe dawki Ara-C, hydroksykarbamid, 6-MP, etopozyd.	W zależności od wieku i czynników prognostycznych stosuje się różne opcje: wielolekowa chemioterapia (np. DA, DAC wg zaleceń PALG), małe dawki Ara-C, hydroksykarbamid, 6-MP, etopozyd.	W zależności od wieku i czynników prognostycznych stosuje się różne opcje: wielolekowa chemioterapia (np. DA, DAC wg zaleceń PALG), małe dawki Ara-C, hydroksykarbamid, 6-MP, etopozyd.

	Leczenie indukujące (intensywna chemioterapia, zwykle daunorubicyna + cytarabina): 50% Małe dawki cytarabiny: 40% Brak aktywnego leczenia (wyłącznie leczenie wspomagające): 10% (dotyczy pacjentów niekwalifikujących się do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych)	Leczenie indukujące (intensywna chemioterapia, zwykle daunorubicyna w skojarzeniu z cytarabiną)	Małe dawki cytarabiny	Vidaza (azacytydyna)	Nie są mi znane polskie rekomendacje
Stanowiska ekspertów uzyskane w trakcie oceny przeprowadzanej przez AOTM w 2011 roku^{1*}					
MDS					
	„U tych chorych obecnie stosuje się leczenie objawowe, a także leczenie małymi dawkami arabinozydu cytozyny, hydroksykarbamid, 6-merkaptopurynę i tioguaninę.”	„Należy sądzić, że nie będzie tu bezpośredniego zastąpienia. Chorzy, którzy otrzymają azacytydynę w pewnym momencie przestaną na nią reagować i wtedy otrzymają te leki w późniejszym okresie choroby.”	„Samo leczenie objawowe, ale w większości przypadków ze względu na szybką progresję choroby konieczne jest włączenie leczenia cytoredukcyjnego.”	„Spośród wcześniej wymienionych metod za najbardziej skuteczną uchodzi stosowanie małych dawek arabinozydu cytozyny.”	„W wytycznych postępowania nie ma wyraźnego określenia co należy zastosować, a jedynie jakie technologie mogą być zastosowane, wśród nich azacytydyna.”
	„Przeszczep komórek macierzystych (HSCT), przetoczenia preparatów krwi, preparaty erytropoetyny/darbepoetyny, czynniki stymulujące granulopoezę (G-CSF), terapie cytoredukcyjne o wysokiej intensywności (m.in. cytarabina, fludarabina), lenalidomid (dotyczy zespołów MDS z delecją 5q; jedynie w ramach	„Na tą chwilę nie istnieje lek, który mógłby zastąpić azacytydynę”, ponieważ wykazała ona w badaniach klinicznych zdecydowanie lepsze efekty terapeutyczne w porównaniu z innymi lekami i schematami lekowymi. Dodatkowo „jest to jedyny lek, który wydłuża życie pacjenta i wydłuża je dwukrotnie w stosunku do	„Leczenie cytarabiną, choć trudno oszacować rzeczywisty i całkowity koszt takiego leczenia w związku z faktem, że pacjent równolegle traktowany jest zwykle leczeniem wspomagającym w postaci przetoczeń czy podawania czynników stymulujących granulopoezę czy erytropoetyny. Biorąc pod	„Zarówno w przypadku terapii cytoredukcyjnych o wysokiej intensywności, jak i cytarabina w niskiej dawce pozwalają na uzyskanie około 15-miesięcznego przeżycia. Leczenie azacytydyną w porównaniu z obu w/w opcjami pozwala na uzyskanie odpowiednio 25,1- i 24,4-miesięczne przeżycia. Nie bez	„Allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych. Jednak, ze względu na wysoką medianę wieku zachorowania, najwyżej 10-15% chorych kwalifikuje się do ww. leczenia.”

¹ W 2011 roku również [redacted] przestali swoje stanowiska, ponieważ AOTM dysponuje nowszymi opiniami ekspertów w niniejszym raporcie zostały przytoczone tylko te przesłane w 2013 r.

	chemioterapii niestandardowej), azacytydyna (jedynie w ramach chemioterapii niestandardowej).”	innych stosowanych metod terapeutycznych.”.	uwagę istotne różnice w skuteczności, trudno traktować podane wyżej leczenie jako porównywalne z leczeniem azacytydyną.”	znaczenia pozostaje dodatkowo fakt, że zastosowanie wysokodawkowej chemioterapii w tej grupie pacjentów wiąże się z wyższym ryzykiem powikłań i śmiertelności.”	
	„Chemioterapia typowa dla ostrych białaczek (arabinozy cytozyny + antybiotyk antracyklinowy), niskie dawki arabinozydu cytozyny, jak najlepsze leczenie wspomagające (przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych i/lub płytek krwi, antybiotykoterapia u chorych z granulopenią lub agranulocytozą i zakażeniem, bardzo rzadko niskie dawki melfalanu <i>per os</i> ” oraz „przczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych. U chorych na MDS należących do grupy niskiego ryzyka teoretycznie (brak środków lub jednoznacznych ustaleń w NFZ)-czynniki stymulujące erytropoezę+/- czynniki stymulujące granulopoezę, lenalidomid, talidomid, chelatory żelaza przewlekłe(u chorych z przeładowaniem żelazem po przetoczeniach KKCz), bardzo rzadko z powodu określonych wskazań leczenie immunoablacyjne (surowica antytymocytarna+cyklosporyna A).”	„U części chorych, jeśli nie mają przeciwwskazań (uszkodzenie serca)-chemioterapia typowa dla ostrych białaczek lub niskie dawki arabinozydu cytozyny. Należy podkreślić, że dwuletnie przeżycie jest w tych przypadkach dwukrotnie niższe (~24%) w porównaniu z 50% leczonych Vidazą.”	„Niskie dawki arabinozydu cytozyny”, ale z uwagami zawartymi w pkt. 2.3.2.2. „Nie jest więc to leczenie porównywalne. Ponadto po leczeniu arabinozydem cytozyny, równie często jak po chemioterapii typowej dla obsz częstsze są ciężkie zakażenia, wymagające stosowania antybiotyków o szerokim spektrum iv i przedłużona hospitalizacja. Te dodatkowe koszty nie są w Polsce ocenione.”	„Allotransplantacja komórek krwiotwórczych, do której kwalifikuje się około 10% chorych (chorzy starsi, z towarzyszącymi chorobami ogólnoustrojowymi, brak dawców).”	„Chemioterapia typowa dla ostrych białaczek, niskie dawki arabinozydu cytozyny (gorsze wyniki leczenia).”

AML

[REDACTED]	„U tych chorych obecnie stosuje się leczenie objawowe, a także leczenie małymi dawkami arabinozydu cytozyny, hydroksykarbamid, 6-merkaptopurynę i tioguaninę.”	„Należy sądzić, że nie będzie tu bezpośredniego zastąpienia. Chorzy, którzy zamiast powyższych leków otrzymają azacytydynę w pewnym momencie przestaną na nią reagować i wtedy otrzymają te leki w późniejszym okresie choroby.”	„Samo leczenie objawowe, ale w większości przypadków ze względu na szybką progresję choroby konieczne jest włączenie leczenia cytoredukcyjnego.”	„Spośród wcześniej wymienionych metod za najbardziej skuteczną uchodzi stosowanie małych dawek arabinozydu cytozyny.”	„Leczenie objawowe, arabinozyd cytozyny w małych dawkach, hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna.”
[REDACTED]	„Leczenie paliatywne (transfuzja KKCz i KKP); Alkoran; polichemioterapia indukcyjna (DA).”	„Leczenie paliatywne (transfuzja KKCz i KKP). Alkoran, polichemioterapia indukcyjna (DA).”	„Leczenie paliatywne”	„Polichemioterapia indukcyjna (wysokie ryzyko zgonu).”	„W/w technologia stosowana w ramach chemioterapii niestandardowej.”
[REDACTED]	„Chemioterapia skojarzona: arabinozy cytozyny + antybiotyk antracyklinowy”	„Chemioterapia typowa dla ostrych białaczek”	„Chemioterapia skojarzona typowa dla ostrych białaczek. Leczenie to prowadzi do przemijającej aplazji szpiku, konsekwencją jest pancytopenia z koniecznością przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych i/lub płytkowych, leczenie antybiotykami <i>iv</i> , co zdecydowanie zwiększa koszty leczenia i najczęściej nie jest technologią tańszą. Tańszej skutecznej metody leczenia poza chemioterapią skojarzona nie ma.”	„Chemioterapia typowa dla ostrych białaczek. Jest ona mniej skuteczna niż leczenie azacytydyną (CR-częściej, lecz dwuletnie przeżycie 2x krótsze u chorych leczonych chemioterapią).”	„Chemioterapia typowa dla ostrych białaczek”

Źródło: [REDACTED]

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (na podstawie pisma NFZ z dnia 13.02.2013 r. znak: NFZ/CF/DGL/2013/073/0054/W/03940/AKW)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Leki finansowane w ramach katalogu chemioterapii								
Asparaginasum	Asparaginasum 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fiol.s.subs.	5909990945528	1001.0, Asparaginasum	1933,2	2049,19	2049,19	bezpłatne
Asparaginasum	Asparaginasum 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fiol.s.subs.	5909990945429	1001.0, Asparaginasum	1393,2	1476,79	1476,79	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	9,57	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,9	22,9	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	40,07	40,07	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,16	9,16	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,63	36,63	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	71,55	71,55	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,16	9,16	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,63	36,63	bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,98	70,98	bezpłatne
Cladr binum	BIODRIBIN, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990713417	1009.0, Cladribinum	493,34	522,94	522,94	bezpłatne
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,87	76,87	bezpłatne
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,45	15,45	bezpłatne
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	58,26	58,26	bezpłatne
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,65	44,65	bezpłatne
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990181223	1011.1, Cytarabinum	84,24	89,29	89,29	bezpłatne

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalif kujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990624935	1011.1, Cytarabinum	168,48	178,59	178,59	bezpłatne
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol. a 5 ml	5909990640188	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,93	8,93	bezpłatne
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	5909990154715	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,69	8,93	bezpłatne
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990314515	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,65	44,65	bezpłatne
Cytarabinum	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990314614	1011.1, Cytarabinum	84,24	89,29	89,29	bezpłatne
Cytarabinum	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990219278	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6697,08	6697,08	bezpłatne
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16	bezpłatne
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,92	38,92	bezpłatne
Doxorubicinum	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16	bezpłatne
Doxorubicinum	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,92	38,92	bezpłatne
Doxorubicinum	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129515	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,5	9,16	bezpłatne
Doxorubicinum	BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909990842216	1014.1, Doxorubicinum	37,8	40,07	40,07	bezpłatne
Doxorubicinum	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,5	9,16	bezpłatne
Doxorubicinum	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991128524	1014.1, Doxorubicinum	34,56	36,63	36,63	bezpłatne
Doxorubicinum	Caelyx, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1946,16	1946,16	bezpłatne
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,55	9,16	bezpłatne
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,79	45,79	bezpłatne
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	91,58	91,58	bezpłatne
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	183,17	183,16	bezpłatne
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	17,06	9,16	bezpłatne

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalif kujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	32,05	18,32	bezpłatne
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	41,21	41,21	bezpłatne
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	109,9	109,9	bezpłatne
Doxorubicinum	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	146,53	146,53	bezpłatne
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,93	38,93	bezpłatne
Doxorubicinum	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczaln k do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4555,16	4555,16	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129416	1015.0, Epirubicinum	39,96	42,36	38,4	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909991114213	1015.0, Epirubicinum	169,56	179,73	179,73	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991114312	1015.0, Epirubicinum	30,78	32,63	32,63	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	BIOEPICYNA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991114329	1015.0, Epirubicinum	141,48	149,97	149,97	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990779864	1015.0, Epirubicinum	86,4	91,58	91,58	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	EPIRUBICIN KABI, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990779871	1015.0, Epirubicinum	334,8	354,89	354,89	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,79	38,4	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990661503	1015.0, Epirubicinum	64,8	68,69	68,69	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990661527	1015.0, Epirubicinum	97,2	103,03	103,03	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990661534	1015.0, Epirubicinum	189	200,34	200,34	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990661541	1015.0, Epirubicinum	378	400,68	400,68	bezpłatne

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalif kujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991104313	1015.0, Epirubicinum	41,19	43,66	38,4	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991104320	1015.0, Epirubicinum	205,95	218,31	192,02	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909991104337	1015.0, Epirubicinum	410,4	435,02	384,04	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909991104344	1015.0, Epirubicinum	810	858,6	768,08	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	1015.0, Epirubicinum	31,32	33,2	33,2	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	1015.0, Epirubicinum	96,12	101,89	101,89	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	1015.0, Epirubicinum	367,2	389,23	389,23	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990645275	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,69	35,69	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990645299	1015.0, Epirubicinum	181,15	192,02	192,02	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990645305	1015.0, Epirubicinum	199,15	211,1	211,1	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990645312	1015.0, Epirubicinum	370,83	393,08	393,08	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (szklana)	5909990752416	1015.0, Epirubicinum	32,4	34,34	34,34	bezpłatne
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990752515	1015.0, Epirubicinum	138,24	146,53	146,53	bezpłatne
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	16,03	11,45	bezpłatne
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	21,6	22,9	22,9	bezpłatne
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	43,2	45,79	45,79	bezpłatne
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	86,4	91,58	91,58	bezpłatne
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	5909990683567	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	430,44	430,44	bezpłatne
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	15 tabl.	5909991183318	1017.2, Fludarabinum p.o.	1247,81	1322,68	1322,68	bezpłatne

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalif kujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 tabl.	5909991183325	1017.2, Fludarabinum p.o.	1663,74	1763,56	1763,56	bezpłatne
Fludarabini phosphas	Fludarabin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990661466	1017.1, Fludarabinum inj	432	457,92	343,44	bezpłatne
Fludarabini phosphas	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990082377	1017.1, Fludarabinum inj	324	343,44	343,44	bezpłatne
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps.	5909990836758	1021.0, Hydroxycarbamidum	64,58	68,45	68,45	bezpłatne
Hydroxycarbamidum	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 kaps.	5909990944927	1021.0, Hydroxycarbamidum	86,12	91,29	68,45	bezpłatne
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990236114	1022.0, Idarubicinum	410,4	435,02	435,02	bezpłatne
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990236213	1022.0, Idarubicinum	766,8	812,81	812,81	bezpłatne
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	5909990861118	1024.1, interferonum alfa	105,84	112,19	112,19	bezpłatne
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	5909990861217	1024.1, interferonum alfa	211,68	224,38	224,38	bezpłatne
Isotretinoinum	Isoderm, kaps. miękkie, 10 mg	30 kaps.	5909990864409	1097.0, Isotretinoinum	43,2	45,79	34,35	bezpłatne
Isotretinoinum	Isoderm, kaps. miękkie, 20 mg	30 kaps.	5909990864447	1097.0, Isotretinoinum	64,8	68,69	68,69	bezpłatne
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 tabl.	5909990283514	1098.0, Melphalanum	311,04	329,7	329,7	bezpłatne
Mercaptopurinum	MERCAPTOPURINUM VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990186112	1027.0, Mercaptopurinum	21,22	22,49	22,49	bezpłatne
Pegasparagasum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol. a 5 ml	5909990950812	1033.0, Pegasparagasum	5238	5552,28	5552,28	bezpłatne
Rasburicasum	Fasturtec, proszek i rozpuszczalnik do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1,5 mg/ml	3 fiol. a 1,5mg (+ 3 amp. rozp.)	5909990943111	1048.0, Rasburicasum	692,84	734,41	734,41	bezpłatne
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 tabl.	5909990185214	1100.0, Tioguaninum	706,32	748,7	748,7	bezpłatne
Tretinoinum	Vesanoid, kaps. miękkie, 10 mg	100 kaps.	5909990668311	1039.0, Tretinoinum	1046,74	1109,54	1109,54	bezpłatne
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	228,96	228,96	bezpłatne
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	274,75	274,75	bezpłatne
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,76	27,76	bezpłatne
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,71	133,25	133,25	bezpłatne

