



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Azacytydyna (Vidaza[®]) w leczeniu
pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0390

Warszawa, marzec 2011

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

- ██████████ – Dział Raportów i Oceny Raportów, Wydział Oceny Technologii Medycznych (OT);
- ██████████ (pomoc w uzyskaniu dostępu do pełnych tekstów publikacji) – Dział Informacji Naukowej i Szkoleń (OT).

Osoby uczestniczące w pracach nad raportem nie zadeklarowały żadnego konfliktu interesów.

W raporcie wykorzystano opinie uzyskane od następujących ekspertów klinicznych, którzy na podstawie deklaracji konfliktu interesów zostali przez Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych dopuszczeni do udziału w ocenie:

1. ██████████
██████████
██████████ (opinia z dnia 07.11.10 r., wpłynęła do AOTM jedynie niepodpisana wersja elektroniczna w dniu 02.02.11 r.);
2. ██████████
██████████ (opinia z dnia 29.10.2010 r., wpłynęła do AOTM w dniu 03.11.2010 r.);
3. ██████████
██████████ (opinia z dnia 10.11.2010 r., wpłynęła do AOTM w dniu 25.01.2011 r.);
██████████
██████████ (opinia z dnia 08.11.2010 r., wpłynęła do AOTM w dniu 23.11.2010 r.). ██████████
5. ██████████
██████████
(opinia z dnia 12.11.2010 r., wpłynęła do AOTM w dniu 21.12.2010 r.).

Zastosowane skróty:

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.),

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),

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej,

ABI (ang. absolute benefit increase) – bezwzględne zwiększenie korzyści,

AE – analiza ekonomiczna,

AEK – analiza efektywności klinicznej,

AERS (ang. Adverse Event Reporting System) – System Raportowania Działiań Niepożądanych prowadzony przez FDA,

AML (ang. acute myeloid leukemia) – ostra białaczka szpikowa,

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych,

AST/ALT – aminotransferaza asparaginianowa/ aminotransferaza alaninowa,

AZA C – azacytydyna,

BIA – analiza wpływu na budżet,

BSC (ang. best supportive care) – najlepsze leczenie wspomagające,

CCR (ang. conventional care regimens) – leczenie standardowe,

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego,

CI (ang. confidence interval) – przedział ufności,

CMML – przewlekła białaczka mielomonocytoza,

COMP (ang. Committee for Orphan Medicinal Products) – Komitet Medycznych Produktów Sierocych,

EBM (ang. Evidence Base Medicine) – medycyna oparta na dowodach naukowych,

ECOG – skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group,

EMA (ang. European Medicines Agency) – Europejska Agencja Leków,
EORTC (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer) – Europejska Organizacja Badań i Leczenia Nowotworów,
EORTC QLQ C30 – kwestionariusz jakości życia C-30 Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów,
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,
ICER (ang. Incremental Cost-Effectiveness Ratio) – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności,
ICUR (ang. Incremental Cost-Utility Ratio) – inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności,
IPSS (ang. International Prognostic Scoring System) – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny,
IWG (ang. International Working Group) – Międzynarodowa Grupa Robocza,
i.v. – dożylnie,
KKC – koncentraty krwinek czerwonych,
KKP – koncentraty płytek krwi,
LDAC/LDC (ang. low dose ara-cytarabine) – niskie dawki cytarabiny,
MDS – zespoły mielodysplastyczne,
Me – mediana,
MHI (ang. Mental Health Inventory) – Wykaz Zdrowia Psychicznego,
MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency,
MZ – Minister Zdrowia,
NBP – Narodowy Bank Polski,
NCI-CTC (ang. National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria) – kryteria powszechnej toksyczności Narodowego Instytutu Raka,
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia,
NNT (ang. number needed to treat) – liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu,
OR (ang. odds ratio) – iloraz szans,
p – prawdopodobieństwo,
p.o. – doustnie,
poz – podstawowa opieka zdrowotna,
PUO – Polska Unia Onkologii,
RA (ang. refractory anemia) – niedokrwistość oporna na leczenie,
RAEB (ang. refractory anemia with excess blasts) – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów,
RAEB-1 – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów-1 (5 - 9% w szpiku kostnym),
RAEB-2 – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów-2 (10 - 19% w szpiku kostnym),
RAEB-t (ang. refractory anemia with excess blasts in transformation) – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji,
RARS (ang. refractory anemia with ringed sideroblasts) – niedokrwistość oporna na leczenie z pierścieniowatymi syderoblastami,
RB (ang. relative benefit) – korzyść względna,
RBC – wskaźnik określający ilość erytrocytów,
RBI (ang. relative risk reduction) – względne zwiększenie korzyści,
RCMD (ang. refractory cytopenia with multilineage dysplasia) – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją,
s.c. – podskórnice,
SD – odchylenie standardowe,
SDC (ang. standard chemotherapy) – standardowa chemioterapia,
SOC (ang. system organ class) – system klasyfikacji w słowniku MedDRA,
URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
WBC – wskaźnik określający ilość leukocytów,
WHO (ang. World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia.

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	5
2.	Problem decyzyjny	8
2.1.	Problem zdrowotny	8
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	10
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	11
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	11
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	11
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	12
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	13
2.3.1.	Interwencje	13
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	13
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	14
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioszek	14
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	14
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	15
2.3.2.	Komparatory	15
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	15
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	16
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	16
2.3.2.4.	Najszybsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	17
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	17
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	18
3.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	19
3.1.	Rekomendacje kliniczne	19
3.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	21
4.	Finansowanie ze środków publicznych	23
4.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	23
4.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	23
5.	Wskazanie dowodów naukowych	24
5.1.	Analiza kliniczna	24
5.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	24
5.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	30
5.1.3.	Wyniki analizy klinicznej	31
5.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	31
5.1.3.1.1.	Informacje z raportu	31
5.1.3.2.	Bezpieczeństwo	38
5.1.3.2.1.	Informacje z raportu	38
5.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje	41
5.2.	Analiza ekonomiczna	42
5.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	42
5.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	44
5.2.3.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej	46
5.2.3.1.	Informacje z raportu	46
5.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	49
5.3.1.	Metodologia oceny	49
5.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM	50
5.3.3.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	51
5.3.3.1.	Informacje z raportu	51
5.3.4.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	52
6.	Podsumowanie	54
6.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę	54
6.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	54
6.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	56
7.	Piśmiennictwo	60
8.	Załączniki	62

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM
(RR-MM-DD) i znak pisma
zlecającego

10.04.20, MZ-PLE-460-8365-246/GB/10

Termin wydania rekomendacji na
zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-
DD)

Pierwotny termin wydania rekomendacji Prezesa AOTM został wyznaczony przez MZ na dzień 31 grudnia 2010 r. (dla MDS) i 31 stycznia 2011 r. (dla AML). W związku z faktem, iż podmiot odpowiedzialny dostarczył wspólną AE dla obu wskazań AOTM wystąpiła do MZ z prośbą o przedłużenie terminu wydania rekomendacji, tak aby umożliwić firmie przesłanie nowych analiz.

W odpowiedzi MZ w piśmie MZ-PLE-460-8365-351/GB/10 z dnia 22 listopada 2010 r. wskazało datę 30.04.2011 r. w przypadku gdy firma zdecyduje się przesłać odrębne dla wskazań AE lub 31.03.2011 r. jeśli tego nie zrobi.

Dnia 29 grudnia 2010 r. firma Celgene przysłała informację o tym, że dla MDS zostanie przygotowana odrębna analiza, natomiast dla AML poproszono o korzystanie z wcześniej przesłanej (czyli wspólnej) analizy.

14 lutego br. wpłynęła do AOTM nowa „Analiza ekonomiczna zastosowania azacytydyny w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim -2 i wysokim ryzyku wg skali IPSS”.

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie zespołów mielodysplastycznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza® (azacytydyna)

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania we wniosku pozostawić niezaznaczone):

- ✓ o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- ✓ o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- ✓ programów zdrowotnych
 - ✓ w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

W piśmie z dnia 20.04.2010 r. znak: MZ-PL-460-8365-246/GB/10 nie określono na prośbę jakich podmiotów Minister Zdrowia złożył zlecenie, ani nie wskazano, iż jest to zlecenie z urzędu.

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Brak informacji

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Azacytydyna (Vidaza®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Zespoły mielodysplastyczne

Wnioskodawca (pierwotny):

Brak informacji

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Celgene Europe Ltd

Riverside House, Riverside Walk, Windsor SL4 1NA, Wielka Brytania

(Celgene Sp. z o.o., ul. Królowej Marysieńki 4a, 02-954 Warszawa).

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Tab. 1. Substancje czynne stosowane w leczeniu MDS, finansowane przez NFZ w ramach katalogu chemioterapii na podstawie pisma z NFZ z dnia 03.01.2011 r., e-maila z URPL z dnia 17.12.2010 r. oraz z badania AZA-001.

Substancje czynne	Wg danych z NFZ	Wg badania AZA-001	Wg danych z URPL	
			Nazwa handlowa	Nazwa podmiotu odpowiedzialnego
Cytarabina	+	+	<ul style="list-style-type: none"> Alexan, Cytosar; Cytarabine depocyte 	<ul style="list-style-type: none"> Pfizer Europe MA EEIG; SkyePharma PLC
Cyklofosfamid	+ ^{4, 10}	-	<ul style="list-style-type: none"> Endoxan 	<ul style="list-style-type: none"> Baxter Polska Sp. z o.o.
Daunorubicyna	+ ³	+		Import docelowy
Doksorubicyna	+ ¹⁰	-		Import docelowy
Etopozyd	+ ^{9, 10}	-	<ul style="list-style-type: none"> Lastet; Etoposid Ebewe 	<ul style="list-style-type: none"> Euro Nippon Kayaku GmbH; Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Fludarabina	+ ⁵	-	<ul style="list-style-type: none"> Fludara, Fludara Oral; Fludarabine Teva; Fludarabin-Ebewe; Fludalym 	<ul style="list-style-type: none"> Genzyme Europe B.V.; Teva Pharmaceuticals PL Sp. z.o.o.; Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG; Actavis Group PTC ehf.

Hydroksykarbamid	+ ^{6, 9, 10}	-	<ul style="list-style-type: none"> • Hydroxycarbamid Teva; • Hydroxyurea medac; • Siklos 	<ul style="list-style-type: none"> • Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.; • Medac Gesellschaft für klinische Specialpräparate mbH; • ADDMEDICA
Idarubicyna	-	+ ⁷	<ul style="list-style-type: none"> • Zavedos; • Idarubicin Teva 	<ul style="list-style-type: none"> • Pfizer Europe MA EEIG; • Teva Pharmaceuticals Polska Sp.z.o.o.
Kladrybina	+ ⁴	-	<ul style="list-style-type: none"> • Biodribin 	<ul style="list-style-type: none"> • Instytut Biotechnologii i Antybiotyków
Merkaptopuryna	+ ^{9, 10}	-	<ul style="list-style-type: none"> • Mercaptopurinum VIS 	<ul style="list-style-type: none"> • VIS – Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne Sp. z.o.o. Bytom
Metotreksat	+ ^{1, 4, 8, 10}	-	<ul style="list-style-type: none"> • Ebetrexat , Methotrexat-Ebewe; • Metex, Trexan; • Metoject 	<ul style="list-style-type: none"> • Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG; • Orion Corporation; • Medac Gesellschaft für klinische Specialpräparate mbH
Mitoksantron□	+ ^{1, 5, 9, 10}	+	<ul style="list-style-type: none"> • Mitoxantrone¹¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Jelfa S.A. P.F., Polska¹¹
Talidomid	+ ^{1, 6, 9, 10}	-	<ul style="list-style-type: none"> • Thalidomide Pharmion 	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmion Ltd.
Tioguanina	+ ^{1, 2, 10}	-	<ul style="list-style-type: none"> • Lanvis¹¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratoires Genopharm, Francja¹¹
Winkrystyna	+ ¹⁰	-	<ul style="list-style-type: none"> • Vincristin Richter¹¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Gedeon Richter Ltd., Węgry¹¹

¹ substancje stosowane w RA (D46.0), ² substancja stosowane w RARS (D46.1), ³ substancja stosowana we wszystkich wymienionych typach MDS, oprócz RARS, ⁴ substancje stosowane w RAEB (D46.2), ⁵ substancje stosowane w RAEB-t (D46.3), ⁶ substancje stosowane w MDS (D46), ⁷ substancja stosowana w AML (C92.0), ⁸ substancja stosowana w opornej niedokrwistości, nieokreślonej (D46.4), ⁹ substancje stosowane w innych MDS (D46.7), ¹⁰ substancje stosowane w MDS nieokreślonych (D46.9), ¹¹ zob. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>

Źródło: AW-8, AW-9, AW-38

2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa) – **leczenie zespołów mielodysplastycznych** przy wykorzystaniu **produktu leczniczego Vidaza® (azacytydyna)**, w terminie do 31 grudnia 2010 roku, otrzymano pismem z dnia 19.04.2010 r., znak: MZ-PL-460-8365-246/GB10.

Pismem z dnia 22.11.2010 r. MZ zmieniło termin wydania rekomendacji Prezesa [patrz punkt 2.3.1.5].

Niniejszy produkt w leczeniu MDS zarejestrowano w węższym wskazaniu, niż to zlecone przez MZ do oceny przez AOTM [patrz pkt. 2.3.1.2.].

Źródło: AW-7

2.1. Problem zdrowotny

Zespoły mielodysplastyczne (MDS; klasyfikowane wg **ICD-10 jako D46**) to heterogenna grupa chorób układu krwiotwórczego o charakterze klonalnym, nowotworowym. Charakterystyczne dla niego 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 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 FAB (obowiązującej do 2001 r.) oraz WHO (zaktualizowanej w 2008 r.).

Tab. 2. Klasyfikacje MDS wg FAB i WHO. Opracowanie własne [na podst. AW-1, AW-16].

FAB (1982)	WHO (2001)	WHO (2008)
niedokrwistość oporna na leczenie (RA)	niedokrwistość oporna na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> • bez pierścieniowatych syderoblastów (RA), • z pierścieniowatymi syderoblastami (RARS) 	cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją (RCUD)*
niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS)		niedokrwistość oporna na leczenie z pierścieniowatymi syderoblastami (RARS)
	cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją: <ul style="list-style-type: none"> • z pierścieniowatymi syderoblastami (RCMD-RS), • bez pierścieniowatych syderoblastów (RCMD) 	cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (RCMD)
niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB)	niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB): <ul style="list-style-type: none"> • z 5-9% mieloblastów (RAEB-1), • z 10-19% mieloblastów (RAEB-2) 	niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB-1)
		niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB-2)**
niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji (RAEB-t)	<i>Zaklasyfikowano do AML</i>	-
przewlekła białaczka mielomonocytoza (CMML)	<i>Zaklasyfikowano do grupy chorób mielodysplastyczno-mieoproliferacyjnych</i>	-

	MDS z izolowaną delecją 5q-	MDS z izolowaną delecją 5q-
	zespół niesklasyfikowany (MDS-U)	zespół niesklasyfikowany (MDS-U)

*obejmuje niedokrwistość ogólną (RA), neutropenię ogólną (RN) i trombocytopenię ogólną (RT). Wcześniej RN i RT były zawarte w MDS niesklasyfikowanym. **zaklasyfikowano przypadki z obecnością pałeczek Auera we krwi obwodowej lub szpiku.