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32235>

Ponadto inne leki finansowane są w ramach importu docelowego (substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP, oraz substancje czynne wchodzące w skład leków czasowo niedostępnych na terytorium RP)

Tabela 9. Interwencje stosowane w danym wskazaniu - finansowane w ramach importu docelowego

świadczenia		wartość punktowa	warunki udzielania świadczeń			Uwagi
kod świadczenia	nazwa świadczenia		tryb ambulatoryjny	tryb jednodniowy	hospitalizacja	
5.08.05.0000025	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Daunorubicinum) - 100 mg	5,7574	X	X	X	<p>1. można łączyć ze świadczeniami z załącznika 1e.</p> <p>2. świadczeniobiorcy przyjętemu do szpitala lub innego przedsiębiorstwa podmiotu leczniczego wykonującego działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne w celu wykonania świadczenia podania leku jeśli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia, zapewnia się bezpłatnie leki, zawierające substancje czynne określone w niniejszym załączniku, zgodnie z art. 35 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm).</p> <p>3. wykonanie procedury podania leku może nastąpić jedynie przy wykorzystaniu produktu leczniczego sprowadzonego z zagranicy w trybie art 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) - import docelowy, na warunkach określonych w niniejszym zarządzeniu.</p>
5.08.05.0000034	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Melphalanum) - 100 mg	13,1599	X	X	X	
5.08.05.0000037	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg	57,1729	X	X	X	
5.08.05.0000039	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Procarbazineum) - 100 mg	0,6668	X	X	X	
5.08.05.0000020	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Cisplatinum) - 100 mg	1,8246	X	X	X	
5.08.05.0000021	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Cyclophosphamidum) - 100 mg	0,1064	X	X	X	
5.08.05.0000022	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Cytarabinum) - 100 mg	0,1715	X	X	X	
5.08.05.0000023	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Dacarbazineum) - 100 mg	0,3430	X	X	X	
5.08.05.0000026	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Doxorubicinum liposomanum pegylatum) - 100 mg	186,9231	X	X	X	
5.08.05.0000027	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Doxorubicinum liposomanum) - 100 mg	117,6771	X	X	X	
5.08.05.0000028	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Doxorubicinum) - 100 mg	1,2138	X	X	X	
5.08.05.0000029	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Epirubicinum) - 100 mg	2,6628	X	X	X	
5.08.05.0000030	Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Etoposidum) - 100 mg	1,1025	X	X	X	

Źródło: Zarządzenie Nr 102/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie chemioterapii

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Leczenie paliatywne opierające się na kontrolowaniu objawów choroby; Schematy chemioterapii w niskich dawkach; Schematy intensywnej chemioterapii (standardowej)	Wcześniejsze raporty AOTM Wytyczne kliniczne	Brak uwag

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W poniżej tabeli zebrano podstawowe informacje z publikacji Gurion 2010, której celem był przegląd systematyczny badań RCT porównujących terapię preparatami hipometylującymi z leczeniem standardowym tj. BSC lub chemioterapią wśród pacjentów z MDS.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną preparatów hipometylujących u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Gurion 2010</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p> <p>Autorzy zgłosili brak potencjalnego konfliktu interesów.</p>	<p>Cel: przegląd systematyczny badań RCT porównujących terapię preparatami hipometylującymi z leczeniem standardowym tj. BSC lub chemioterapią wśród pacjentów z MDS.</p> <p>Synteza wyników: synteza ilościowa</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: Bazy PubMed (styczeń 1966 – marzec 2009), the Cochrane Library (3/2008), LILACS (do marca 2009) oraz doniesienia naukowe z następujących konferencji (2002-2008): Annual Meetings of the American Society of Hematology, European Group for Bone and Marrow Transplantation, Annual Meetings of the European Hematology Association, Annual Meetings of the Society for Hematology and Stem Cells oraz the Annual Meetings of the American Society of Clinical Oncology. Dodatkowo przejrano także doniesienia w sprawie referencji.</p>	<p>Populacja: pacjenci z MDS</p> <p>Interwencja: preparaty hipometylujące (AZA, decytabina)</p> <p>Komparatory: konwencjonalna chemioterapia</p> <p>Punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival), czas do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML) lub zgonu, odsetek odpowiedzi, zmniejszenie transfuzji czerwonych krwinek oraz zdarzenia niepożądane.</p> <p>Metodyka: badania RCT</p>	<p>Włączone badania: 4 RCT: Silverman 2002 (AZA vs BSC), Fenaux 2009 (AZA vs LC/BSC/IC), Kantarjian 2006 (DEC vs BSC), WjerMans 2008 (DEC vs BSC).</p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Wyniki podane łącznie dla AZA i DEC</u> OS HR=0,72 [95%CI: 0,60; 0,85] Czas do transformacji w AML HR=0,69 [95%CI: 0,58; 0,82] Wczesna śmiertelność do 3 m-ca RR=0,99 [95%CI: 0,72; 1,37] Odpowiedź całkowita RR=7,63 [95%CI: 1,41; 41,17] Częściowa odpowiedź RR=6,01 [95%CI: 2,93; 12,32] Poprawa hematologiczna RR=3,06 [95%CI: 1,09; 8,6] Ogólna odpowiedź (wszystkie powyższe) RR=5,72 [95%CI: 1,60; 20,39] Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia RR=1,21 [95%CI: 1,10; 1,33] <u>Wyniki tylko dla AZA</u> OS dla zastosowania AZA - HR=0,67 [95%CI: 0,54; 0,83] Czas do transformacji w AML dla zastosowania AZA - HR=0,54 [95%CI: 0,42; 0,70]</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: AZA powinna być rozważana w terapii pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka, z uwagi na wydłużanie przeżycia ogólnego oraz czasu do transformacji choroby w AML lub zgonu.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej (AKL) wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziło przeszukanie następujących baz danych pod kątem:

- pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library,
- doniesień konferencyjnych: Annual Meetings of the American Society of Hematology, Annual Meetings of the European Hematology Association, Annual Meetings of the Society for Hematology and Stem Cells i the Annual Meetings of the American Society of Clinical Oncology,
- raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz: Center for Reviews and Dissemination oraz strony internetowej zrzeszonych w INAHTA.

Przeszukano również odniesienia bibliograficzne zawarte w pracach przeglądowych i oryginalnych. W procesie wyszukiwania wykorzystano również rejestry badań klinicznych w systemie bazy danych <http://www.clinicaltrials.gov/>.

Selekcja badań była dokonywana niezależnie przez dwóch badaczy. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych 17.01.2013 r.

Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania badań (data wyszukiwania 17.06.2013 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo AZA we wnioskowanej populacji w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library. Dla wszystkich trzech wskazań MDS, AML, CMML było to wyszukiwanie uzupełniające względem poprzedniej oceny (styczeń 2013 r.). Nie odnaleziono innych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy. Odnaleziono natomiast publikację Seymour 2010 omawiającą wyniki badania AZA-001 w subpopulacji po 75 r.ż.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> – pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. International Prognostic Scoring System, IPSS), przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, lub ostrą białaczką szpikową (AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO); – pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych; – populacja dorosłych chorych. 	<ul style="list-style-type: none"> – zdrowi ochotnicy; – dzieci; – pacjenci z MDS o niskim i pośrednim-1 ryzyku; – pacjenci kwalifikujący się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. 	Kryteria włączenie zgodne z ChPL
Interwencja	Azacytydyna podawana podskórną w dawce 75 mg/m ² powierzchni ciała/dobę.	Azacytydyna w innej niż zalecana dawce.	Dawkowanie zgodne z ChPL
Komparatory	Leczenie standardowe, na które składa się: <ul style="list-style-type: none"> – terapia podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i>, BSC); – chemioterapia w niskich dawkach; – chemioterapia w wysokich dawkach. 	-	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> – przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>, OS); – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>, PFS); – odsetek odpowiedzi; 	-	Brak uwag

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalif kujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

	<ul style="list-style-type: none"> - zależność od transfuzji krwi; - infekcje wymagające terapii dożylnej; - odsetek progresji do ostrej białaczki szpikowej (AML); - działania niepożądane; - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life, HRQoL</i>); 		
Typ badań	Prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne.	Badania retrospektywne, niekontrolowane, opisy przypadków.	Brak uwag
Inne kryteria	Język publikacji: angielski, polski, francuski, niemiecki.	-	Brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją AZA-001 (Fenaux 2009) porównujące zastosowanie azacytydyny (AZA) względem konwencjonalnych schematów leczenia (CCR) tj. najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), cytarabiny w małej dawce (LDC), intensywnej chemioterapii (IC) u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi zwiększonego ryzyka (pośrednie-2 lub wysokie ryzyko wg międzynarodowego indeksu prognostycznego).

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

W badaniu tym przed randomizacją badacze wybierali jeden z trzech rodzajów leczenia konwencjonalnego (najlepsze leczenie wspomagające, cytarabina w małej dawce lub intensywna chemioterapia), najwłaściwsze dla każdego pacjenta, uwzględniając w ocenie wiek, stopień sprawności w skali ECOG i choroby współistniejące. Pacjentów następnie przydzielono w sposób randomizowany w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej AZA lub jednej z grup CCR. Pacjenci byli stratyfikowani przez badaczy wg klasyfikacji FAB i wg międzynarodowego indeksu prognostycznego.

Dodatkowo w analizie podmiotu przedstawiono wyniki z publikacji Fenaux 2010 będącej retrospektywną analizą podgrupy pacjentów z badania AZA-001 (pacjenci z AML) oraz Silverman 2011 opisujące przedłużoną fazę badania.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Okres leczenia i obserwacji	Liczba i charakterystyka populacji		Interwencja	Oceniłone punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (na podstawie publikacji Fenaux 2009)

Punkt końcowy	Badanie AZA-001
Przeżycie ogólne	Czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. Dane pacjentów, którzy pozostali przy życiu, przestały być uwzględniane w momencie ostatniej obserwacji.
Czas do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML)	Czas od randomizacji do pojawienia się 30% lub większego odsetka blastów w szpiku. Dane pacjentów bez transformacji przestawały być uwzględniane dla celów analizy w chwili uzyskania ostatniej odpowiedniej próbki szpiku kostnego.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do AEK włączono wyniki jedyne randomizowanego badania spełniającego kryteria włączenia do opracowania, opublikowanego w formie pełnotekstowej – badanie AZA-001 (Fenaux 2009).

W AEK przedstawiono również wyniki publikacji Fenaux 2010 dotyczącej subpopulacji pacjentów z AML. Należy mieć na uwadze ograniczoną wartość publikacji Fenaux 2010, wynikającą z następujących czynników:

- publikacja Fenaux 2010 jest jedynie **retrospektywną analizą subpopulacji** włączonych do badania AZA-001;
- późniejsze wyodrębnienie subpopulacji pacjentów ze zdiagnozowaną AML dokonane na podstawie nowej klasyfikacji WHO mogło spowodować zaburzenie istoty randomizacji i wystąpienie błędów systematycznych. W konsekwencji mogło to spowodować zaburzenie równowagi między porównywanymi interwencjami pod kątem nieznanymi czynników rokowniczych. Sposób wyodrębnienia populacji z AML stanowi potencjalne źródło obniżenia wiarygodności przeprowadzonej analizy podmiotu odpowiedzialnego (ograniczenie to zostało omówione przez autorów AEK);
- przeprowadzono dwa typy analiz: porównanie ogólne AZA + BSC vs. CCR (N=106) oraz zgodne z preselekcją pacjentów w badaniu AZA-001 porównania AZA + BSC vs. LDC + BSC (N=32), AZA + BSC vs. IC + BSC (N=15), AZA + BSC vs. BSC (N=59). Należy także wspomnieć, iż po randomizacji pacjentów z AML, którzy przyjmowali poszczególne schematy leczenia, liczba pacjentów w poszczególnych grupach była bardzo zróżnicowana. Wynosiła ona od 5 (pacjenci przyjmujący AZA w ramieniu porównania z IC) do 36 (pacjenci przyjmujący AZA w ramieniu porównania z BSC). Tak **niska liczebność grup** w znaczący sposób wpływa na wiarygodność otrzymanych wyników.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Celem raportu przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa azacytydyny (Vidaza®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki mielomonocytovej i ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

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

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

W każdej podgrupie można było stosować najlepsze leczenie wspomagające.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 15. Mediana całkowitego przeżycia i hazard względny dla porównania azacytydyny ze standardowym leczeniem, z uwzględnieniem podgrup leczenia

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

NR - (ang. *not reached*) - nie osiągnięto

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

- leczenia konwencjonalnego, hazard względny wyniósł 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77), co oznacza, że w grupie leczonych azacytydyną prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu stanowiło 58% tego prawdopodobieństwa w grupie leczonych standardowo (p=0,0001),
- najlepszego leczenia wspomagającego, HR=0,58 (95% CI: 0,40; 0,85), p=0,0045,
- niskich dawek cytarabiny, HR=0,36 (95% CI: 0,20; 0,65), p=0,0006.

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

Mediany całkowitego czasu przeżycia wydłużyły się o 9,4 miesiąca (AZA vs CCR), 9,6 miesiąca (AZA vs BSC) i 9,2 (AZA vs LDC). Nie wykazano istotności statystycznej w przypadku stosowania AZA vs IC (HR=0,76 [95% CI: 0,33; 1,74], p=0,51).

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

Tabela 16. Mediana czasu do wystąpienia transformacji w AML i hazard względny dla porównania azacytydyny ze standardowym leczeniem, z uwzględnieniem podgrup leczenia

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

pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie.

Wykazano **istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu do wystąpienia AML** w grupie stosującej azacytydynę w porównaniu do osób leczonych konwencjonalnie (HR=0,50 [95% CI: 0,35;0,70], p<0,0001), a także osób stosujących najlepsze leczenie wspomagające (HR=0,41 [95% CI: 0,27;0,63], p<0,0001). Mediany czasu do wystąpienia AML wydłużyły się o 6,3 miesiąca i 4,9 miesiąca odpowiednio dla azacytydyny vs leczenie konwencjonalnie i azacytydyny vs najlepsze leczenie wspomagające.