W indeksie IPSS z 1997 r. do czynników prognostycznych MDS zaliczono odsetek blastów w szpiku, liczbę cytopenii we krwi obwodowej i rodzaj zmian cytogenetycznych, w ten sposób w zależności od uzyskanych punktów wyróżniono ryzyko: niskie, pośrednie-1, pośrednie-2 i wysokie.

Tab. 3. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPSS) [źródło: AW-16, AW-18].

Zmienna prognostyczna (punkty)	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blasty w szpiku (%)*	<5	5-10	-	11-20	21-30
Kariotyp**	Dobry	Pośredni	Zły	-	-
Cytopenie***	0/1	2/3	-	-	-

*Pacjenci z 20-30% blastów mogą być uznani za MDS (wg FAB) lub AML (wg WHO). ** dobry=normalny, -Y, del (5q), del (20q); pośredni: inne nieprawidłowości; zły: złożony (≥3 nieprawidłowości) lub anomalia chromosomu 7; [wyłączono kariotyp t(8;21), inv16 i t(15;17), które kwalifikują się do AML. ***Kryteria cytopenii: neutrofile<1,8x10⁹/l, płytki krwi<100x10⁹/l, Hb<10⁹g/dl.

Rodzaj ryzyka (% populacji IPSS)	Punkty	Mediana przeżycia w przypadku braku terapii	25% progresja do AML w przypadku braku terapii
Niskie (33)	0	5,7	9,4
Pośrednie-1 (38)	0,5-1,0	3,5	3,3
Pośrednie-2 (22)	1,5-2,0	1,1	1,1
Wysokie (7)	≥2,5	0,4	0,2

Zapadalność roczna na MDS w krajach europejskich wynosi 2,1-12,6/100 000, a w grupie wiekowej powyżej 70 roku życia 15-50/100 000; mediana wieku zachorowania wynosi: 60-75 lat. Występowanie MDS w krajach Europy waha się w zakresie 13,0-20,9/100 000 mieszkańców, przy czym MDS o pośrednim-2 lub wysokim ryzyku wg IPSS mieści się między 2,7-8,3/100 000. Osoby z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem wg IPSS stanowią 20-40% wszystkich pacjentów z MDS.

Objawy występujące w przebiegu MDS są niecharakterystyczne i możliwe do zaobserwowania również w szeregu innych schorzeń, dlatego istotne jest przeprowadzenie prawidłowej diagnostyki. U większości chorych można zaobserwować: niedokrwistość i związane z nią osłabienie, męczliwość, bóle i zawroty głowy, bledność skóry i śluzówek. Około 50% chorych w chwili rozpoznania nie zgłasza jednak żadnych dolegliwości i do zdiagnozowania choroby dochodzi przypadkowo. U około 20% pacjentów przy pomocy badania przedmiotowego można natomiast stwierdzić powiększenie śledziony, wątroby oraz węzłów chłonnych.

Rozpoznanie MDS ustala się po przeprowadzeniu badań diagnostycznych: morfologii krwi obwodowej z oceną rozmazu, określeniu liczby retikulocytów oraz biopsji szpiku z badaniem cytochemicznym. Wykonuje się także immunofenotyp komórek blastycznych oraz badania cytogenetyczne.

Podstawą do rozpoznania MDS jest spełnienie 2 kryteriów wstępnych, tj.: występowanie cytopenii, co najmniej 1 linii komórkowej (erytroidalnej, granulocytowej, megakariocytowej) i wykluczenia innych przyczyn cytopenii lub dysplazji, a także minimum 1 z kryteriów swoistych dla MDS, tj.: dysplazji co najmniej 10% w danej linii komórkowej szpiku lub obecność >15% pierścieniowatych syderoblastów; obecność 5-19% blastów w szpiku, czy też typowych zmian cytogenetycznych [najczęstsze to: del (5q), monosomia 7, del (7q), trisomia 8].

Leczenie: Nie ma ogólnie przyjętych, opartych na wynikach badań, zasad postępowania leczniczego w MDS. Większość międzynarodowych zespołów ekspertów zaleca objęcie chorego badaniem klinicznym, jeśli tylko jest ono dostępne, a chory spełnia kryteria włączenia do niego.

Podstawą jest określenie sposobu leczenia – agresywnego lub zachowawczego.

1) **Terapię agresywną** powinno się rozważyć u wszystkich chorych <65 lat. Jest ona wskazana w przypadku progresji choroby lub pierwotnej choroby z pośrednim i wysokim wskaźnikiem rokowniczym. Leczenie jest takie samo, jak w AML i składa się z indukcji remisji, a następnie jej konsolidacji. W przypadku przeciwwskazań lub braku zgody na przeszczepienie szpiku stosuje się podtrzymywanie jak w AML.

2) **Leczenie zachowawcze** stosuje się u pacjentów, którzy nie uzyskują remisji całkowitej po agresywnej chemioterapii i osób, u których choroba nawraca po wcześniejszej remisji. U osób z niskim wskaźnikiem rokowniczym (najogólniej chorzy z RA i zespołem 5q–) celowe jest opóźnienie decyzji o rozpoczęciu leczenia agresywnego i obserwacja oraz leczenie zachowawcze (objawowe). Postępowanie zachowawcze składa się z:

- leczenia wspomagającego, które obejmuje profilaktykę i leczenie zakażeń, w tym podawanie G–CSF, a także ze wskazań: koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych oraz erytropoetyny;
- leczenia usiłującego „unormalnić” klon nowotworowy, a co za tym idzie wydłużyć przeżycie i poprawić jakość życia. W zależności od sytuacji wyjściowej pacjenta, doświadczenia i możliwości ośrodka oraz indywidualnej reakcji chorego na podjętą próbę leczniczą stosuje się:
 - chemioterapię, tzw. niskodawkowany arabinozyd cytozyny (cytarabinę; wg dwóch głównych sposobów dawkowania: 3-10 mg/m² 1-2x dziennie s.c. przez 2-3 tygodnie powtarzane, co 4-8 tygodni oraz 15-25 mg/m² 1x dziennie s.c. przez 10 dni powtarzane, co 4-8 tygodni), niskodawkowy hydroksykarbamid (1 g/d. p.o.) oraz etopozyd (50 mg p.o. 3x w tygodniu);
 - leki indukujące różnicowanie komórek, tj.: azacytydynę, decytabinę, amifostynę, retinoidy, witaminę D₃ i analogi;
 - leki immunomodulujące: immunoablację, jak w aplazji szpiku u chorych z hipoplastycznym szpikiem, lenalidomid w zespole 5q– czy talidomid.

3) **Allogeniczny przeszczep szpiku** powinien być przeprowadzony u pacjentów <55. r. ż. posiadających rodzinnego tkankowo zgodnego dawcę. W RA, RCMD i zespole 5q– u bardzo młodych chorych warto rozważyć wykonanie takiego zabiegu bez poprzedzającej go chemioterapii indukcyjnej, a z zastosowaniem kondycjonowania niemieloablacyjnego.

Źródło: AW-1, AW-17, AW-17

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tab. 4. Skutki następstw MDS wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
[Redacted]	„Zespoły mielodysplastyczne o agresywnym przebiegu prowadzą bez leczenia do zgonu w ciągu kilku miesięcy”.
[Redacted]	„w wyniku MDS może wystąpić: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa), przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej. „Pacjent z postępującym zespołem mielodysplastyczny uzależniony jest początkowo od leczenia wspomagającego, w tym przetoczeń preparatów krwi i podawania czynników wzrostu i erytropoetyny, w późniejszym okresie choroby nie jest zdolny do pracy czy samodzielnej egzystencji.”.
[Redacted]	następstwem MDS jest przedwczesny zgon. „Chorzy na MDS mają średnie przeżycie: wg IPSS ryzyko niskie-5,7 lat; ryzyko pośrednie 1-3,5 roku; ryzyko wysokie 2-1,2 roku, ryzyko wysokie 0,4 roku, czyli chorzy na MDS mają skrócone przeżycie.”.
[Redacted]	skutkiem MDS jest przedwczesny zgon. „Zespół mielodysplastyczny z grupy pośrednio-wysokiego ryzyka jest chorobą śmiertelną z medianą czasu przeżycia 0,4-1,1 roku”.

* - [Redacted] przesłał stanowisko jedynie w formie elektronicznej.

Według AEK do głównych powikłań związanymi z chorobą MDS należą: infekcje, krwawienia, niewydolność narządów wskutek niedotlenienia w przypadku ciężkiej niedokrwistości oraz transformacja w AML.

Źródło: AW-1, AW-11, AW-14, AW-15, AW-15

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Azacytydyna jest dostępna w Polsce pod nazwą Vidaza® [patrz pkt. 2.3.] i finansowana przez NFZ w programie leczenia w ramach świadczenia terapeutycznego programu zdrowotnego: chemioterapia niestandardowa.

Inne substancje czynne finansowane przez NFZ w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów w MDS to: cytarabina, busulfan, cyklofosfamid, dakarbazyna, daunorubicyna, etopozyd, fludarabina, hydroksykarbamid, idarubicyna, merkaptopuryna, metotreksat, mitoksantron, talidomid. Dodatkowo w ramach niniejszego katalogu NFZ finansuje: kladrybinę i tioguaninę w opornej niedokrwistości z nadmiarem blastów (RAEB) oraz opornej niedokrwistości z nadmiarem blastów z transformacją (RAEB-t).

Źródło: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3913>

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Tab. 5. Wpływ leczenia azacytydyną u osób chorych na MDS wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
[REDAKTOWANE]	zapobiega przedwczesnemu zgonowi. „Azacytydyna nie jest w stanie wyleczyć żadnego rodzaju zespołu mielodysplastycznego”.
[REDAKTOWANE]	ratuje życie i prowadzi do poprawy stanu zdrowia oraz zapobiega przedwczesnemu zgonowi. „Rokowania u chorych na MDS w fazie transformacji białaczkowej jest zła. Różne kombinacje dotychczas stosowanych konwencjonalnych cytostatyków dają odpowiedzi na leczenie u 15-20% chorych. Stosowanie Vidazy pozwala ten odsetek zwiększyć dwukrotnie oraz znacząco wydłużyć czas całkowitego przeżycia chorych.”.
[REDAKTOWANE]	ratuje życie i prowadzi do pełnego wyzdrowienia oraz zapobiega przedwczesnemu zgonowi. „Zespoły mielodysplastyczne w zależności od stopnia ryzyka, prowadzą do śmierci w czasie od 6 miesięcy od rozpoznania (MDS wysokiego ryzyka) do 5,7 roku (MDS niskiego ryzyka). Zastosowanie azacytydyny jako jedynego dostępnego leku przedłużającego życie jest leczeniem ratującym życie i poprawiającym stan zdrowia pacjenta (w tym poprawa jakości życia, uniezależnienie od przetoczeń itp.)”.
[REDAKTOWANE]	zapobiega przedwczesnemu zgonowi. „Vidaza wydłuża czas przeżycia do 2 lat u 50% leczonych. Wydłużenie czasu przeżycia stwierdzono u chorych, którzy uzyskali remisję całkowitą, remisję częściową lub odpowiedź hematologiczną”.
[REDAKTOWANE]	ratuje życie i prowadzi do poprawy stanu zdrowia. „W prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że u chorych na zespół mielodysplastyczny z grupy pośrednio-wysokiego i wysokiego ryzyka, niekwalifikujących się do alogenicznej transplantacji szpikowej jako leczenia pierwszej linii stosowanie azacytydyny w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi (intensywna chemioterapia, małe dawki arabinozydu cytozyny, leczenie objawowe): 1. Wydłuża przeżycie z 15 do 24,5 miesiąca i zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia po 2 latach z 26,2% do 50,8% (p=0,0001) 2. Zmniejsza ryzyko transformacji do ostrej białaczki szpikowej 3. Zmniejsza zapotrzebowanie na przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych 4. Przyczynia się do poprawy jakości życia”.

* - [REDAKTOWANE] przesłał stanowisko jedynie w formie elektronicznej.

Wszyscy eksperci stwierdzili, że zastosowanie wnioskowanej technologii związane jest z priorytetem zdrowotnym – choroby nowotworowe.

Źródło: AW-12, AW-12, AW-14, AW-15, AW-15

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Zgodnie z treścią analiz dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny komparatorami dla azacytydyny w leczeniu pacjentów z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem MDS, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych są:

- najlepsze leczenie wspomagające (BSC) lub
- najlepsze leczenie wspomagające ze standardową chemioterapią (BSC+SDC) lub
- najlepsze leczenie wspomagające z niskimi dawkami cytarabiny (BSC+LDAC).

Według raportu z badania AZA-001 w ramach BSC stosowano: transfuzje, antybiotyki, czynniki pobudzające wzrost kolonii komórkowych (G-CSF i GM-CSF).

Zgodnie z informacjami otrzymanymi z NFZ w latach 2009-2010 w ramach leczenia wspomagającego stosowano: darbepoetynę alfa, erytropoetynę oraz produkty G-CSF, czyli filgrastym, lenograstym i pegfilgrastym.