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

Tabela 17. Liczba i odsetek pacjentów oraz parametry EBM dla całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie, stabilnej postaci choroby, odpowiedzi na leczenie ogółem i poprawy hematologicznej dla porównania azacytydyny ze standardowym leczeniem

Punkt końcowy	Interwencje n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)	p	
	AZA	CCR/BSC/LDC/IC				
Całkowita remisja	30/179 (17)	CCR 14/179 (8)	2,14 (1,18; 3,90)	11,19 (6,4; 45,5)	0,015	
	14/117 (12)	BSC 1/105 (1)	12,56 (1,68; 93,92)	9,08 (5,8; 20,6)	0,0137	
	11/45 (24)	LDC 4/49 (20)	2,99 (1,03; 8,73)	6,14 (3,2; 63,7)	0,0446	
	5/17 (29)	IC 9/25 (36)	0,82 (0,33; 2,02)	-	0,6609	
Częściowa remisja	21/179 (12)	CCR 7/179 (4)	3,00 (1,31; 6,88)	12,79 (7,5; 43,1)	0,0095	
	18/117 (15)	BSC 4/105 (4)	4,04 (1,41; 11,55)	8,64 (5,2; 24,5)	0,0092	
	3/45 (7)	LDC 51/178 (29)	1,63 (0,29; 9,33)	-	0,5811	
	0/17 (0)	IC 1/25 (4)	0,48 (0,02; 11,17)	-	0,6486	
Stabilna postać choroby	75/179 (42)	CCR 65/179 (36)	1,15 (0,89; 1,50)	-	0,2800	
	52/117 (44)	BSC 41/105 (39)	1,14 (0,83; 1,56)	-	0,4180	
	15/45 (33)	LDC 18/49 (37)	0,91 (0,52; 1,58)	-	0,7305	
	8/17 (47)	IC 6/25 (24)	1,96 (0,83; 4,64)	-	0,1252	
Jakakolwiek remisja	51/179 (29)	CCR 21/179 (12)	2,43 (1,53; 3,86)	5,97 (4,0; 11,6)	0,0002	
	32/117 (27)	BSC 5/105 (5)	5,74 (2,32; 14,20)	4,43 (3,2; 7,4)	0,0002	
	14/45 (31)	LDC 6/49 (12)	2,54 (1,07; 6,04)	5,30 (2,8; 39,7)	0,0349	
	5/17 (29)	IC 10/25 (40)	0,74 (0,31; 1,77)	-	0,4930	
Poprawa hematologiczna	Jakakolwiek poprawa hematologiczna	87/177 (49)	CCR 51/178 (29)	1,72 (1,30; 2,26)	4,88 (3,3; 9,4)	0,0001
		57/115 (50)	BSC 32/105 (30)	1,63 (1,15; 2,29)	5,24 (3,1; 15,6)	0,0054
		24/45 (53)	LDC 12/48 (25)	2,13 (1,22; 3,74)	3,53 (2,1; 10,8)	0,0081
		6/17 (35)	IC 7/25 (28)	1,26 (0,51; 3,10)	-	0,6140
	Linia erytrocytarna	62/157 (40)	CCR 17/160 (11)	3,72 (2,28; 6,06)	3,46 (2,6; 5,0)	<0,0001

Punkt końcowy		Interwencje n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)	p
		AZA	CCR/BSC/LDC/IC			
		39/100 (39)	BSC 8/96 (8)	4,68 (2,31; 9,49)	3,26 (2,4; 5,1)	<0,0001
		19/43 (44)	LDC 4/41 (10)	4,53 (1,68; 12,19)	2,90 (1,9; 5,9)	0,0028
		4/14 (29)	IC 5/23 (22)	1,31 (0,42; 4,09)	-	0,6368
		46/141 (33)	CCR 18/129 (14)	2,34 (1,43; 3,82)	5,36 (3,5; 11,2)	0,0007
	Linia płytkowa	27/89 (30)	BSC 8/78 (10)	2,96 (1,43; 6,13)	4,98 (3,1; 11,9)	0,0035
		9/33 (27)	LDC 3/28 (11)	1,95 (0,85; 4,48)	-	0,1129
		5/15 (33)	IC 4/17 (24)	1,67 (0,54; 5,17)	-	0,3763
		25/131 (19,1)	CCR 20/111 (18)	1,06 (0,62; 1,80)	-	0,8319
	Linia leukocytarna	13/85 (15)	BSC 13/66 (20)	0,78 (0,39; 1,56)	-	0,4776
		9/33 (27)	LDC 4/17 (24)	2,55 (0,76; 8,50)	-	0,1288
		3/13 (23)	IC 4/17 (24)	0,98 (0,26; 3,64)	-	0,9768

pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie

Całkowitą remisję uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie leczonych AZA w porównaniu do grupy otrzymującej konwencjonalne leczenie - RR wyniósł 2,14 [95% CI: 1,18; 3,90], co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej remisji w grupie leczonej azacytydyną była 2,14 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie leczenia konwencjonalnego ($p=0,015$). Azacytydynę zamiast leczenia konwencjonalnego należy podać 12 pacjentom w okresie 12 miesięcy, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek całkowitej odpowiedzi na leczenie (NNT=11,19 [6,4; 45,5]). Istotną statystycznie różnicę na korzyść grup przyjmujących AZA uzyskano także w porównaniu do pacjentów otrzymujących BSC, LDC. Takiej korzyści nie wykazano w porównaniu z grupą przyjmującą IC.

Ponadto badanie AZA-001 wykazało, że leczenie azacytydyną w porównaniu do leczenia konwencjonalnego (CCR) **istotnie statystycznie poprawia wystąpienie:**

- **częściowej remisji** (RR=3,00 [95% CI: 1,31; 6,88], $p=0,0095$); istotną statystycznie różnicę na korzyść AZA osiągnięto także w porównaniu z subpopulacją pacjentów otrzymujących BSC. Nie wykazano różnicy w porównaniu do grup otrzymujących LDC i IC;
- **jakiegokolwiek remisji** (RR=2,43 [95% CI: 1,53; 3,86], $p=0,0002$); istotną statystycznie różnicę na korzyść AZA osiągnięto także w porównaniu z subpopulacją pacjentów otrzymujących BSC i LDC. Nie wykazano różnicy w porównaniu do grupy otrzymujących IC;
- **poprawy hematologicznej ogółem** (RR=1,72 [95% CI: 1,30; 2,26], $p=0,0001$), a także **poprawy hematologicznej w zakresie linii erytrocytarnej** (RR=3,72 [95% CI: 2,28; 6,06], $p<0,0001$) i **w zakresie linii płytkowej** (RR=2,34 [95% CI: 1,43; 3,82], $p=0,0007$).

Nie wykazano istotności statystycznej dla punktów końcowych tj.: stabilna postać choroby (RR=1,15 [95% CI: 0,89; 1,50], $p=0,28$) i poprawa hematologiczna w zakresie linii leukocytarnej (RR=1,06 [95% CI: 0,62; 1,80] $p=0,8319$).

Wyniki przedstawione w publikacji Fenaux 2010

Do AEK włączono publikację Fenaux 2010 omawiającą wyniki dla subpopulacji pacjentów z badania AZA-001 a mianowicie pacjentów z AML.

Należy mieć na uwadze ograniczoną wartość publikacji Fenaux 2010, wynikającą z następujących czynników:

- publikacja Fenaux 2010 jest jedynie **retrospektywną analizą subpopulacji** włączonych do badania AZA-001;
- późniejsze wyodrębnienie subpopulacji pacjentów ze zdiagnozowaną AML dokonane na podstawie nowej klasyfikacji WHO mogło spowodować zaburzenie istoty randomizacji i wystąpienie błędu systematycznego. W konsekwencji mogło to spowodować zaburzenie równowagi między porównywanymi interwencjami pod kątem nieznanymi czynników rokowniczych. Sposób wyodrębnienia populacji z AML stanowi potencjalne źródło obniżenia wiarygodności przeprowadzonej analizy podmiotu odpowiedzialnego (ograniczenie to zostało omówione przez autorów AEK);
- przeprowadzono dwa typy analiz: porównanie ogólne AZA + BSC vs. CCR (N=106) oraz zgodne z preselekcją pacjentów w badaniu AZA-001 porównania AZA + BSC vs. LDC + BSC (N=32), AZA + BSC vs. IC + BSC (N=15), AZA + BSC vs. BSC (N=59). Należy także wspomnieć, iż po randomizacji pacjentów z AML, którzy przyjmowali poszczególne schematy leczenia, liczba pacjentów w poszczególnych grupach była bardzo zróżnicowana. Wynosiła ona od 5 (pacjenci przyjmujący AZA w ramieniu porównania z IC) do 36 (pacjenci przyjmujący AZA w ramieniu porównania z BSC). Tak **niska liczebność grup** w znaczący sposób wpływa na wiarygodność otrzymanych wyników.

Z powodu wyżej opisanych ograniczeń wyniki zawarte w publikacji Fenaux 2010 należy traktować z dużą ostrożnością i jedynie jako źródło pomocniczych danych.

W publikacji Fenaux 2010 wykazano, iż zastosowanie AZA **istotnie statystycznie wydłużało całkowity czas przeżycia** wyrażony medianą u pacjentów w porównaniu do tych stosujących inne schematy leczenia:

- leczenie konwencjonalne (CCR) hazard względny (HR) wyniósł 0,47 [95% CI: 0,28; 0,79], co oznacza, że w grupie leczonych azacytydyną prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu stanowiło 47% tego prawdopodobieństwa w grupie leczonych standardowo ($p=0,005$),
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC), HR=0,48 [95% CI: 0,24; 0,94], $p=0,03$.

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

Mediany całkowitego czasu przeżycia w grupie pacjentów przyjmujących AZA wydłużyły się o 8,5 miesiąca, 5,7 miesiąca i 7,5 miesiąca vs odpowiednio CCR, BSC i LDC.

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

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

Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy grupami, w których stosowano AZA i CCR w uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Zastosowanie AZA w porównaniu z leczeniem standardowym prowadziło do większego uniezależnienia się od transfuzji krwinek czerwonych u znacznie większego odsetka pacjentów (41% vs 18%). Szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie pacjentów otrzymujących AZA była 3,45 razy większa w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących CCR. NNT było równe 5 co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów AZA zamiast CCR przez okres 12 miesięcy uzyska się jeden dodatkowy przypadek uniezależnienia od transfuzji.

Nie uzyskano istotności statystycznej w odniesieniu do różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do punktu końcowego uniezależnienia od transfuzji płytek krwi.

Wyniki przedstawione w publikacji Seymour 2010

Analiza ta miała na celu porównanie skuteczności zastosowania azacytydyny (AZA) i konwencjonalnego leczenia (CCR) w podgrupie 87 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) z zespołami mielodysplastycznymi o wysokim lub pośrednim ryzyku IPSS (FAB: RAEB, RAEB-t, CMML), którzy uczestniczyli w badaniu AZA-001.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do AZA (75 mg/m² podskórnie \times 7 dni co 28 dni), (n = 38) lub CCR (n = 49).

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji AZA znacznie poprawiła OS względem konwencjonalnego leczenia CCR (HR: 0,48 [95% CI: 0,26, 0,89], p = 0,0193). AZA była ogólnie dobrze tolerowana w porównaniu z CCR. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4 takie jak niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość występowały częściej w grupie AZA niż CCR i było to odpowiednio 13% vs 4%, 61% vs 17%, a 50% vs 30%. Zdaniem autorów publikacji AZA należy uznać leczeniem z wyboru u pacjentów w wieku ≥ 75 lat w dobrym stanie ogólnym z zespołem mielodysplastycznym o wysokim lub pośrednim ryzyku IPSS.

Z podobnych powodów jak w przypadku publikacji Fenaux 2010 (retrospektywna analiza, zaburzenie randomizacji, małe grupy pacjentów) wyniki zawarte w tej publikacji należy traktować z dużą ostrożnością i jedynie jako źródło pomocniczych danych.

Wyniki przedstawione w publikacji Silverman 2011

Celem wtórnej analizy wyników badania AZA-001 opisanego w publikacji Silvermann 2011 było określenie czasu do pierwszej odpowiedzi oraz sprawdzenie czy kontynuacja leczenia powoduje poprawę uzyskanej odpowiedzi.

Wyniki

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

Tabela 18. Liczba cykli terapii azacytydyną otrzymanych przez pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa poprawa oraz poprawa hematologiczna.

Odpowiedź	Liczba pacjentów N (%)	Liczba cykli leczenia azacytydyną	
		mediana	zakres
Ogółem	91(100)	14.0	2-30
Całkowita odpowiedź	30 (33.0)	16.5	5-30

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

Częściowa odpowiedź	21 (23.1)	14.0	2-27
Poprawa hematologiczna	40 (44.0)	11.5	3-25

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

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

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

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

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania azacytydyny w porównaniu z leczeniem standardowym opracowane na podstawie publikacji Fenaux 2009.

Tab. 22. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poniższe punkty końcowe, wraz z podaniem parametrów RR i NNT dla porównania AZA vs CCR.

Działanie niepożądane		AZA n/N (%)	CCR/BSC/LDC/IC n/N (%)	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)	p
Zgony ogółem		82/179 (46)	CCR 113/179 (63)	0,73 (0,60; 0,88)	5,77 (3,6; 14,0)	0,0012
		53/117 (45)	BSC 66/105 (63)	0,72 (0,56; 0,92)	5,70 (3,3; 21,5)	0,0095
		20/45 (44)	LDC 31/49 (63)	0,70 (0,48; 1,04)	-	0,0761
		9/17 (53)	IC 16/25 (64)	0,83 (0,48; 1,41)	-	0,4879
Zgon podczas pierwszych 3-miesięcy leczenia		20/179 (11)	CCR 16/179 (9)	1,25 (0,67; 2,33)	-	0,4833
		13/117 (11)	BSC 66/105 (63)	0,18 (0,10; 0,30)	1,93 (1,6; 2,4)	<0,0001
		5/45 (11)	LDC 7/49 (14)	0,78 (0,27; 2,28)	-	0,6465
		2/17 (12)	IC 0/25 (0)	7,22 (0,37; 141,67)	-	0,1929
Przerwanie leczenia z powodu hematologicznych działań niepożądanych		8/175 (5)	CCR 4/165 (2)	1,89 (0,58; 6,14)	-	0,2926
		3/114 (3)	BSC 2/102 (2)	1,34 (0,23; 7,87)	-	0,7444
		4/45 (9)	LDC 2/44 (5)	1,96 (0,38; 10,14)	-	0,4244
		1/16 (6)	IC 0/19 (0)	3,53 (0,15; 81,11)	-	0,4304
3 i 4 stopień toksyczności	neutropenia	159/175 (91)	CCR 126/165 (76)	1,22 (1,10; 1,35)	6,13 (4,1; 11,8)	0,0001
		104/114 (91)	BSC 70/102 (69)	1,33 (1,15; 1,53)	4,42 (3,0; 8,2)	0,0001
		40/45 (89)	LDC 39/44 (89)	1,00 (0,87; 1,16)	-	0,9699
	trombocytopenia	15/16 (94)	IC 17/19 (89)	1,05 (0,86; 1,28)	-	0,6464
		149/175 (85)	CCR 132/165 (80)	1,09 (0,99; 1,21)	-	0,0942
		93/114 (82)	BSC 72/102 (71)	1,16 (0,99; 1,35)	-	0,0632
	42/45 (93)	LDC 42/44 (95)	0,98 (0,88; 1,08)	-	0,6636	

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

	anemia	14/16 (87)	IC 18/19 (95)	0,92 (0,75; 1,14)	-	0,4654
		100/175 (57)	CCR 112/165 (68)	0,86 (0,73; 1,02)	-	0,0827
		62/114 (54)	BSC 67/102 (66)	0,83 (0,67; 1,03)	-	0,0910
		29/45 (64)	LDC 34/44 (77)	0,83 (0,64; 1,09)	-	0,6636
		9/16 (56)	IC 11/19 (58)	0,97 (0,55; 1,73)	-	0,9221
Zwiększenie stopnia toksyczności z 0-2 do 3-4	neutropenia	67/80 (84)	CCR 46/76 (61)	1,38 (1,13; 1,70)	4,31 (2,7; 10,4)	0,0020
		45/53 (85)	BSC 22/46 (48)	1,78 (1,29; 2,45)	2,70 (1,8; 5,1)	0,0005
		14/18 (78)	LDC 19/24 (79)	0,98 (0,71; 1,35)	-	0,9140
		8/9 (89)	IC 5/6 (83)	1,07 (0,70; 1,63)	-	0,7665
	trombocytopenia	72/97(74)	CCR 68/94 (72)	1,03 (0,86; 1,22)	-	0,7685
		49/69 (71)	BSC 29/54 (54)	1,32 (0,99; 1,77)	-	0,0589
		17/20 (85)	LDC 29/30 (97)	0,88 (0,72; 1,07)	-	0,1978
		6/8 (75)	IC 10/10 (100)	0,76 (0,49; 1,16)	-	0,1986
	anemia	84/156 (54)	CCR 83/130 (64)	0,84 (0,69;1,02)	-	0,0861
		52/103 (50)	BSC 48/79 (61)	0,83 (0,64; 1,08)	-	0,1638
		25/40 (62)	LDC 28/37 (76)	0,83 (0,61; 1,12)	-	0,2139
		7/13 (54)	IC 7/14 (50)	1,08 (0,52; 2,23)	-	0,8415
	Infekcje	60*	CCR 92*	0,66 (0,49; 0,87)	-	0,0032
66*		BSC 61*	1,09 (0,74; 1,65)	-	0,6900	
44*		LDC 100*	0,44 (0,25; 0,86)	-	0,0170	
64*		IC 230*	0,28 (0,13; 0,60)	-	0,0059	

pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie; * % na pacjento-rok

Azacytydyna istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia **zgonu ogółem** w porównaniu do grupy leczenia konwencjonalnego (**RR=0,73 (0,60; 0,88); NNT 5,77 (3,6; 14,0), p=0,0012**) oraz podgrupy pacjentów otrzymujących BSC (**RR=0,72 (0,56; 0,92); NNT 5,70 (3,3; 21,5), p=0,0095**).