Źródło: AW-1, AW-8, AW-38

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tab. 6. Liczebność populacji dotyczącej MDS wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	„W Polsce rocznie zachorowuje na wszystkie rodzaje zespołów mielodysplastycznych około 600 osób. Nie ma tu dokładnych statystyk, gdyż Krajowy Rejestr Nowotworów nie obejmuje tych rozpoznań. Jak wspomniano, jest to bardzo różnorodna grupa chorych i liczbę chorych, którzy będą się kwalifikować do leczenia azacytydyną można szacować na około 50-100 osób rocznie .”.
[REDACTED]	liczbę chorych w Polsce na RAEBt, AML/MDS i we wznowie szacuje się na 150-180 osób .
[REDACTED]	chorobowość MDS ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wynosi 1100 , a zapadalność – 700 osób.
[REDACTED]	„Wg Rejestru Polskiego Chorych na MDS w 2008 r zarejestrowano chorych na MDS należących do grupy pośredniego i wysokiego ryzyka w liczbie 285 osób(30% wszystkich MDS). Odzwierciedla to chorobowość na w/w rodzaje MDS. W rejestrze tym brak jest danych z części województw wschodniej i południowej oraz północno-zachodniej Polski. Wg własnych szacunków liczba chorych zaklasyfikowanych do grupy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka wyniosłaby około 450 osób (chorobowość). Około 10% spośród nich kwalifikowałoby się do allotransplantacji komórek krwiotwórczych, 20% do jak najlepszego leczenia wspomagającego, 20% do chemioterapii typowej dla ostrych białaczek lub do niskich dawek arabinozydu cytozyny, a 60% do leczenia azacytydyną(270 osób). Brak jest ostatecznych danych o zapadalności na MDS w Polsce. Polski Rejestr dysponuje danymi jedynie z pierwszego kwartału br. Liczba zgłoszonych w tym czasie przypadków wynosi 130, ale nie są to dane z obszaru całej Polski(co najwyżej połowy). Brak precyzyjnych danych o chorych ze zmianami cytogenetycznymi chromosomu 7, gdyż u blisko 65% chorych nie wykonano badań cytogenetycznych. Liczba chorych na ostrą białaczkę szpikową z odsetkiem blastów w szpiku 20-30% nie jest wg mojej wiedzy w Polsce oszacowana. Wg danych z Rejestru Ostrego Białaczki PALG możnaby podejrzewać tę postać białaczki u około 100 osób rocznie(jest to oszacowanie własne)(120 nowych zachorowań na obsz z cechami dysplazji/rok, lecz nie wszyscy chorzy spełniają kryteria obecności 20-30% blastów w szpiku). Dane z rejestru ostrych białaczek są zaniżone prawdopodobnie o 50%. Brak danych o chorobowości. Przewlekła białaczka mielomonocytoza z 10-29% blastów, bez cech choroby mieloproliferacyjnej. Brak danych epidemiologicznych w Polsce. Choroba występuje bardzo rzadko.”.
[REDACTED]	MDS „z grupy pośrednio-wysokiego i wysokiego ryzyka, niekwalifikujących się do alogenicznej transplantacji szpikowej jako leczenia pierwszej linii. Chorobowość ok. 150 , zapadalność ok. 75/rok . Z braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym”.

* - [REDACTED] przesłał stanowisko jedynie w formie elektronicznej.

W przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny AEK w Polsce zgodnie z niepublikowanymi danymi z rejestru MDS, cytowanymi przez eksperta medycznego dr Krzysztofa Mądrego, **chorzy o pośrednim-2** ryzyku stanowią 17%, a o **wysokim ryzyku** – 11%. Zakładając, że liczba nowych zachorowań wynosi 1800-2000 osób na rok, liczba chorych stanowiących te grupy ryzyka wyniosłaby **ponad 500**.

Źródło: AW-1, AW-12, AW-12, AW-14, AW-15, AW-15

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Vidaza[®]:

- substancja chemiczna: azacytydyna,
- biały liofilizowany proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań,
- zarejestrowana dawka: 75 mg/m² powierzchni ciała, 1 fiołka – 100 mg (każdy ml zawiesiny zawiera 25 mg azacytydyny),
- droga podania: podskórną,
- kod ATC: L01BC07 (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyn).

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 m.in. z zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączania 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 mogą prowadzić do ponownej ekspresji genów oraz przywrócenia komórkom nowotworowym zdolności do supresji nowotworu. Nie ustalono względnego znaczenia hipometylacji DNA w porównaniu z cytotoksycznością lub inną aktywnością azacytydyny dla wyników klinicznych.

Leczenie produktem Vidaza[®] powinien rozpoczynać i kontrolować lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu chemioterapii. Pacjentom należy podać **premedykację w postaci leków przeciwwymiotnych**.

Zalecana dawka początkowa preparatu Vidaza[®] to 75 mg/m² powierzchni ciała. Lek podawany jest jako wstrzyknięcie podskórne (w górną część ramienia, uda lub brzucha), codziennie przez 7 dni, po czym następuje 3 tygodniowy okres przerwy w leczeniu. Ten 4 tygodniowy okres stanowi jeden „cykl”. Leczenie kontynuowane jest przez co najmniej 6 cykli a następnie tak długo, dopóki przynosi korzyści pacjentowi. Przed każdym cyklem należy dokonać oceny wątroby, nerek i krwi. Jeśli liczba krwinek zbyt mocno się obniży albo u pacjenta rozpoczną się zaburzenia czynności nerek, następny cykl leczenia powinien zostać odłożony lub należy zastosować niższą dawkę leku. U pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby należy prowadzić ścisłą obserwację w kierunku wystąpienia działań niepożądanych.

Przeciwwskazania: stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zaawansowane nowotwory złośliwe wątroby, laktacja.

Źródło: AW-6

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W dniu 17 grudnia 2008 r. Komisja Europejska przyznała firmie Celgene Europe Ltd. pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Vidaza[®] do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej (nr pozwolenia EU/1/08/488/001).

W dniu 6 lutego 2002 r. COMP w EMA uznał preparat Vidaza[®] za „lek sierocy” (lek stosowany w chorobach rzadkich) w odniesieniu do MDS, a w dniu 29 listopada 2007 r. w odniesieniu do AML. W okresie, kiedy preparat Vidaza[®] oznaczano jako lek sierocy, CMML kwalifikowano jako rodzaj MDS. Lek jest dostępny wyłącznie na receptę (kategoria Rp – zastrzeżona).

W 2004 r. FDA uznało produkt leczniczy Vidaza[®] za pierwsze efektywne leczenie MDS. W 2007 r. zatwierdziło dożylną drogę podawania niniejszego leku. Ponadto przyznało firmie status szybkiej aprobaty dla doustnej postaci tego produktu, która jest przedmiotem początkowej fazy badań klinicznych. W 2008 r. FDA uznała produkt Vidaza[®] we wskazaniu MDS (w tym RAEB-t) i CMML za „lek sierocy”.

W 2005 r. FDA zatwierdziło produkt leczniczy Revlimid (lenalidomid) w leczeniu pacjentów z podtypem MDS, czyli z nieprawidłowościami cytogenetycznymi pod postacią delecji 5q. W 2006 r. FDA zarejestrowało do stosowania produkt leczniczy Dacogen (decytabina) – zastrzyki w leczeniu MDS. Otrzymał on status leku sierocego.

Oprócz przedmiotowej azacytydyny COMP w EMA nadał status leku sierociego w MSD następującym technologiom: trójtlenkowi arsenu (w 2001 r.), decytabinie (w 2003 r.), 3-(4'Aminoisoindoline-1'-one)-1-piperidine-2,6-dione (w 2004 r.), sapacytabinie (2008 r.), allogenicznym komórkom macierzystym z krwi pępowinowej namnożonym poza organizmem (ang. allogeneic ex vivo expanded umbilical cord blood cells, w 2009 r.), lintuzumabowi (2009 r.).

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000978/WC500050240.pdf, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fforphan_search.jsp&murl=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b&searchkwByEnter=true&alreadyLoaded=true&status=Positive&status=Negative&keyword=vidaza&searchType=Medicine, <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2004/ucm108300.htm>, <http://www.searchmedica.com/resource.html?url=http%3A%2F%2Fwww.cancernetwork.com%2Fdisplay%2Farticle%2F10165%2F59763&q=vidaza&c=pc&ss=defLink&p=Convera&ds=0&srId=4>, <http://www.mds-foundation.org/pdf/vidaza807.pdf>, http://google2.fda.gov/search?q=cache:y66r8damwxYJ:www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OC/OfficeofScienceandHealthCoordination/OfficeofOrphanProductDevelopment/UCM215812.xls+vidaza&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_dtd&ie=UTF-8&access=p&oe=UTF, <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2005/ucm108546.htm>, <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108647.htm>, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fforphan_search.jsp&murl=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b&searchkwByEnter=false&alreadyLoaded=true&status=Positive&status=Negative&keyword=myelodysplastic+syndrome&keywordSearch=Submit&searchType=Disease

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

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

- zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z IPSS,
- przewlekłą białaczką mielomonocytową z 10-29% blastów szpiku bez choroby mieloproliferacyjnej,
- ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją zgodnie z klasyfikacją WHO.