Leczenie konwencjonalne miało lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do leczenia azacytydyną w przypadku hematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 wg NCT-CTC dla neutropenii oraz zwiększenia stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 także dla neutropenii (różnica istotna statystycznie).

Istotności statystycznej nie wykazano w przypadku wystąpienia: zgonu podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia (dla całej grupy CCR; w przypadku analizowania podgrup – punkt końcowy występował częściej w grupie pacjentów otrzymujących BSC), rezygnacji z badania z powodu hematologicznych działań niepożądanych, hematologicznych działań niepożądanych w stopniach 3 i 4 wg NCT-CTC dla trombocytopenii i anemii, zwiększenia stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 również dla trombocytopenii i anemii oraz wystąpienia AML.

Wyniki przedstawione w publikacji Fenaux 2010 (podgrupa pacjentów z AML)

W analizie bezpieczeństwa podmiotu odpowiedzialnego uwzględniono wyniki opisane w publikacji Fenaux 2010 (retrospektywna analiza wyników AZA-001 dla pacjentów z AML). Wyniki podano dla populacji, która przyjęła co najmniej jedną dawkę leku oraz u których dokonano przynajmniej jednego pomiaru po podaniu leku (za wyjątkiem grupy BSC).

Tabela 19. Liczby i odsetki pacjentów u których wystąpiły działania niepożądane w stopniu 3 i 4 wg skali NCI-CTC.

Działanie niepożądane	AZA n/N (%)	CCR/BSC/LDC/IC n/N (%)	RR (95% CI)*	NNT (95% CI)	p
Neutropenia	50/54 (94)	CCR 44/53 (83)	1,14 (0,99; 1,31)	-	0,0704
	33/34 (97)	BSC 19/25 (76)	1,28 (1,02; 1,60)	-	0,0354

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

	12/14 (86)	LDC 16/18 (89)	0,96 (0,74; 1,26)	-	0,7911
	5/5 (100)	IC 9/10 (90)	1,06 (0,76; 1,49)	-	0,7286
Trombocytopenia	48/53 (91)	CCR 44/53 (83)	1,09 (0,94; 1,27)	-	0,2543
	31/34 (91)	BSC 17/25 (68)	1,34 (1,00; 1,79)	4,31 (2,3; 39,1)	0,0463
	13/14 (93)	LDC 18/18 (100)	0,92 (0,77; 1,11)	-	0,4023
	4/5 (80)	IC 9/10 (90)	0,89 (0,55; 1,44)	-	0,6337
Anemia	30/53 (57)	36/53 (68)	0,83 (0,62; 1,12)	-	0,2331
	18/34 (53)	18/25 (72)	0,74 (0,49; 1,10)	-	0,1321
	10/14 (71)	14/18 (78)	0,92 (0,61; 1,39)	-	0,6863
	2/5 (40)	4/10 (40)	1,00 (0,27; 3,72)	-	1,0000
Przerwanie leczenia z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych	4/55 (7)	CCR 3/58 (5)	1,33 (95%CI: 0,31; 5,67)	-	0,697
Gorączka wymagająca antybiotykoterapii	0,6*	CCR 1,1*	0,51 (0,29;0,78)	-	p=0,003
Hospitalizacje	3,4*	CCR 4,3*	0,79 (0,62;1,0)	-	p=0,05

*wskaźnik liczby przypadków gorączki/pacjnetorok,

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przyjmującymi AZA vs CCR odnośnie takich punktów końcowych jak hematologiczne działania niepożądane (neutropenia, trombocytopenia ogółem i w porównaniu do innych schematów niż BSC, anemia), przerwanie leczenia z powodu hematologicznych zdarzeń niepożądanych.

Wykazano natomiast istotną statystycznie różnicę w występowaniu trombocytopenie. Stosowanie AZA zwiększało ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w porównaniu do grupy otrzymującej BSC RR=4,31 (2,3; 39,1); p=0,0463.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść AZA w takich punktach końcowych jak:

- gorączka wymagająca antybiotykoterapii – RR 0,51 (0,29;0,78), p=0,003
- hospitalizacje – RR 0,79 (0,62;1,0), p=0,05 (wynik na granicy istotności statystycznej)

Całkowita liczba dni spędzonych w szpitalu w przeliczeniu na pacjnetorok w grupie AZA wynosiła 26, natomiast w ramieniu CCR 50,9 dni/pacjnetorok (RR 0,48 (95% CI: 0,44;0,52), p<0,0001).

Źródło: AEK, Fenaux_2010, Seymour_2010

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z aktualną ChPL działania niepożądane uważane za związane z podawaniem Vidazy wystąpiły u 97% pacjentów.

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

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane (> 2%), zaobserwowane w kluczowym badaniu (AZA-001) i zgłaszane również w badaniach wspomagających (CALGB 9221 i CALGB 8921), obejmują neutropenię z gorączką (8,0%) oraz niedokrwistość (2,3%). Inne ciężkie działania niepożądane obejmowały zakażenia, takie jak posocznica neutropeniczna i zapalenie płuc (w niektórych przypadkach prowadzące do śmierci), trombocytopenię i zdarzenia krwotoczne (np. krwotok mózgowy).

Tabela 19. Działania niepożądane przyczynowo związane z leczeniem azacytydyną (wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem).

Działania niepożądane		
Bardzo częste (≥ 1/10)	Częste (≥ 1/100, < 1/10),	Niezbyt częste (≥ 1/1 000 do < 1/100)

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

<ul style="list-style-type: none"> •zapalenie płuc*, zapalenie nosogardzieli; •gorączka neutropeniczna, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość**; •anoreksja; •ból i zawroty głowy; •duszność; •biegunka, wymioty, zaparcia, nudności, ból brzucha; •wybroczyny punktowe, świąd, wysypka, podskórne wylewy krwawe; •bóle stawów; •zmęczenie, gorączka, bóle klatki piersiowej, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, odczyn w miejscu podania (nieokreślony). 	<ul style="list-style-type: none"> •posocznica neutropeniczna*, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie śluzówki nosa, opryszczka pospolita; •niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia; •hipokaliemia; •stan splątania, lęk, bezsenność; •krwotok śródczaszkowy, letarg; •krwotok oczny, krwotok spojówkowy; •nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, krwiaki; •duszność wysiłkowa, ból gardła i krtani; •krwotok żołądkowo-jelitowy, krwotok hemoroidalny, zapalenie jamy ustnej, krwawienie dziąseł, dyspepsja; •plamica, łysienie, rumień, wybroczyny plamkowe; •bóle mięśniowe, bóle mięśniowo-szkieletowe; •niewydolność nerek*, krwimocz, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy; •w miejscu podania: siniaki, krwiaki, stwardnienie, wysypka, świąd, stan zapalny, odbarwienie, guzki i krwotok; •złe samopoczucie; •zmniejszenie masy ciała. 	<ul style="list-style-type: none"> •zespół lizy guza; •choroba śródmiąższowa płuc; •martwica w miejscu wstrzyknięcia.
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*zgłaszano rzadko przypadki śmiertelne;

** hematologiczne działania niepożądane były zazwyczaj 3. lub 4. stopnia.

Źródło: ChPL_Vidaza

FDA:

- 1) **styczeń 2012:** wprowadzono zmiany w opisie reakcji niepożądanych zgłoszonych po dacie dopuszczenia do obrotu leku Vidaza. Dodano: „zespół rozpadu guza, martwica w miejscu wstrzyknięcia, zespół Sweet'a (*acute febrile neutrophilic dermatosis*)”²
- 2) **sierpień 2008**³ - uzupełniono informacje dotyczące działań niepożądanych:
 - leczenie azacytydyną jest związane z anemią, neutropenią i trombocytopenią.
 - Vidaza® może powodować uszkodzenie płodu u kobiet w ciąży – kategoria D,
 - na podstawie badań na zwierzętach stwierdzono, iż azacytydyna powoduje wady wrodzone u zwierząt. Kobiety w wieku rozrodczym powinny być informowane o unikaniu zajścia w ciążę podczas leczenia produktem Vidaza®. W badaniach na zwierzętach leczenie samców myszy i szczurów powodowało zwiększenie utraty płodów przez pokryte samice.

MHRA:

- W **marcu 2009** r. produkt leczniczy Vidaza® dodano do leków znajdujących się pod intensywnym nadzorem MHRA.
- Ostatni komunikat dotyczący Vidazy® z **listopada 2012** podtrzymuje umieszczenie Vidazy® na liście leków oznaczonych „czarnym trójkątem” – leków dopuszczonych do obrotu na terenie Wlk. Brytanii i będących pod intensywnym nadzorem MHRA.⁴

² FDA, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm289980.htm> (data dostępu 31.07.2013 r.)

³ FDA, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm123301.htm> (data dostępu 31.07.2013 r.)

⁴ MHRA, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con185134.pdf> (data dostępu 31.07.2013 r.)

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zamieszczone w poprzednich raportach dotyczące przedmiotowych wskazań

[Redacted text blocks]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Silverman 2006

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

U pacjentów, u których zastosowano azacytydynę nastąpiło przesunięcie wartości hematologicznych wg kryteriów NCI-CTC z poziomu 0-2 (obserwowanego u większości pacjentów przed leczeniem) do poziomu 3-4. Podanie azacytydyny związane było ze zwiększeniem cytopenii u < 78% pacjentów (protokół CALGB 9221). Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przesunięcie wartości hematologicznych z poziomu 0-2 do poziomu 4 był największy podczas pierwszego cyklu leczenia i zmniejszał się w kolejnych cyklach.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że azacytydyna nie wpływa na zwiększenie występowania infekcji u pacjentów. Istotne z klinicznego punktu widzenia infekcje (płuc, dróg moczowych czy krwi), jakie zaobserwowano podczas badania CALGB 9221, były charakterystyczne dla pacjentów z MDS.

U pacjentów najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: trombocytopenia, anemia i nudności.

Sudan 2006

Retrospektywne badanie Sudan 2006 oceniało stosowanie AZA jako terapii pierwszego rzutu u pacjentów z AML (zgodnie z definicją WHO).

Populacja pacjentów w badaniu wynosiła 15 osób. Najczęściej występowały: neutropenia z gorączką, zapalenie płuc, zgon z powodu zakażenia po 3 osoby, małopłytkowość z krwawieniem, półpasiec, anoreksja, ropień okołobytniczny, wysypka **po 1 osobie**. Zmniejszenie dawki wymagane było u 2 osób (ze względu na małopłytkowość i neutropenię).

Źródło: Raporty AOTM-OT-0390, AOTM-OT-0391, AOTM-OT-431-4/2012

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem raportu przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa azacytydyny (Vidaza®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki mielomonocytozowej i ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

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

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

Zgodnie z jego wynikami zastosowanie azacytydyny **istotnie statystycznie wydłużało** medianę **całkowitego czasu przeżycia** pacjentów w porównaniu do:

- leczenia konwencjonalnego, hazard względny wyniósł 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77), co oznacza, że w grupie leczonych azacytydyną prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu stanowiło 58% tego prawdopodobieństwa w grupie leczonych standardowo ($p=0,0001$),
- najlepszego leczenia wspomagającego, HR=0,58 (95% CI: 0,40; 0,85), $p=0,0045$,
- niskich dawek cytarabiny, HR=0,36 (95% CI: 0,20; 0,65), $p=0,0006$.

Mediany całkowitego czasu przeżycia wydłużyły się o 9,4 miesiąca (AZA vs CCR), 9,6 miesiąca (AZA vs BSC) i 9,2 (AZA vs LDC). Nie wykazano istotności statystycznej w przypadku stosowania AZA vs IC (HR=0,76 [95% CI: 0,33; 1,74], $p=0,51$).

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

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

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

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

Całkowitą remisję uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie leczonych AZA w porównaniu do grupy otrzymującej konwencjonalne leczenie - RR wyniósł 2,14 [95% CI: 1,18; 3,90], ($p=0,015$), NNT=11,19 [6,4; 45,5]. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grup przyjmujących AZA uzyskano także w porównaniu do pacjentów otrzymujących BSC, LDC. Takiej korzyści nie wykazano w porównaniu z grupą przyjmującą IC.

Ponadto badanie AZA-001 wykazało, że leczenie azacytydyną w porównaniu do leczenia konwencjonalnego (CCR) **istotnie statystycznie poprawia wystąpienie:**

- **częściowej remisji** (RR=3,00 [95% CI: 1,31; 6,88], $p=0,0095$); istotną statystycznie różnicę na korzyść AZA osiągnięto także w porównaniu z subpopulacją pacjentów otrzymujących BSC. Nie wykazano różnicy w porównaniu do grup otrzymujących LDC i IC;
- **jakiegokolwiek remisji** (RR=2,43 [95% CI: 1,53; 3,86], $p=0,0002$); istotną statystycznie różnicę na korzyść AZA osiągnięto także w porównaniu z subpopulacją pacjentów otrzymujących BSC i LDC. Nie wykazano różnicy w porównaniu do grupy otrzymujących IC;
- **poprawy hematologicznej ogółem** (RR=1,72 [95% CI: 1,30; 2,26], $p=0,0001$), a także **poprawy hematologicznej w zakresie linii erytrocytarnej** (RR=3,72 [95% CI: 2,28; 6,06], $p<0,0001$) i **w zakresie linii płytkowej** (RR=2,34 [95% CI: 1,43; 3,82], $p=0,0007$).

Nie wykazano istotności statystycznej dla punktów końcowych tj.: stabilna postać choroby (RR=1,15 [95% CI: 0,89; 1,50], $p=0,28$) i poprawa hematologiczna w zakresie linii leukocytarnej (RR=1,06 [95% CI: 0,62; 1,80] $p=0,8319$).

Subpopulacja pacjentów z AML

W przypadku wyników dla subpopulacji pacjentów z AML (publikacja Fenaux 2010) wykazano, iż zastosowanie azacytydyny **istotnie statystycznie wydłużyło całkowity czas przeżycia** wyrażony medianą u pacjentów w porównaniu do tych stosujących inne schematy leczenia:

- leczenie konwencjonalne (CCR) hazard względny (HR) wyniósł 0,47 [95% CI: 0,28; 0,79], co oznacza, że w grupie leczonych azacytydyną prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu stanowiło 47% tego prawdopodobieństwa w grupie leczonych standardowo ($p=0,005$),
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC), HR=0,48 [95% CI: 0,24; 0,94], $p=0,03$.

Mediany całkowitego czasu przeżycia w grupie pacjentów przyjmujących AZA wydłużyły się o 8,5 miesiąca, 5,7 miesiąca i 7,5 miesiąca vs odpowiednio CCR, BSC i LDC.

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

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

Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy grupami, w których stosowano AZA i CCR w uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Zastosowanie AZA w porównaniu z leczeniem standardowym prowadziło do większego uniezależnienia się od transfuzji krwinek czerwonych u znacznie większego odsetka pacjentów (41% vs 18%). Szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie pacjentów otrzymujących AZA była 3,45 razy większa w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących AZA. NNT było równe 5 co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów AZA zamiast CCR przez okres 12 miesięcy uzyska się jeden dodatkowy przypadek uniezależnienia od transfuzji.

Nie uzyskano istotności statystycznej w odniesieniu do różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do punktu końcowego uniezależnienia od transfuzji płytek krwi.

Ze względu na ograniczenia publikacji Fenaux 2010 należy traktować z dużą ostrożnością i jedynie jako źródło pomocniczych danych.

Subpopulacja pacjentów po 75 r. ż. (publikacja Seymour 2010)

W grupie pacjentów po 75 rż. zastosowanie AZA znacznie poprawiło OS względem konwencjonalnego leczenia CCR (HR: 0,48 [95% CI: 0,26, 0,89], $p = 0,0193$). AZA była ogólnie dobrze tolerowana w porównaniu z CCR. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4 takie jak niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość występowały częściej w grupie AZA niż CCR i było to odpowiednio 13% vs 4%, 61% vs

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

17%, a 50% vs 30%. Zdaniem autorów publikacji AZA należy uznać leczeniem z wyboru u pacjentów w wieku ≥ 75 lat w dobrym stanie ogólnym z zespołem mielodysplastycznym o wysokim lub pośrednim ryzyku IPSS.

Z podobnych powodów jak w przypadku publikacji Fenaux 2010 (retrospektywna analiza, zaburzenie randomizacji, małe grupy pacjentów) wyniki zawarte w tej publikacji należy traktować z dużą ostrożnością i jedynie jako źródło pomocniczych danych.

Wyniki przedstawione w publikacji Silverman 2011

Celem wtórnej analizy wyników badania AZA-001 opisanej w publikacji Silvermann 2011 było określenie czasu do pierwszej odpowiedzi oraz sprawdzenie czy kontynuacja leczenia powoduje poprawę uzyskanej odpowiedzi. Zdaniem autorów publikacji wyniki analizy wskazują, iż pomimo wystąpienia większości odpowiedzi w ciągu pierwszych 6 cykli leczenie, kontynuacja leczenia azacytydyną prowadzi do dalszej poprawy w odpowiedzi u prawie połowy pacjentów (48%). Dane te zdaniem autorów publikacji mogą wskazywać na zasadność kontynuowania terapii azacytydyną u pacjentów, u których występuje odpowiedź.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu AZA-001 wykazano, że azacytydyna istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia **zgonu ogółem** w porównaniu do grupy leczenia konwencjonalnego (**RR=0,73 (0,60; 0,88); NNT 5,77 (3,6; 14,0), p=0,0012**) oraz podgrupy pacjentów otrzymujących BSC (**RR=0,72 (0,56; 0,92); NNT 5,70 (3,3; 21,5), p=0,0095**).

Leczenie konwencjonalne miało lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do leczenia azacytydyną w przypadku hematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 wg NCT-CTC dla neutropenii oraz zwiększenia stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 także dla neutropenii (różnica istotna statystycznie).

Istotności statystycznej nie wykazano w przypadku wystąpienia: zgonu podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia (dla całej grupy CCR; w przypadku analizowania podgrup – punkt końcowy występował częściej w grupie pacjentów otrzymujących BSC), rezygnacji z badania z powodu hematologicznych działań niepożądanych, hematologicznych działań niepożądanych w stopniach 3 i 4 wg NCT-CTC dla trombocytopenii i anemii, zwiększenia stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 również dla trombocytopenii i anemii oraz wystąpienia AML.

W publikacji Fenaux 2010 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przyjmującymi AZA vs CCR odnośnie takich punktów końcowych jak hematologiczne działania niepożądane (neutropenia, trombocytopenia, anemia), rezygnacja z badania ogółem oraz rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych w subpopulacji pacjentów z AML.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść AZA w takich punktach końcowych jak:

- gorączka wymagająca antybiotykoterapii – RR 0,51 (0,29; 0,78), p=0,003
- hospitalizacje – RR 0,79 (0,62; 1,0), p=0,05 (wynik na granicy istotności statystycznej).

Całkowita liczba dni spędzonych w szpitalu w przeliczeniu na pacjentorok w grupie AZA wynosiła 26, natomiast w ramieniu CCR 50,9 dni/pacjentorok (RR 0,48 (95% CI: 0,44; 0,52), p<0,0001).

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

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

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

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie opublikowanych analiz ekonomicznych (w których wynik przedstawiono w postaci ICUR-ów lub CUR-ów dla porównania terapii AZA z którymkolwiek z komparatorów), w wyniku którego znaleziono raport ERG 2009 wykonany dla NICE oraz abstrakty konferencyjne analiz ekonomicznych Brereton 2010, Yfantopoulos 2012, Kulikov 2012 oraz CADTH 2011. Wyniki tych analiz prezentuje Tabela 20. Wszystkie badania oprócz ERG 2009 stwierdziły, że terapia AZA jest efektywna kosztowo.

Tabela 20 Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównanie	Metodyka	Wyniki
ERG 2009	Wielka Brytania	porównanie AZA z BSC, LDAC, IC u chorych na AML z 20-30% blastów, CMML i MDS pośredniego i wysokiego ryzyka	analiza weryfikacyjna dla NICE, analiza kosztów-użyteczności, model Markova dostarczony przez wnioskodawcę, horyzont dożywności, wyniki kliniczne na podstawie badania <i>Fenaux 2009</i>	ICUR AZA vs. BSC 51 973 GBP/QALYG, ICUR AZA vs. LDAC 48 766 GBP/QALYG, ICUR AZA vs. IC 34 525 GBP/QALYG, brak rozstrzygnięcia w zakresie wnioskowania z analizy z powodu licznych błędów w modelu wnioskodawcy; rekomendacja NICE 2011 pozytywna po uwzględnieniu proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS), w której ICUR wyniósł: ICUR AZA vs. BSC 47 432 GBP/QALYG, ICUR AZA vs. LDAC 40 754 GBP/QALYG, ICUR AZA vs. IC 37 105 GBP/QALYG
Brereton 2010	Wielka Brytania	porównanie AZA z BSC, LDAC, IC u chorych na MDS pośredniego i wysokiego ryzyka,	analiza kosztów-użyteczności, model Markova, horyzont dożywności, wyniki kliniczne na podstawie badania <i>Fenaux 2009</i> , metodologia wyceny końca życia wg NICE	ICUR AZA vs. IC 26 504 GBP/QALYG, ICUR AZA vs. LDAC 29 110 GBP/QALYG, ICUR AZA vs. BSC 33 880 GBP/QALYG, azacytydyna jest kosztowo-efektywna
CADTH 2011	Kanada	porównanie AZA z CCR, BSC, LDAC, IC u chorych na AML i MDS wysokiego ryzyka z 20%-30% blastów	analiza kosztów-użyteczności, model Markova, horyzont dożywności, wyniki kliniczne na podstawie badania <i>Fenaux 2009</i>	ICUR AZA vs. CCR 78 963 CAD/QALYG, ICUR AZA vs. BSC 84 395 CAD/QALYG, ICUR AZA vs. LDC 88 786 CAD/QALYG, ICUR AZA vs. IC 28 501 CAD/QALYG, azacytydyna jest kosztowo-efektywna
Yfantopoulos 2012	Grecja	porównanie AZA z BSC, LDAC, IC u chorych na MDS	analiza kosztów-użyteczności, model Markova, horyzont dożywności, wyniki kliniczne na podstawie badania <i>Fenaux 2009</i>	ICUR AZA vs. IC 57 158 EUR/QALY, ICUR AZA vs. LDAC 47 791 EUR/QALY, ICUR AZA vs. BSC 47 651 EUR/QALY, azacytydyna jest kosztowo-efektywna
Kulikov 2012	Federacja Rosyjska	porównanie AZA z LDAC u chorych na AML i MDS pośredniego i wysokiego ryzyka	zestawienie współczynników kosztów-efektywności, wyniki kliniczne na podstawie badania <i>Fenaux 2009</i>	CER AZA 1 303 286 RUB/LY, CER LDAC 1 366 508 RUB/LY, azacytydyna jest zalecaną terapią

Źródła: ERG 2009, Brereton 2010, Yfantopoulos 2012, Kulikov 2012, NICE 2011, CADTH 2011
<http://www.cadth.ca/en/events/cadth-symposium-archives/2011-cadth-symposium/poster-presentations>

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy: oszacowanie efektywności kosztów zastosowania azacytydyny (Vidaza) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki mielomonocytovej i ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Technika analityczna: analiza kosztów-użyteczności (ICUR [PLN/QALYG]) oraz analiza kosztów-efektywności (ICER [PLN/LYG])

Porównywane interwencje:

- AZA vs BSC
- AZA vs LDAC
- AZA vs IC
- AZA vs CCR

Perspektywa: wyniki przedstawiono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy).

Ponieważ w modelu nie identyfikowano danych kosztowych po stronie pacjenta (całość leczenia w pełni refundowana), przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny analiza ogranicza się w praktyce do perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

Dyskontowanie: wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, natomiast w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy:

- 5% dla kosztów i efektów;
- 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
- brak dyskontowania kosztów i efektów.

Koszty: analizowano koszty leków: azacytydyny, chemioterapii (LDC i IC), koszty podania leczenia, koszty leczenia podtrzymującego (BSC), a także koszty leczenia działań niepożądanych, toczenia produktów krwiopochodnych oraz koszty opieki ambulatoryjnej.



Tabela 21. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

LDC (limit finansowania za 1 mg)		0,0893 PLN	Obwieszczenie MZ z dnia 25 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r.
IC (limit finansowania za 1 mg)	Etopozyd (limit finansowania za 1 mg)	0,2290 PLN	
	Idarubicyna (limit finansowania za 1 mg)	81,2810 PLN	
	daunorubicyna	2,8874 PLN	
	mitoksantron	32,6665 PLN	
			Załącznik nr 4 do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r.
Koszt toczenia produktów krwiopochodnych	5.53.01.0000942 Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	1089,87 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 90/2012/DSOZ, załącznik nr 3.
	5.53.01.0001373 Przetoczenie napromienianego i filtrowanego KKCz	283,56 PLN	
	5.52.01.0001464 Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych i immunoglobulin	255,00 PLN	
Koszt podania leczenia (IC, LDC)	5.08.05.0000001 hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	663,00 PLN (koszt w cyklu: IC= 18 564,00 PLN; LDC= 9 282,00 PLN)	załącznik 1 do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r. w koszcie cyklu uwzględniono czas podawania
Koszt podania leczenia (AZA)	5.08.05.0000007 porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	102,00 PLN (koszt w cyklu: 714,00 PLN)	załącznik 1 do zarządzenia nr 6/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 lutego 2013 r. w koszcie cyklu uwzględniono czas podawania
Koszty opieki ambulatoryjnej	5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	87,50 PLN	załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r.

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalif kujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

Koszty leczenia działań niepożądanych 3. i 4. stopnia (koszt terapii)	Neutropenia, Leukopenia S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	3315,00 PLN	Protokół badania AZA-001 Zarządzenie Prezesa NFZ nr 11/2012, załącznik nr 1
	Gorączka, gorączka neutropeniczna S55 Gorączka niejasnego pochodzenia	1377,00 PLN	
	Zapalenie płuc D47 Zapalenie płuc z powikłaniami	1887,00 PLN	
	Posocznica S53 Posocznica	7140,00 PLN	

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

Autorzy analiz wnioskodawcy przedstawili wyniki dla deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości. W jednoczynnikowej deterministycznej analizie wrażliwości testowano następujące parametry:

[Redacted list of parameters]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Autorzy analiz wnioskodawcy nie wskazali żadnych ograniczeń przedłożonej analizy ekonomicznej.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Porównano terapię AZA z BSC, IC, LDC, CCR.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Analiza wykonana techniką kosztów-użyteczności (CUA) i kosztów-efektywności (CEA).
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	NFZ i wspólna – koszty występują jedynie w perspektywie NFZ.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Perspektywa NFZ.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Brak uwag. [REDACTED]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	NIE	[REDACTED]

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Poniżej opisane zostały inne ograniczenia zidentyfikowane w czasie weryfikacji analizy wnioskodawcy przez Agencję.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]							
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

[redacted]	[redacted]							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalif kujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]

Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Lp	Nazwa badania	Opis badania	Wariant 1			Wariant 2			Wariant 3			Wariant 4		
			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
1			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
2			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
3			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
4			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
5			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
6			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
7			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
8			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
9			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
10			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
11			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
12			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
13			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
14			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
15			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
16			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
17			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
18			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
19			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
20			Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3

Lp.	Nazwa	Wzrost	Ciężar ciała			Ciężar ciała			Ciężar ciała			Ciężar ciała		
			kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]							
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalif kujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