Źródło: AW-6





2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Zespoły mielodysplastyczne.

Źródło: AW-7

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tab. 7. Wskazania, w których stosowanie azacytydyny jest akceptowane klinicznie wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
	„MDS typu RAEB, AML na podłożu MDS, nawrót AML po alogenicznej transplantacji.”
	„zespoły mielodysplastyczne (MDS) ryzyka pośredniego-2 i wysokiego”.
	„uzasadnione klinicznie jest zastosowanie azacytydyny do leczenia chorych na zespoły mielodysplastyczne grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego wg IPSS (lub RAEB wg klasyfikacji FAB lub WHO); u chorych na MDS ze zmianami cytogenetycznymi chromosomu 7, niezależnie od IPSS i klasyfikacji FAB lub WHO (będą oni często należeli do grupy pośredniego 2 lub wysokiego ryzyka); chorzy na ostre białaczki szpikowe z odsetkiem blastów 20-30% w szpiku kostnym).”
	„zespół mielodysplastyczny z grupy pośrednio-wysokiego i wysokiego ryzyka, niekwalifikujących się do alogenicznej transplantacji szpikowej jako leczenia pierwszej linii.”

Źródło: AW-12, AW-14, AW-15, AW-15

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Produkt leczniczy Vidaza® (azacytydyna) jest obecnie finansowany wyłącznie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego: **chemioterapia niestandardowa**.

Pismem z dnia 19.04.2010 r., znak: MZ-PLE-460-8365-246/GB10 MZ zlecił wydanie rekomendacji Prezesa AOTM dla niniejszego produktu we wskazaniach: leczenie MDS oraz leczenie AML, w terminach odpowiednio do 31 grudnia 2010 r. i 31 stycznia 2011 r.

W związku z faktem, iż podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki analizy ekonomicznej wspólnie dla MDS i AML, a wartości współczynników ICER i ICUR nie oszacowano oddzielnie dla zastosowania Vidazy® w leczeniu pacjentów z MDS i AML, pismem z dnia 16.11.2010 r. AOTM wystąpiła do MZ z prośbą o przedłużenie terminu przygotowania rekomendacji dla przedmiotowego produktu leczniczego do czasu otrzymania od podmiotu odpowiedzialnego odrębnych analiz ekonomicznych dla MDS i AML. W odpowiedzi z dnia 22.11.2010 r. MZ poprosił AOTM o wystąpienie do podmiotu odpowiedzialnego z prośbą o zajęcie stanowiska odnośnie możliwości przygotowania odrębnych analiz ekonomicznych dla przedmiotowych wskazań. Poinformował również, iż w przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny zdecyduje się przygotować odrębne analizy ekonomiczne do dnia 28.02.2011 r., rekomendacje Prezesa AOTM powinny zostać wydane do 30.04.2011 r. Natomiast „w przypadku gdy podmiot potwierdzi, iż właściwa jest wspólna analiza ekonomiczna” rekomendacje należy wydać na podstawie dostępnych dokumentów w terminie do 31.03.2011 r. W dniu 30.11.10 r. AOTM poinformowała podmiot odpowiedzialny o stanowisku MZ i poprosiła o przygotowanie odrębnych analiz ekonomicznych dla MDS i AML w ww. terminie. Pismem z dnia 28.12.2010 r. podmiot odpowiedzialny poinformował, iż dostarczy analizę farmakoeconomiczną dla wskazania MDS opartą o dane pochodzące od pacjentów wyłącznie z rozpoznaniem MDS (w nowej klasyfikacji) i biorących udział w badaniu AZA-001. Natomiast w przypadku AML poproszono o ocenę na podstawie przedstawionej już AOTM dokumentacji uzasadniając, że w badaniu AZA-001 liczebność grupy z AML jest dość niska, co może zaburzać analizę statystyczną dla celów farmakoeconomicznych. Podkreślono także, iż nieuwzględnienie tego wskazania w obrębie świadczeń gwarantowanych przez płatnika z dużym prawdopodobieństwem byłoby ze szkodą dla pacjentów, co podkreślają polscy eksperci.

Źródło: AW-7, AW-10

2.3.2. Komparatory

W kolejnych punktach przedstawiono informacje z otrzymanych od ekspertów klinicznych opinii dotyczących zasadności finansowania produktu leczniczego Vidaza® w leczeniu MDS.

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tab. 8. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w MDS wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
[REDAKTOWANE]	„U tych chorych obecnie stosuje się leczenie objawowe, a także leczenie małymi dawkami arabinozydu cytozyny, hydroksykarbamid, 6-merkaptopurynę i tioguaninę.”
[REDAKTOWANE]	„tradycyjne metody chemioterapii, przede wszystkim małe dawki cytarabiny”.
[REDAKTOWANE]	przeszczep komórek macierzystych (HSCT), przetoczenia preparatów krwi, preparaty erytropoetyny/darbepoetyny, czynniki stymulujące granulopoezę (G-CSF), terapie cytoredukcyjne o wysokiej intensywności (m.in. cytarabina, fludarabina), lenalidomid (dotyczy zespołów MDS z delecją 5q; jedynie w ramach chemioterapii niestandardowej), azacytydyna (jedynie w ramach chemioterapii niestandardowej).
[REDAKTOWANE]	„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 per os” oraz „przeczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych. U chorych na MDS należących do grupy niskiego ryzyka teoretycznie (brak środków lub jednoznacznych ustaleń w NFZ)-czynniki stymulujące erytropoezę+/- czynniki stymulujące

	granulopoezę, lenalidomid, talidomid, chelatory żelaza przewlekle (u chorych z przeładowaniem żelazem po przetoczeniach KKCz), bardzo rzadko z powodu określonych wskazań leczenie immunoablacyjne (surowica antytymocytarna + cyklosporyna A).”.
	„U chorych na zespół mielodysplastyczny, zależnie od wieku, stanu klinicznego i obecności schorzeń współistniejących, obecności istotnych klinicznie cytopenii oraz szacowane w oparciu o Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPSS) ryzyko stosuje się obecnie: 1. Intensywną chemioterapię (zwykle daunorubicyna + arabinozy cytozyny) +/- alogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych 2. Alogeniczną transplantację komórek krwiotwórczych jako leczenie pierwszo liniowe 3. Lenalidomid 4. Erytropoetynę +/- G-CSF (filgrastym, lenograsym) 5. Leczenie immunosupresyjne (cyklosporyna, globulina antytymocytarna) 6. Małe dawki arabinozydu cytozyny 7. Leczenie objawowe (przetoczenia składników krwi, antybiotyki) bez chemioterapii”.

* - ██████████ przesłał stanowisko jedynie w formie elektronicznej.

Źródło: AW-11, AW-12, AW-12, AW-14, AW-15

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Tab. 9. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić azacytydynę wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
██████████	„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.”.
██████████	„tradycyjne metody chemioterapii, przede wszystkim małe dawki cytarabiny”.
██████████	„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 innych stosowanych metod terapeutycznych.”.
██████████	„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.”.
██████████	„intensywna chemioterapia wzorowana na protokołach dla ostrej białaczki szpikowej (zwykle daunorubicyna + arabinozyd cytozyny), małe dawki arabinozydu cytozyny, leczenie objawowe (przetoczenia składników krwi, antybiotyki) bez chemioterapii”.

* - ██████████ przesłał stanowisko jedynie w formie elektronicznej.