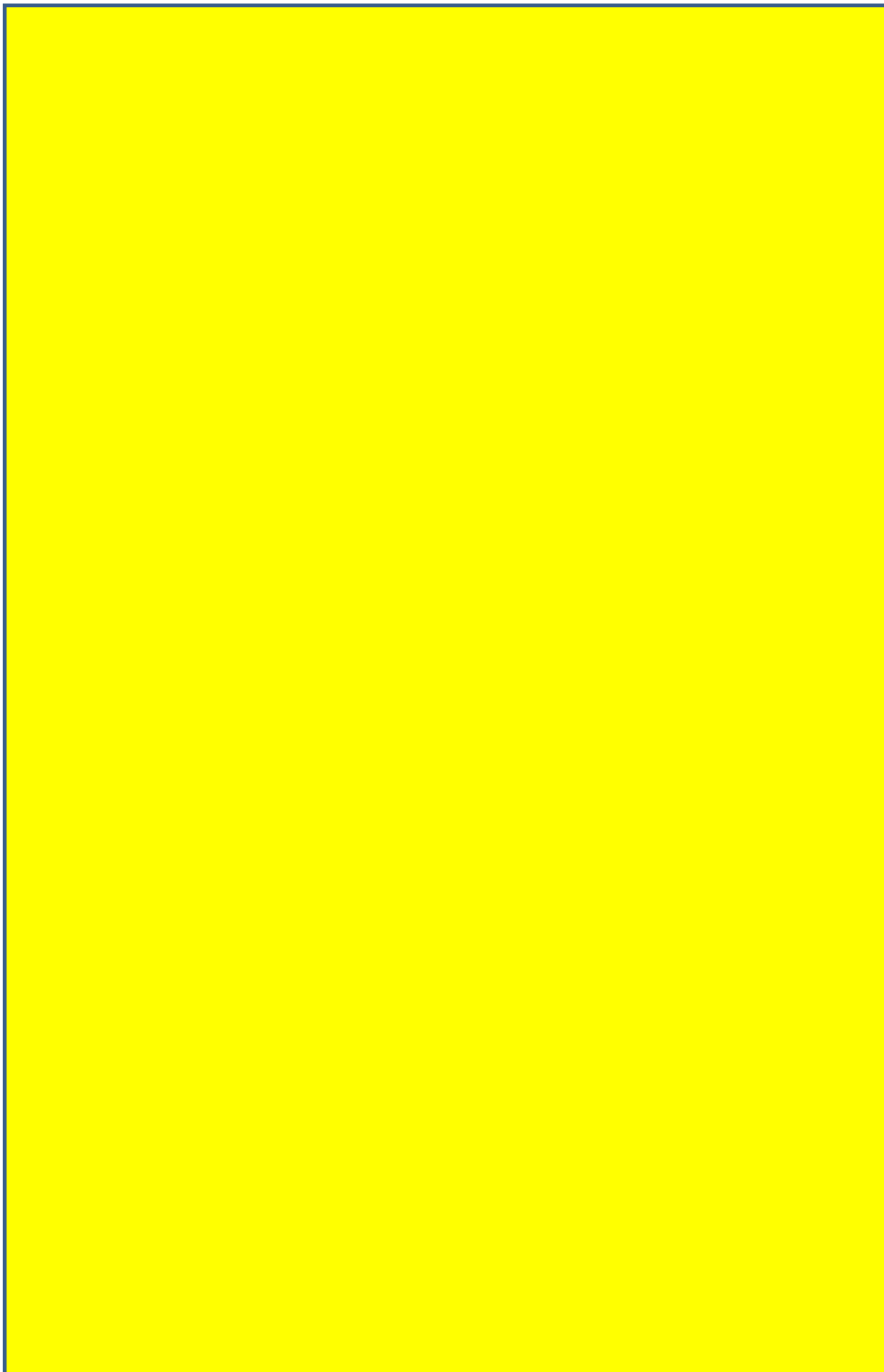
[REDACTED]	[REDACTED]							
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML



4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej było oszacowanie efektywności kosztów stosowania azacytydyny (Vidaza) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych (MDS), przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML) i ostrej białaczki szpikowej (AML) u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Analizę wykonano techniką kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności w dożywotnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (pacjent nie ponosi w analizowanym modelu żadnych kosztów). Dla porównania AZA z BSC, LDC, IC oraz CCR uwzględniono dane dotyczące skuteczności terapii, określone w badaniu AZA-001 oraz koszty leków, podania leczenia, koszty leczenia podtrzymującego (BSC), a także koszty leczenia działań niepożądanych, toczenia produktów krwiopochodnych oraz opieki ambulatoryjnej.



5. Ocena analizy wpływu na budżet

Celem analizy według wnioskodawcy było oszacowanie wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanego z refundacją w ramach katalogu chemioterapii standardowej preparatu azacytydyna (Vidaza[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z MDS, AML i CMML.

Populacja i wielkość sprzedaży

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vidaza wskazana jest do leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z:

- zespołami mielodysplastycznymi (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. International Prognostic Scoring System, IPSS);
- przewlekłą białaczką mielomonocytovej (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).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego. Przyjęto założenie, że wnioskowana refundacja nie nastąpi wcześniej niż w połowie 2013 roku, i pierwszy rok analizy obejmie II połowę 2013 roku i I połowę 2014 roku. Założenie jest istotne ze względu na obniżenie marży hurtowej w 2014 roku.

Kluczowe założenia

[Redacted content]

Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

- koszty monitorowania leczenia,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty podania leczenia,
- koszty leczenia podtrzymującego.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Autorzy analiz wnioskodawcy nie wskazali żadnych ograniczeń przedłożonej analizy wpływu na budżet.

5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	?	Uwzględniono w analizie cenę punktu na poziomie 51 PLN, podczas gdy w znacznej większości kontraktowanych umów z NFZ aktualna cena punktu w lecznictwie szpitalnym wynosi 52 PLN.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
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 założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag - wnioskowany lek utworzy nową grupę limitową
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Szczegółowe uwagi do przyjętej metodyki obliczeń zamieszczono pod tabelą.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

[Redacted text block]

5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Liczebność populacji w analizie wnioskodawcy określono w oparciu o dane epidemiologiczne dotyczące MDS z uwzględnieniem opinii ekspertów klinicznych, a także danych sprzedażowych firmy z podziałem na poszczególne wskazania leku (tj. MDS, CMML, AML).

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

*w scenariuszu obecnym w analizie wnioskodawcy założono, że lek nadal będzie stosowany i finansowany przez NFZ pomimo negatywnej decyzji refundacyjnej.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wnioskodawcy w scenariuszu obecnym i nowym oraz inkrementalny wpływ na budżet płatnika w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Vidaza we wnioskowanym wskazaniu.

W obecnej sytuacji AZA finansowana jest w analizowanym wskazaniu w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Na mocy Ustawy refundacyjnej finansowanie to kontynuowane będzie do końca 2013 r. Aktualne roczne wydatki związane z leczeniem pacjentów zgodnie z analizą wnioskodawcy są tożsame z wynikami w scenariuszu obecnym dla 1. roku.

Tabela 32. Wyniki scenariusza obecnego w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym, maksymalnym

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 33. Wyniki scenariusza nowego w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym, maksymalnym

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym, maksymalnym

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



5.2.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z opisanymi powyżej ograniczeniami modelu wnioskodawcy (5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy) Agencja przeprowadziła obliczenia własne. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika (NFZ) prezentują tabele poniżej.

Tabela 35. Wyniki scenariusza obecnego w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym, maksymalnym

Tabela 36. Wyniki scenariusza nowego w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym, maksymalnym

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym, maksymalnym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym, maksymalnym

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalif kujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

5.3. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) decyzji o objęciu refundacją w ramach katalogu chemioterapii standardowej azacytydyny (Vidaza) w leczeniu dorosłych pacjentów z MDS, AML i CMML.

Przyjęto horyzont 2-letni obejmujący okres od połowy 2013 r. do 2014 r. Założono, że wnioskowany lek dostępny będzie bezpłatnie [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

W niniejszym rozdziale opisano wnioski wynikające z odnalezionych wytycznych, rekomendacji klinicznych i refundacyjnych dotyczących zastosowania azacytydyny w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, ostrej białaczki szpikowej oraz przewlekłej białaczki mielomonocytovej. Dla ułatwienia czytania dokumentu, w raporcie przytoczono teksty wszystkich rekomendacji odnalezionych przy okazji wcześniejszych ocen bez odwoływania się do wcześniejszych raportów.

Na potrzeby niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dla wszystkich 3 wskazań w okresie od stycznia 2013 r.

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

8.1. Rekomendacje kliniczne

Dokładny opis rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania AZA u pacjentów z rozpoznaniem MDS, AML, CMML znajduje się w rozdziale 3.1.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.

8.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeglądu rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania azacytydyny w przedmiotowym wskazaniu. Wszystkie rekomendacje odnosiły się pozytywnie do finansowania Vidazy.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
NICE 2011	<p>Azacytydina jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna w leczeniu pacjentów dorosłych niekwalifikujących się 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), lub • przewlekłą białaczką mielomonocytową z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, lub • ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO <p>jeżeli producent dostarczy azacytydynę po obniżonej cenie w ramach PAS (<i>Patient Access Scheme</i>).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • biorąc pod uwagę zagadnienia związane z terapiami <i>end-of-life</i> stwierdzono, że stosowanie azacytydina wprowadza istotną zmianę w terapii pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, • wzięto także pod uwagę efektywność kosztową azacytydiny przy uwzględnieniu zaproponowanego PAS. <p>Źródło: NICE 2011</p>
SMC (NHS Scotland) 2011	<p>Azacytydina (vidaza) jest rekomendowana do stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu dorosłych pacjentów niekwalifikujących się 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), lub • przewlekłą białaczką mielomonocytową z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, lub • ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO. <p>Uzasadnienie: terapia azacytydyną prowadzi do znacznego wzrostu przeżycia całkowitego w porównaniu do konwencjonalnego leczenia pacjentów z wcześniej nie leczonym MSD o wysokim ryzyku. Wzięto także pod uwagę korzyści wynikające z <i>Patient Access Scheme</i> (PAS) poprawiającego efektywność kosztową leku.</p> <p>Źródło: SMC 2011</p>
CED, Ministry of Health and Long-Term Care Ontario 2011 Kanada	<p>CED rekomenduje finansowanie azacytydiny (Vidaza) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych w odniesieniu do określonych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zespół mielodysplastyczny o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, • ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów. <p>Uzasadnienie: wzięto pod uwagę wykazanie przedłużenia przeżycia u pacjentów MDS wysokiego ryzyka, mając jednocześnie na uwadze wysokie koszty terapii.</p> <p>Źródło: CED 2011</p>
Nowa Zelandia, The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), 2010	<p>Komisja rekomenduje finansowanie azacytydiny w ramach Pharmaceutical Schedule w leczeniu pacjentów z MDS z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem, CMML lub AML związanym z MDS. Komisja nadała tej rekomendacji niski priorytet.</p> <p>Źródło: PTAC_2010</p>
Nowa Zelandia, Cancer Treatments Subcommittee of The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (CaTSoP), 2009	<p>Azacytydina jest obecnie finansowana w wykazie Cancer Exceptional Circumstances (EC) dla małej populacji pacjentów z MDS lub AML uzależnionych od transfuzji. Stwierdzono, że azacytydina jest teraz standardem leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem MDS.</p> <p>Źródło: CaTSoP_2009</p>
Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2009	<p>PBAC zarekomendował wprowadzenie na listę azacytydiny w sekcji 100 (WysokoSpecjalistyczne Leki) Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) w leczeniu pacjentów z MDS lub CMML lub AML, którzy spełniają pewne kryteria na podstawie wysokiego, ale akceptowalnego inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ICER). W rekomendacji PBAC zaznaczył, że brak jest innego efektywnego leczenia MDS, dlatego istnieje wysoka kliniczna potrzeba dla zastosowania azacytydiny. W tym</p>

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
	kontekście inkrementalne współczynniki efektywności kosztów (ICERy), które znajdowały się pomiędzy 45 tys.\$ i 75 tys.\$ za QALY były uznane za akceptowalne. Zaznaczono także, iż wnioskodawca zaoferował dalszą redukcję ceny. Źródło: PBAC_2009
Francja, Haute Autorité de Santé (HAS), 2009	HAS zarekomendował umieszczenie azacytydyny na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i usługach publicznych dla różnych wskazań (zarejestrowanych) i dawek. Vidaza® jest preferowanym sposobem leczenia u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych oraz z MDS o pośrednim-2 lub wysokim ryzyku zgodnie z IPSS. Źródło: HAS_2009

Źródło: Raporty AOTM-OT-0390, AOTM-OT-0391, AOTM-OT-431-4/2012

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

W poniższej tabeli znajduje się podsumowanie rekomendacji klinicznych i finansowych dotyczących finansowania azacytydyny w MDS, AML, CMML odnalezionych na potrzeby wcześniejszych raportów (w aktualizacji nie odnaleziono nowych rekomendacji).

Tabela 41. Odnalezione rekomendacje kliniczne i finansowe dotyczące stosowania azacytydyny

Kraj	Organizacja	Rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Jednostka chorobowa	Uwagi
Rekomendacje kliniczne					
Polska	PTHIT	2010	pozytywna	MDS	-
	PUO	2011	pozytywna	MDS	-
Stany Zjednoczone	NCCN	2013	pozytywna	MDS (CMML) AML	-
	ESMO	2010	pozytywna	AML, MDS	-
Europa	LeukemiaNet	2009	pozytywna	AML z 20-30% blastów	AML z 20-30% blastów
	MCCN	2010	pozytywna	MDS	opcja z wyboru do rozważenia
Francja	Prescrire	2010	pozytywna	MDS	kontynuowanie oceny ryzyko/korzyść
Hiszpania	CAMUH	2010	pozytywna	MDS, CMML, AML	AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją
	CATFAC	2010	pozytywna	MDS	
Holandia	CVZ	2009	pozytywna	MDS	
		2009	pozytywna	AML	AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją
Niemcy	MDS SG	2010	pozytywna	MDS	RAEB-t wg klasyfikacji FAB
Kanada	HC	2010	pozytywna	MDS, AML	AML z 20-39% blastów i wieloliniową dysplazją; pacjenci, u których nie można natychmiast wykonać HSCT
	CCEBC-MDS			MDS	
Rekomendacje finansowe					
Wielka Brytania	NICE	2011	pozytywna	MDS, CMML, AML	wzięto pod uwagę zastosowanie zaproponowanego PAS (<i>Patient Access Scheme</i>)
Kanada	CED	2011	pozytywna	MDS, AML	AML z 20-30% blastów
Nowa Zelandia	PTAC	2010	pozytywna	MDS, CMML, AML	AML związana z MDS

Kraj	Organizacja	Rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Jednostka chorobowa	Uwagi
	CaTSoP	2009	pozytywna	MDS, AML	pacjenci zależni od transfuzji
Szkocja	SMC	2011	pozytywna	MDS, AML, CMML	określone kryteria zaawansowania choroby
Australia	PBAC	2009	pozytywna	MDS, AML, CMML	na liście leków specjalistycznych
Francja	HAS	2009	pozytywna	MDS, AML, CMML	w szpitalnictwie i usługach publicznych

Źródło: Raporty AOTM-OT-0390, AOTM-OT-0391, AOTM-OT-431-4/2012

9. Finansowanie ze środków publicznych

9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

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

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

Tabela 42. Dane NFZ dotyczące finansowania azacytydyny

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

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

Źródło: korespondencja

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

Na podstawie materiałów przekazanych przez podmiot odpowiedzialny, w poniższej tabeli zestawiono informacje dotyczące poziomu refundacji w innych krajach.

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalif kujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Vidaza finansowana jest w [redacted] w tym w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej. [redacted]

Rozpatrywany lek jest finansowany w [redacted]

Źródło: wniosek podmiotu

10. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Jak już wcześniej wspomniano w trakcie prac nad niniejszą analizą, AOTM zwróciła się z prośbą o przekazanie stanowisk dotyczących finansowania przedmiotowej technologii do 5 ekspertów.

Potwierdzenie aktualności opinii uzyskano jedynie od [redacted] i jej stanowisko zostanie przytoczone jako pierwsze, natomiast w dalszej kolejności zostaną powtórzone stanowiska uzyskane przez AOTM w trakcie poprzednich ocen (patrz Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu MDS, AML, CMML w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych). Stanowiska [redacted] AOTM uzyskała w styczniu 2013 r., stanowiska [redacted] w listopadzie i grudniu 2011 r.

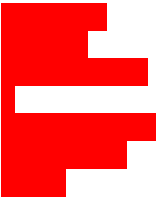

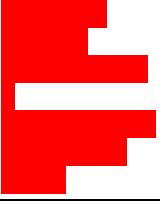


Dla ułatwienia czytania dokumentu, w raporcie przytoczono teksty wszystkich rekomendacji odnalezionych przy okazji wcześniejszych ocen.




Tabela 44. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania azacytydyny w MDS, AML, CMML

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Stanowiska ekspertów uzyskane w trakcie oceny przeprowadzanej przez AOTM w 2013 roku			
MDS			
[redacted]	Stosowanie azacytydyny powoduje dwukrotne zwiększenie odsetka chorych przeżywających 2 lata w porównaniu ze standardową chemioterapią (50% vs 26,1%)	-	Stosowanie azacytydyny powoduje dwukrotne zwiększenie odsetka chorych przeżywających 2 lata w porównaniu ze standardową chemioterapią (50% vs 26,1%)
[redacted]	Stosowanie leku Vidaza jest jedyną opcją o udowodnionym korzystnym wpływie na czas przeżycia w tej grupie chorych, niekwalifikujących się do allogenicznej transplantacji	Duży koszt leczenia	Wobec braku alternatywnych skutecznych metod leczenia i istotnego (ok. 10 miesięcy) korzystnego wpływu na czas przeżycia oceniana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych z

⁵ Na podstawie: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703>.

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalif kujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

	komórek krwiotwórczych		zastrzeżeniem, że nie dotyczy to pacjentów kwalifikujących się do alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych
CMML			
	Efekt działania widazy korzystny jest dla grupy chorych z CMML dużego ryzyka i przede wszystkim w tej grupie chorych powinien być stosowany. W grupie małego ryzyka nie wpływa na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z chorymi leczonymi małymi dawkami Ara-C.	-	Efekt działania widazy korzystny jest dla grupy chorych z CMML dużego ryzyka i przede wszystkim w tej grupie chorych powinien być stosowany. W grupie małego ryzyka nie wpływa na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z chorymi leczonymi małymi dawkami Ara-C.
	Stosowanie leku Vidaza jest jedyną opcją o udowodnionym korzystnym wpływie na czas przeżycia w tej grupie chorych, niekwalifikujących się do alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych	Duży koszt leczenia	Wobec braku alternatywnych skutecznych metod leczenia i istotnego (ok. 10 miesięcy) korzystnego wpływu na czas przeżycia oceniana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych z zastrzeżeniem, że nie dotyczy to pacjentów kwalifikujących się do alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych
AML			
	-	W dostępnej literaturze brak jednoznacznych danych wykazujących wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią.	W dostępnej literaturze brak jednoznacznych danych wykazujących wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią
	Stosowanie leku Vidaza jest jedyną opcją o udowodnionym korzystnym wpływie na czas przeżycia w tej grupie chorych, niekwalifikujących się do alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych	Duży koszt leczenia	Wobec braku alternatywnych skutecznych metod leczenia i istotnego (ok. 10 miesięcy) korzystnego wpływu na czas przeżycia oceniana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych z zastrzeżeniem, że nie dotyczy to pacjentów kwalifikujących się do alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych
Stanowiska ekspertów uzyskane w trakcie oceny przeprowadzanej przez AOTM w 2011 roku*			
MDS			
	<p>Wnioskowana technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych: MDS „to grupa nowotworowych schorzeń układu krwiotwórczego o unikalnej biologii. W tych schorzeniach nadmierne wytwarzanie komórek powiązane jest z ich przedwczesną śmiercią, co powoduje występowanie niedoborów komórek na obwodzie i w bardziej zaawansowanych postaciach cięższy przebieg niż w ostrych białaczkach. Również podatność na leczenie jest tu mniejsza. Jednakże, jest to znacznie bardziej zróżnicowana grupa chorób niż ostre białaczki i obok odmian, które stosunkowo szybko kończą się śmiercią chorego są odmiany o bardzo przewlekłym wieloletnim przebiegu. Te ostatnio mogą nawet przez kilka lat nie wymagać leczenia lub wymagać jedynie leczenia objawowego. Bardziej agresywne odmiany (np. RAEB) u młodszych chorych mogą być leczone intensywnie, tak, jak ostre białaczki. Jednakże choroby te dotyczą częściej chorych w zaawansowanym wieku, gdzie z racji na schorzenia towarzyszące i stan ogólny takie leczenie stwarza zbyt duże ryzyko bezpośredniego zgonu. Dla tych chorych nową możliwością leczniczą są leki demetylujące, w tym azacytydyna.”</p> <p>Wnioskowana technologia medyczna nie powinna być finansowana ze środków publicznych: „Nie znam takich powodów.”</p>		

	<p>Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii : „W grę wchodzi dwa sposoby: albo włączenie leku do katalogu chemioterapii albo utworzenie oddzielnego programu terapeutycznego. Osobiście preferuję to pierwsze rozwiązanie. Leczenie w ramach programu terapeutycznego wiąże się z niewiarygodnym obciążeniem lekarzy sprawozdawczością. Obecnie istnieje w Polsce około 30% niedobór specjalistów z dziedziny hematologii i wprowadzanie nowych formularzy będzie się wiązało ze zmniejszeniem ilości czasu przeznaczanego na pracę intelektualną na temat, jak lepiej leczyć danego chorego i na kontakt z tym chorym.”</p>
	<p>Wnioskowana technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> „Vidaza® (azacytydyna) jest przedstawicielem stosunkowo nowej, choć uznanej już jako standard leczenia zespołów mielodysplastycznych (MDS), klasy leków określanych mianem leków hypometylujących. Jest na chwilę obecną jedynym lekiem stosowanym w leczeniu MDS, którego zastosowanie przyczynia się do wydłużenie życia (mediana przeżycia ogółem w przypadku pacjentów z MDS stopnia pośredniego 2 oraz wysokiego sięga 24,4 miesiący i jest 2-krotnie dłuższy niż dla postępowania standardowego w tej jednostce chorobowej), ponad 2-krotnie w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym wydłużenia czasu do transformacji do ostrej białaczki szpikowej (AML) oraz w przypadku blisko połowy pacjentów uniezależnienia od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych.” <p>Wnioskowana technologia medyczna nie powinna być finansowana ze środków publicznych: „nie dotyczy”.</p> <p>Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii: „polscy pacjenci z rozpoznaniem MDS powinni mieć dostęp do leczenia ww. lekiem. Myślę, że najodpowiedniejszą formą byłby program terapeutyczny.”</p>
	<p>Wnioskowana technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> „Stosowane dotychczas metody leczenia dawały odpowiedź u około 20% leczonych”. Zastosowanie azacytydyny u chorych na MDS należących do grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wg IPSS „daje odpowiedź u ponad 50% leczonych. Leczenie Vidazą pozwala na uzyskanie remisji całkowitej lub częściowej oraz tzw. odpowiedzi hematologicznej, która polega na uniezależnieniu się chorych od przetoczeń preparatów krwiopochodnych (koncentratu krwinek czerwonych i/lub płytkowych). Uzyskanie odpowiedzi na leczenie (niezależnie jaką odpowiedź uzyskano) daje dwukrotnie dłuższe przeżycie (~50%) w czasie dwuletniej obserwacji w porównaniu z chemioterapią skojarzoną typową dla leczenia ostrej białaczki szpikowej, stosowaniem niskich dawek arabinozydu cytozyny lub jak najlepszym leczeniem wspomagającym. W grupie leczonej Vidazą 24,4 miesiąca przeżywa 50,2% chorych, w grupie leczonej w/w innymi metodami 24,4 miesiąca przeżywa 26% leczonych. Uniezależnienie od przetoczeń poprawia także jakość życia. Leczenie azacytydyną daje w tej chwili najlepsze wyniki leczenia w omawianej grupie chorych, którzy nie kwalifikują się do allotransplantacji komórek krwiotwórczych. Uzasadnione jest więc, aby chorzy mogli uzyskać finansowanie leczenia azacytydyną ze środków publicznych, podobnie jak uzyskują je chorzy na inne nowotwory (różne rodzaje chemioterapii).”. <p>Wnioskowana technologia medyczna nie powinna być finansowana ze środków publicznych: „Brak uzasadnienia”.</p> <p>Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii: „chorzy na zespoły mielodysplastyczne, należący do grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego wg IPSS powinni uzyskać finansowanie leczenia Vidazą ze środków publicznych. Uzasadnienie podano powyżej.”</p>
AML	
	<p>Wnioskowana technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych:</p> <p>„Azacytydyna jest lekiem, który w pewnym stopniu normalizuje zachowanie komórek białaczkowych i ma zastosowanie u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia intensywnego. Wszystkie możliwości lecznicze nie są jeszcze znane, w szczególności stosowanie leku w skojarzeniu z innymi lekami. Chorzy, którzy nie kwalifikują się do leczenia intensywnego to przede wszystkim chorzy starsi (powyżej 65 roku życia, a zwłaszcza chorzy powyżej 75 roku życia). U tych chorych jest to leczenie pierwszej linii i nie ma tu wielu innych możliwości leczniczych. Co więcej dla tej grupy chorych znaczenie ma także toksyczność leczenia i ta jest tu stosunkowo niewielka. Natomiast pozostaje jeszcze grupa młodych chorych z nawrotową i oporną na chemioterapię białaczką. Tacy chorzy mogą zyskać kilka miesięcy życia. Z powyższych względów uważam za celowe finansowanie tego leczenia ze środków publicznych.”</p> <p>Wnioskowana technologia medyczna nie powinna być finansowana ze środków publicznych: „Nie znam takich powodów.”.</p> <p>Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii : „W grę wchodzi dwa sposoby: albo włączenie leku do katalogu chemioterapii albo utworzenie oddzielnego programu terapeutycznego. Osobiście preferuję to pierwsze rozwiązanie. Leczenie w ramach programu</p>

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalif kujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

	<p>terapeutycznego wiąże się z niewiarygodnym obciążeniem lekarzy sprawozdawczością. Obecnie istnieje w Polsce około 30% niedobór specjalistów z dziedziny hematologii i wprowadzanie nowych formularzy będzie się wiązało ze zmniejszeniem ilości czasu przeznaczanego na pracę intelektualną na temat, jak lepiej leczyć danego chorego i na kontakt z tym chorym.”</p>
	<p><u>Wnioskowana technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych:</u> <i>Ekspert nie wskazał argumentów</i></p> <p><u>Wnioskowana technologia medyczna nie powinna być finansowana ze środków publicznych:</u> <i>Ekspert nie wskazał argumentów</i></p> <p>Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii : „Uważam, że produkt leczniczy Vidaza (azacytydyna) powinna być finansowana w pewnych postaciach ostrej białaczki szpikowej tzn. w tych, gdzie odsetek komórek blastycznych w szpiku nie przekracza 30%, szczególnie u chorych, gdzie stwierdza się aberracje cytogenetyczne. Wg dawnej nomenklatury hematologicznej dotyczyłoby to szczególnie zespołów mielodysplastycznych w transformacji.”</p>
	<p><u>Wnioskowana technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych:</u> „Ostra białaczka szpikowa z obecnością 20-30% blastów szpiku (wg klasyfikacji WHO 2008), zaliczana poprzednio do zespołów mielodysplastycznych wg klasyfikacji FAB(Refractory anemia with excess of blasts in transformation-RAEB-t), gorzej poddaje się chemioterapii niż inne typy ostrych białaczek. Często jest wtórna do zespołu mielodysplastycznego. Udowodniono (badanie AZA001), że zastosowanie azacytydyny w tym typie choroby daje lepsze efekty w porównaniu z klasyczną chemioterapią typową dla leczenia ostrych białaczek lub z leczeniem małymi dawkami azacytydyny (wydłuża dwukrotnie czas przeżycia). Na tę postać białaczki stosunkowo często chorują osoby starsze z uszkodzeniem serca i nie można u nich zastosować chemioterapii typowej dla ostrej białaczki, która zawiera antracykliny.”</p> <p><u>Wnioskowana technologia medyczna nie powinna być finansowana ze środków publicznych:</u> „W tej wybranej grupie chorych nie ma takich przeciwwskazań, poza chorymi, którzy kwalifikują się tylko do leczenia wspomagającego. Chorzy należący do tej grupy, jeśli kwalifikują się do allotransplantacji komórek krwiotwórczych powinni wcześniej otrzymać chemioterapię typową dla Obsz (wg aktualnej wiedzy).”</p> <p>Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii : „Wybrana grupa chorych na ostre białaczki szpikowe(20-30%blastów w szpiku) kwalifikuje się do leczenia azacytydyną. Wykluczyć należałoby chorych, zakwalifikowanych jedynie do leczenia wspomagającego lub do allotransplantacji komórek krwiotwórczych.”</p>

Źródło: [REDACTED]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Vidaza 25 mg/ml, azacitidinum, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiolel. 100 mg kod EAN 5909990682706

w ramach chemioterapii (całym zakresie zarejestrowanych wskazań) został przekazany do AOTM pismem z dnia 23 maja 2013 r. znak: MZ-PLR-460-18574-3/MKR/13 (data wpłynięcia do AOTM 24 maja 2013 r.). Zostały one przekazane na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji.

Problem zdrowotny

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

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

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-monocytoowego i erytroblastycznego oraz zaburzonym wytwarzaniem prawidłowych komórek krwi. W wyniku niekontrolowanej proliferacji klonalnej komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach.

Ostre białaczki szpikowe stanowią ok. 30% wszystkich białaczek i 80% ostrych białaczek u osób dorosłych. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zachorowalność na ostre białaczki szpikowe znacznie wzrasta z wiekiem, szczególnie po 70-tym roku życia, natomiast pierwszy szczyt chorobowości występuje w okresie młodości.

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Jako najwłaściwsze komparatory należy uznać: najlepsze leczenie wspomagające, schematy chemioterapii w niskich dawkach; schematy intensywnej chemioterapii (standardowej).

Celem raportu przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa azacytydyny (Vidaza®) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych, przewlekłej białaczki mielomonocytozowej i ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

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

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

Zgodnie z jego wynikami zastosowanie azacytydyny **istotnie statystycznie wydłużyło** medianę **całkowitego czasu przeżycia** pacjentów w porównaniu do:

- leczenia konwencjonalnego, hazard względny wyniósł 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77), co oznacza, że w grupie leczonych azacytydyną prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu stanowiło 58% tego prawdopodobieństwa w grupie leczonych standardowo ($p=0,0001$),
- najlepszego leczenia wspomagającego, HR=0,58 (95% CI: 0,40; 0,85), $p=0,0045$,
- niskich dawek cytarabiny, HR=0,36 (95% CI: 0,20; 0,65), $p=0,0006$.

Mediany całkowitego czasu przeżycia wydłużyły się o 9,4 miesiąca (AZA vs CCR), 9,6 miesiąca (AZA vs BSC) i 9,2 (AZA vs LDC). Nie wykazano istotności statystycznej w przypadku stosowania AZA vs IC (HR=0,76 [95% CI: 0,33; 1,74], $p=0,51$).

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

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

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

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

Całkowitą remisję uzyskało istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie leczonych AZA w porównaniu do grupy otrzymującej konwencjonalne leczenie - RR wyniósł 2,14 [95% CI: 1,18; 3,90], (p=0,015), NNT=11,19 [6,4; 45,5]. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grup przyjmujących AZA uzyskano także w porównaniu do pacjentów otrzymujących BSC, LDC. Takiej korzyści nie wykazano w porównaniu z grupą przyjmującą IC.