Źródło: AW-11, AW-12, AW-12, AW-14, AW-15

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tab. 10. Najtańsza interwencja stosowana w MDS w Polsce wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
██████████	„Samo leczenie objawowe, ale w większości przypadków ze względu na szybką progresję choroby konieczne jest włączenie leczenia cytoredukcyjnego.”.
██████████	„małe dawki cytarabiny np. (2x20 mg) przez 10-14 dni”.
██████████	„leczenie cytarabiną, choć trudno oszacować rzeczywisty i całkowity koszt takiego leczenia w związku z faktem, że pacjent równolegle traktowany jest zwykle leczeniem wspomagającym w postaci przetoczeń czy podawania czynników stymulujących granulopoezę czy erytropoetyny.

	Biorąc pod uwagę istotne różnice w skuteczności, trudno traktować podane wyżej leczenie jako porównywalne z leczeniem azacytydyną.”.
	„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.”.
	„leczenie objawowe”.

* - ██████████ przesłał stanowisko jedynie w formie elektronicznej.

Źródło: AW-11, AW-12, AW-12, AW-14, AW-15

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tab. 11. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w MDS w Polsce wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
██████████	„Spośród wcześniej wymienionych metod za najbardziej skuteczną uchodzi stosowanie małych dawek arabinozydu cytozyny.”.
██████████	„odsetek wszystkich remisji nie przekracza 20% przy stosowaniu cytarabiny”.
██████████	„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 znaczenia pozostaje dodatkowo fakt, że zastosowanie wysokodawkowej chemioterapii w tej grupie pacjentów wiąże się z wyższym ryzykiem powikłań i śmiertelności.”.
██████████	„allograftacja komórek krwiotwórczych, do której kwalifikuje się około 10% chorych(chorzy starsi, z towarzyszącymi chorobami ogólnoustrojowymi, brak dawców).”.
██████████	„alogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych”.

* - ██████████ przesłał stanowisko jedynie w formie elektronicznej.

Źródło: AW-11, AW-12, AW-12, AW-14, AW-15

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tab. 12. Interwencja rekomendowana w wytycznych klinicznych w MDS w Polsce wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
██████████	„W wytycznych postępowania nie ma wyraźnego określenia co należy zastosować, a jedynie jakie technologie mogą być zastosowane, wśród nich azacytydyna”.
██████████	cytarabina
██████████	„allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych. Jednak, ze względu na wysoką medianę wieku zachorowania, najwyżej 10-15% chorych kwalifikuje się do ww. leczenia.”.
██████████	„chemioterapia typowa dla ostrych białaczek, niskie dawki arabinozydu cytozyny(gorsze wyniki leczenia).”.
██████████	„U chorych na zespół mielodysplastyczny z grupy pośrednio-wysokiego i wysokiego ryzyka, niekwalifikujących się do alogenicznej transplantacji szpikowej jako leczenia pierwszej linii

	rekomentowane jest stosowanie inhibitorów metylotransferazy DNA (azacytydyna, decytabina)”. (Źródło: Warzocha K. <i>Praktyczne zalecenia leczenia zespołów mielodysplastycznych ze szczególnym uwzględnieniem lenalidomidu w przypadku obecności del (5q)</i> . <i>Hematologia</i> 2010;1:71-80.).
--	---

* - ██████████ przesłał stanowisko jedynie w formie elektronicznej.

Źródło: AW-11, AW-12, AW-12, AW-14, AW-15

2.3.2.6. *Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną*

AOTM nie prowadziła ocen produktów leczniczych mających zastosowanie w MDS.

3. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tab. 13. Odnalezione rekomendacje kliniczne i finansowe dotyczące stosowania azacytydyny w MDS.

Kraj	Organizacja	Rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Uwagi
Rekomendacje kliniczne				
Polska	PTHiT	2010	pozytywna	
	PUO	2009	pozytywna	
Stany Zjednoczone	NCCN	2010, 2011	pozytywna	
Kanada	HC	2010	pozytywna	
	CCEBC-MDS			
Europa	ESMO	2010	pozytywna	
Wielka Brytania	MCCN	2010		opcja z wyboru do rozważenia
Francja	Prescrire	2010	pozytywna	kontynuowanie oceny ryzyko/korzyść
Hiszpania	CAMUH	2010	pozytywna	
	CATFAC	2010	pozytywna	
Niemcy	MDS SG	2010	pozytywna	
Holandia	CVZ	2009	pozytywna	
Rekomendacje finansowe				
Kanada	MHLTC	2010	pozytywna	w ramach Cancer Care Ontario's New Drug Funding Program
Nowa Zelandia	PTAC	2010	pozytywna	
	CaTSoP	2009	pozytywna	
Szkocja	SMC	2010	negatywna	niewystarczające dane dot. analizy ekonomicznej i uzasadnienia względem koszt-korzyść zdrowotna
Australia	PBAC	2009	pozytywna	na liście leków specjalistycznych
Francja	HAS	2009	pozytywna	w szpitalnictwie i usługach publicznych

3.1. Rekomendacje kliniczne

Polska, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), 2010

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 krwinek płytkowych, antybiotykoterapię+/- G-CSF, chelatory żelaza.

Źródło: AW-16

Polska Unia Onkologii (PUO), 2009

W zależności od sytuacji wyjściowej pacjenta, doświadczenia i możliwości ośrodka oraz indywidualnej reakcji chorego na podjętą próbę leczniczą stosuje się m.in. leki indukujące różnicowanie komórek, w tym azacytydynę.

Źródło: AW-17

Stany Zjednoczone, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2011, 2010

NCCN rekomenduje azacytydynę do leczenia pacjentów z MDS m.in. z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem wg IPSS, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Terapię azacytydyną/decytabiną lub uczestnictwo w badaniu klinicznym to opcje zalecane pacjentom z wysokim ryzykiem MDS, którzy mieli nawrót choroby po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Źródło: AW-18

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: AW-19

Kanada, 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: AW-20

Europa, European Society of Medical Oncology (ESMO), 2010

Pacjenci z MDS mogą być kandydatami do leczenia inhibitorami metylotransferaz DNA, np. azacytydyną, lub decytabiną.

Źródło: AW-21.

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: AW-22

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: AW-23

Hiszpania, Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH), 2010

Zgodnie z CAMUH rekomendowana azacytydyna to przełom w leczeniu MDS w porównaniu z innymi dostępnymi możliwościami leczenia.

Leczenie azacytydyną można rozpocząć u:

- dorosłych pacjentów z:
 - MDS z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem wg skali IPSS,
 - CMML z 10-29% blastów w szpiku kostnym w przypadku braku choroby mieloproliferacyjnej (leukocyty $<13 \times 10^9$),
 - AML z 20-39% blastów z wieloma dysplazjami wg WHO;
- pacjentów, którzy nie są kandydatami do przeszczepienia krwiotwórczych komórek progenitorowych (HPT);
- pacjentów z ECOG 0-2.

Leczenia azacytydyną nie powinno rozpoczynać się m.in.: u pacjentów z innymi poważnymi chorobami, u których istnieje ryzyko zagrożenia życia, a mało prawdopodobne jest, aby podanie azacytydyny zmieniło rokowanie; w czasie ciąży lub laktacji; u kobiet w wieku rozrodczym i mężczyzn, którzy powinni stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne.

Przerwanie leczenia azacytydyną należy rozważyć, gdy wystąpi: całkowity brak odpowiedzi po 4 cyklach wg kryteriów IWG, progresja lub nawrót MDS, postęp w kierunku AML, powikłania choroby i poważne zagrożenie życia pacjentów związane z azacytydyną oraz nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych.