Ponadto badanie AZA-001 wykazało, że leczenie azacytydyną w porównaniu do leczenia konwencjonalnego (CCR) **istotnie statystycznie poprawia wystąpienie:**

- **częściowej remisji** (RR=3,00 [95% CI: 1,31; 6,88], p=0,0095); istotną statystycznie różnicę na korzyść AZA osiągnięto także w porównaniu z subpopulacją pacjentów otrzymujących BSC. Nie wykazano różnicy w porównaniu do grup otrzymujących LDC i IC;
- **jakiegokolwiek remisji** (RR=2,43 [95% CI: 1,53; 3,86], p=0,0002); istotną statystycznie różnicę na korzyść AZA osiągnięto także w porównaniu z subpopulacją pacjentów otrzymujących BSC i LDC. Nie wykazano różnicy w porównaniu do grupy otrzymujących IC;
- **poprawy hematologicznej ogółem** (RR=1,72 [95% CI: 1,30; 2,26], p=0,0001), a także **poprawy hematologicznej w zakresie linii erytrocytarnej** (RR=3,72 [95% CI: 2,28; 6,06], p<0,0001) i **w zakresie linii płytkowej** (RR=2,34 [95% CI: 1,43; 3,82], p=0,0007).

Nie wykazano istotności statystycznej dla punktów końcowych tj.: stabilna postać choroby (RR=1,15 [95% CI: 0,89; 1,50], p=0,28) i poprawa hematologiczna w zakresie linii leukocytarnej (RR=1,06 [95% CI: 0,62; 1,80] p=0,8319).

Subpopulacja pacjentów z AML

W przypadku wyników dla subpopulacji pacjentów z AML (publikacja Fenaux 2010) wykazano, iż zastosowanie azacytydyny **istotnie statystycznie wydłużało całkowity czas przeżycia** wyrażony medianą u pacjentów w porównaniu do tych stosujących inne schematy leczenia:

- leczenie konwencjonalne (CCR) hazard względny (HR) wyniósł 0,47 [95% CI: 0,28; 0,79], co oznacza, że w grupie leczonych azacytydyną prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu stanowiło 47% tego prawdopodobieństwa w grupie leczonych standardowo (p=0,005),
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC), HR=0,48 [95% CI: 0,24; 0,94], p=0,03.

Mediany całkowitego czasu przeżycia w grupie pacjentów przyjmujących AZA wydłużyły się o 8,5 miesiąca, 5,7 miesiąca i 7,5 miesiąca vs odpowiednio CCR, BSC i LDC.

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

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

Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy grupami, w których stosowano AZA i CCR w uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Zastosowanie AZA w porównaniu z leczeniem standardowym prowadziło do większego uniezależnienia się od transfuzji krwinek czerwonych u znacznie większego odsetka pacjentów (41% vs 18%). Szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie pacjentów otrzymujących AZA była 3,45 razy większa w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących AZA. NNT było równe 5 co oznacza, iż lecząc 5 pacjentów AZA zamiast CCR przez okres 12 miesięcy uzyska się jeden dodatkowy przypadek uniezależnienia od transfuzji.

Nie uzyskano istotności statystycznej w odniesieniu do różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do punktu końcowego uniezależnienia od transfuzji płytek krwi.

Ze względu na ograniczenia publikacji Fenaux 2010 należy traktować z dużą ostrożnością i jedynie jako źródło pomocniczych danych.

Subpopulacja pacjentów po 75 r. ż. (publikacja Seymour 2010)

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

W grupie pacjentów po 75 rż. zastosowanie AZA znacznie poprawiło OS względem konwencjonalnego leczenia CCR (HR: 0,48 [95% CI: 0,26, 0,89], $p = 0,0193$). AZA była ogólnie dobrze tolerowana w porównaniu z CCR. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4 takie jak niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość występowały częściej w grupie AZA niż CCR i było to odpowiednio 13% vs 4%, 61% vs 17%, a 50% vs 30%. Zdaniem autorów publikacji AZA należy uznać leczeniem z wyboru u pacjentów w wieku ≥ 75 lat w dobrym stanie ogólnym z zespołem mielodysplastycznym o wysokim lub pośrednim ryzyku IPSS.

Z podobnych powodów jak w przypadku publikacji Fenaux 2010 (retrospektywna analiza, zaburzenie randomizacji, małe grupy pacjentów) wyniki zawarte w tej publikacji należy traktować z dużą ostrożnością i jedynie jako źródło pomocniczych danych.

Wyniki przedstawione w publikacji Silverman 2011

Celem wtórnej analizy wyników badania AZA-001 opisanego w publikacji Silvermann 2011 było określenie czasu do pierwszej odpowiedzi oraz sprawdzenie czy kontynuacja leczenia powoduje poprawę uzyskanej odpowiedzi. Zdaniem autorów publikacji wyniki analizy wskazują, iż pomimo wystąpienia większości odpowiedzi w ciągu pierwszych 6 cykli leczenie, kontynuacja leczenia azacytydyną prowadzi do dalszej poprawy w odpowiedzi u prawie połowy pacjentów (48%). Dane te zdaniem autorów publikacji mogą wskazywać na zasadność kontynuowania terapii azacytydyną u pacjentów, u których występuje odpowiedź.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu AZA-001 wykazano, że azacytydyna istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia **zgonu ogółem** w porównaniu do grupy leczenia konwencjonalnego (**RR=0,73 (0,60; 0,88); NNT 5,77 (3,6; 14,0), $p=0,0012$**) oraz podgrupy pacjentów otrzymujących BSC (**RR=0,72 (0,56; 0,92); NNT 5,70 (3,3; 21,5), $p=0,0095$**).

Leczenie konwencjonalne miało lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do leczenia azacytydyną w przypadku hematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3 i 4 wg NCT-CTC dla neutropenii oraz zwiększenia stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 także dla neutropenii (różnica istotna statystycznie).

Istotności statystycznej nie wykazano w przypadku wystąpienia: zgonu podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia (dla całej grupy CCR; w przypadku analizowania podgrup – punkt końcowy występował częściej w grupie pacjentów otrzymujących BSC), rezygnacji z badania z powodu hematologicznych działań niepożądanych, hematologicznych działań niepożądanych w stopniach 3 i 4 wg NCT-CTC dla trombocytopenii i anemii, zwiększenia stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 również dla trombocytopenii i anemii oraz wystąpienia AML.

W publikacji Fenaux 2010 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przyjmującymi AZA vs CCR odnośnie takich punktów końcowych jak hematologiczne działania niepożądane (neutropenia, trombocytopenia, anemia), rezygnacja z badania ogółem oraz rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych w subpopulacji pacjentów z AML.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść AZA w takich punktach końcowych jak:

- gorączka wymagająca antybiotykoterapii – RR 0,51 (0,29; 0,78), $p=0,003$
- hospitalizacje – RR 0,79 (0,62; 1,0), $p=0,05$ (wynik na granicy istotności statystycznej).

Całkowita liczba dni spędzonych w szpitalu w przeliczeniu na pacjentorok w grupie AZA wynosiła 26, natomiast w ramieniu CCR 50,9 dni/pacjentorok (RR 0,48 (95% CI: 0,44; 0,52), $p<0,0001$).

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

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

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej było oszacowanie efektywności kosztów stosowania azacytydyny (Vidaza) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych (MDS), przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML) i ostrej białaczki szpikowej (AML) u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Analizę wykonano techniką kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności w dożywotnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (pacjent nie ponosi w analizowanym modelu żadnych kosztów). Dla porównania AZA z BSC, LDC, IC oraz CCR uwzględniono dane dotyczące skuteczności terapii, określone w badaniu AZA-001 oraz koszty leków, podania leczenia, koszty leczenia podtrzymującego (BSC), a także koszty leczenia działań niepożądanych, toczenia produktów krwiopochodnych oraz opieki ambulatoryjnej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

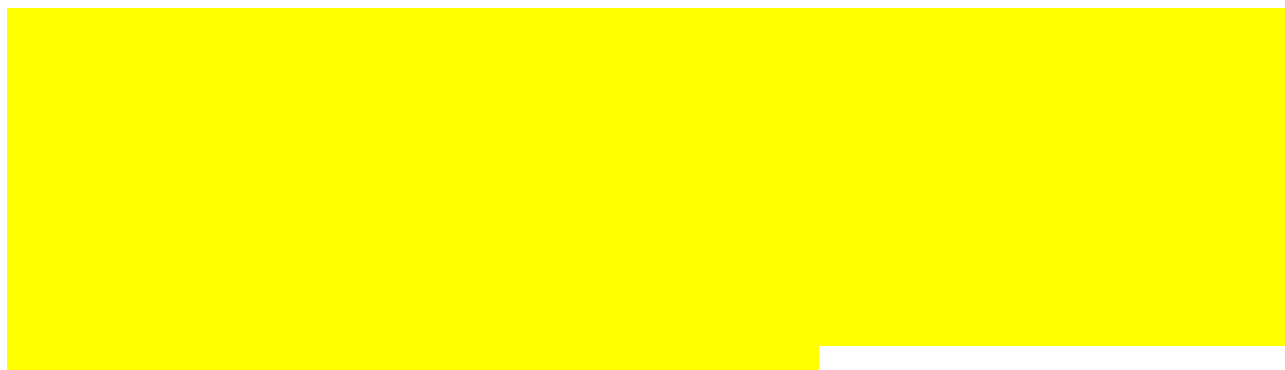
Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) decyzji o objęciu refundacją w ramach katalogu chemioterapii standardowej azacytydyny (Vidaza) w leczeniu dorosłych pacjentów z MDS, AML i CMML.

Przyjęto horyzont 2-letni obejmujący okres od połowy 2013 r. do 2014 r. Założono, że wnioskowany lek dostępny będzie bezpłatnie [Redacted text block].

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W trakcie prac nad analizą odnaleziono 13 rekomendacji klinicznych i 7 rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania AZA we wskazaniach będących przedmiotem wniosku. Wszystkie odnalezione rekomendacje odnosiły się pozytywnie do zastosowania lub finansowania azacytydyny.

12. Źródła

AE	
AEK	
AOTM-OT-0390	AOTM-OT-0390. Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011
AOTM-OT-0391	AOTM-OT-0391. Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, marzec 2011
AOTM-OT-431-4/2012	AOTM-OT-431-4/2012. Podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Warszawa, 18 lutego 2013
AR	
BIA	
Brereton 2010	Brereton N., A. Murthy, R. Akehurst, <i>Cost effectiveness of azacitidine for the treatment of IPSS Int-2 or high-risk myelodysplastic syndromes in the UK</i> , Haematologica, Conference: 15th Congress of the European Hematology Association, EHA 2010 Barcelona Spain, Conference Publication (var.pagings): 95 (ss. 131), 2010
CADTH 2011	http://www.cadth.ca/en/events/cadth-symposium-archives/2011-cadth-symposium/poster-presentations
CAMUH_2010	Rekomendacja kliniczna CAMUH – Hiszpania 2010
CATFAC_2010	Rekomendacja kliniczna CATFAC – Hiszpania 2010
CaTSoP_2009	Rekomendacja finansowa CaTSoP – Nowa Zelandia 2009
CCEBC-MDS_2010	Rekomendacja kliniczna CCEBC-MDS – Kanada 2010
CED 2011	CED, http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/vdaza.pdf (data dostępu 11.02.2013 r.)
ChPL_Vidaza	Charakterystyka Produktu Leczniczego (EMA) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000978/WC500050239.pdf
CVZ_2009	Rekomendacja kliniczna CVZ – Holandia 2009
Döhner 2010	Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenau P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD; European LeukemiaNet., <i>Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet.</i> , Blood. 2010 Jan 21;115(3):453-74. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358. Epub 2009 Oct 30.
ERG 2009	Edlin R., M. Connock et al., <i>Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia</i> , A Single Technology Appraisal, West Midlands Health Technology Assessment Collaboration, 2009
ESMO_2010	Rekomendacja kliniczna ESMO – Europa 2010
Fenau 2009	Fenau P., G. J. Mufti et al., <i>Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study</i> , Lancet Oncology, nr 10 2009, ss. 223-232
Fenau 2010	Fenau P et al. <i>Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia</i> . J Clin Oncol. 2010 Feb 1;28(4):562-9. Epub 2009 Dec 21.
GSG-MDS_2010	Rekomendacja kliniczna GS MDS – Niemcy 2010
Gurion 2010	Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, Shpilberg O. <i>0.5-Azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome - Systematic review and meta-analysis</i> . Haematologica (2010) 95:2(343-344).
HAS_2009	Rekomendacja finansowa HAS – Francja 2009
HC_2010	Rekomendacja kliniczna HC – Kanada 2010
Hellmann 2012	Hellmann A et al. Nowotwory mieloproliferacyjne. [w] Gajewski P. (red) Interna Szczeklika 2012. Medycyna Praktyczna 2012.

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS, AML, CMML

Jędrzejczak 2012	Jędrzejczak W. W. <i>Nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne. [w:] Krzakowski M (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r.</i> Via Medica. Gdańsk 2012.
Kulikov 2012	Kulikov A., R. Yagudina, B. Misikova, <i>Pharmacoeconomic evaluation of acute myeloid leukemia and mds syndromes (intermediate and high risk) treatment with azacitidine in the russian federation</i> , Value in Health, Conference: ISPOR 15th Annual European Congress Berlin Germany, Conference Publication (var.pagings): 15 (7) (ss. A423), 2012
MCCN_2010	Rekomendacja kliniczna MCCN – Wielka Brytania 2010
NCCN AML 2013	NCCN, <i>Acute Myeloid Leukemia</i> , ver. 1.2013
NCCN MDS 2013	NCCN, <i>Myelodysplastic syndromes</i> , ver. 1.2013
NICE 2011	<i>Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia</i> , NICE technology appraisal guidance 218, 2011
PBAC_2009	Rekomendacja finansowa PBAC – Australia 2009
Prescrire_2010	Rekomendacja kliniczna Prescrire – Francja 2010
Provan 2007	Provan D et al. <i>Hematologia kliniczna</i> . Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2007.
PTAC_2010	Rekomendacja finansowa PTAC – Nowa Zelandia 2010
PTHiT_2010	Rekomendacja kliniczna PTHiT – Polska 2010
PUO 2011	Polska Unia Onkologii, <i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r.</i> , Tom II, Wyd. Via Medica, Gdańsk 2012
Seymour 2010	Seymour JF Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (≥ 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2010 Dec;76(3):218-27. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.04.005. Epub 2010 May 6
Silverman 2006	Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, Larson RA; Cancer and Leukemia Group B. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. <i>J Clin Oncol</i> . 2006 Aug 20; 24(24):3895-903
Silverman 2011	Silverman, L. R.; Fenaux, P.; Mufti, G. J.; Santini, V.; Hellstrom-Lindberg, E.; Gattermann, N.; Sanz, G.; List, A. F.; Gore, S. D.; Seymour, J. F. <i>Continued Azacitidine Therapy Beyond Time of First Response Improves Quality of Response in Patients With Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes.</i> , <i>Cancer</i> 2011, 117, 2697-2702.
SMC 2011	Rekomendacja finansowa SMC – Szkocja 2011
Sudan 2006	Sudan N, Rossetti JM, Shaddock RK, et al: Treatment of acute myelogenous leukemia with outpatient azacitidine. <i>Cancer</i> . 2006 Oct 15; 107(8): 1839-43
Yfantopoulos 2012	Yfantopoulos J., P. Kritkou, <i>A cost effectiveness model for the myeloplastic disease in Greece. Azacitidine versus conventional care regimens</i> , Value in Health, Conference: ISPOR 15th Annual European Congress Berlin Germany, Conference Publication (var.pagings): 15 (7) (ss. A516), 2012

13. Załączniki