Monitoring obejmuje: morfologię krwi, co najmniej raz przed każdym cyklem (dostosowywanie dawek na podstawie liczby leukocytów i płytek krwi); pobranie szpiku kostnego po cyklu 4 i następnie co 4 cykle; hepatotoksyczność azacytydyny jest możliwa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby występującymi przed rozpoczęciem leczenia. W tej grupie pacjentów zaleca się ściśle monitorowanie funkcji wątroby. Azacytydyna i jej metabolity są wydalane przez nerki istnieje, więc ryzyko wyższej toksyczności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (szczególna ostrożność u osób starszych). Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym nowym cyklem zaleca się badania czynności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny w surowicy).

Źródło: AW-24

Hiszpania, Consell Assessor de Tractaments Farmacologics d'Alta Complexitat (CATFAC), 2010

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.

Źródło: AW-25

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: AW-26

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: AW-27.

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Kanada, Ministry of Health and Long-Term Care, 2010

Azacytydyna jest finansowana w leczeniu MDS w ramach Cancer Care Ontario's New Drug Funding Program¹.

Źródło: AW-28

Nowa Zelandia, The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), 2010

Komisja rekomenduje finansowanie azacytydyny 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.

Źródło: AW-29

Nowa Zelandia, Cancer Treatments Subcommittee of The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (CaTSoP), 2009

Azacytydyna jest obecnie finansowana w wykazie Cancer Exceptional Circumstances (EC) dla małej populacji pacjentów z MDS lub AML uzależnionych od transfuzji. Stwierdzono, że azacytydyna jest teraz standardem leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem MDS.

Źródło: AW-30

Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC), 2010

Azacytydyna nie jest rekomendowana w ramach NHS Scotland do stosowania w zarejestrowanych wskazaniach, w tym w leczeniu dorosłych pacjentów z MDS z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Terapia azacytydyną powoduje znaczące przedłużenie całkowitego przeżycia w porównaniu do konwencjonalnych schematów postępowania u wcześniej nieleczonych pacjentów z MDS z wysokim ryzykiem. Jednak producent nie przedstawił analizy

¹ 1 z 4 publicznie finansowanych programów lekowych (nowe, często drogie leki), znajdujący się w Ontario Public Drug Program, który jest zarządzany przez Cancer Care Ontario (CCO).

ekonomicznej i uzasadnienia dla kosztów leczenia w powiązaniu do korzyści zdrowotnych, które byłyby wystarczające do uzyskania akceptacji przez SMC.

Źródło: AW-31

Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2009

PBAC zarekomendował wprowadzenie na listę azacytydyny 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 azacytydyny. W tym 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: AW-32

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: AW-33

Dodatkowe informacje

W 2007 r. w National Horizon Scanning Centre w University of Birmingham (Wielka Brytania) i w 2009 r. w Ludwig Boltzmann Institute for HTA (Austria) wykonano raporty dotyczące azacytydyny (Vidaza®) w leczeniu MDS w ramach horizon scanning. Ponadto w 2003 r. w National Horizon Scanning Centre wykonano przegląd dotyczący azacytydyny i decytabiny w MDS.

Źródło: <http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2007/september/Azacitidine.pdf>, <http://eprints.hta.lbg.ac.at/852/>, http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2003/Azacitidine_and_Decitabine.pdf

Obecnie trwają prace nad oceną azacytydyny w MDS przez **Finish Office for Health Technology Assessment (FinOHTA)**.

Źródło: <http://finohta.stakes.fi/EN/research/projects/index.htm>

Zgodnie z **projektem rekomendacji** (ang. final appraisal determination) **National Institute for Clinical Excellence (NICE) azacytydyna jest rekomendowana** jako opcja terapeutyczna u dorosłych pacjentów, z MDS z pośrednim-2 i wyższym ryzykiem według skali IPSS, CMML z 10-29% blastów bez zaburzeń mieloproliferacyjnych lub AML z 20-30% blastami z wieloliniową dysplazją wg klasyfikacji WHO, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, jeżeli producent dostarczy azacytydynę z uzgodnionym rabatem w celu poprawy dostępu pacjenta do systemu.

Źródło: AW-34

W poprzednim projekcie rekomendacji NICE azacytydyna **nie była rekomendowana** jako opcja terapeutyczna u pacjentów, z MDS z pośrednim-2 lub wyższym ryzykiem według skali IPSS, CMML z 10-29% blastów bez zaburzeń mieloproliferacyjnych lub AML z 20-30% blastami z wieloliniową dysplazją wg klasyfikacji WHO, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Podmiot odpowiedzialny **zgłosił zarzuty do projektu NICE nierekomendującego azacytydynę**.

Źródło: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave18/19>.

4. Finansowanie ze środków publicznych

4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Azacytydyna jest obecnie finansowana w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego: chemioterapia niestandardowa.

Tab. 14. Dane NFZ – liczba złożonych wniosków i zgód na chemioterapię niestandardową z zastosowaniem azacytydyny (Vidaza®) oraz koszt jej finansowania w latach 2009 – 2010.

T							

Źródło: AW-8

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

Produkt leczniczy Vidaza® znajduje się w wykazie leków refundowanych w Kanadzie i we Francji (także w szpitalnictwie). Jest finansowany w Australii w ramach programu dotyczącego leków wysokospecjalistycznych obejmującego publiczne i prywatne szpitale oraz w Szwajcarii.

Źródło: AW-1, http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/vidza.pdf, http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI, <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/6100C-6138C-9597D-9598E>, <http://www.kompodium.ch/PricePackages.aspx?lang=fr>

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Analiza kliniczna

5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Tab. 15. Przedstawienie metodyki z AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Łączna liczba pacjentów w badaniach	Liczba i charakterystyka włączonych badań	Uwagi
Szczerbińska A et al. 2010 (Instytut Arcana)	<p>1) porównanie efektywności klinicznej (skuteczności i bezpieczeństwa) azacytydyny ze standardowymi schematami leczenia u pacjentów z MDS, z grupy pośredniego-2 oraz wysokiego ryzyka według IPSS, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych;</p> <p>2) porównanie efektywności klinicznej (skuteczności i bezpieczeństwa) azacytydyny z najlepszym leczeniem wspomagającym u pacjentów z MDS.</p>	02-05.07.2010 r.	<p>populacja: pacjenci dorośli z MDS (RAEB-1 i RAEB-2 wg klasyfikacji WHO) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku według skali IPSS oraz z AML, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych;</p> <p>interwencja: azacytydyna (AZA C) (Vidaza®) dawka: 75 mg/m²/dzień podawana s.c. przez 7 dni, co 28 dni;</p> <p>komparatory: leczenie standardowe (CCR) (obejmujące najlepsze leczenie wspomagające, standardową chemioterapię i niskie dawki cytarabiny) oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC);</p> <p>punkty końcowe: całkowity czas przeżycia, czas do wystąpienia transformacji w AML oraz transformacji w AML lub zgonu, całkowita oraz częściowa odpowiedź na leczenie, nawrót choroby po całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, transfuzje krwinek czerwonych oraz płytek krwi, stabilna postać choroby, progresja choroby, poprawa hematologiczna, jakość życia, zgony, rezygnacje z leczenia, poważne działania niepożądane, hematologiczne działania niepożądane;</p> <p>rodzaj badań: RCT (tylko pełne teksty lub protokoły badań);</p> <p>liczba pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych > 50;</p> <p>język publikacji: angielski, polski, niemiecki, francuski.</p>	<p>1) <u>Badanie AZA-001</u> AZA C vs CCR N-358</p> <p>AZA C: N-179 CCR: N-179</p> <p>2) <u>Badanie CALGB 9221</u> AZA C vs BSC N-199</p> <p>AZA C: N-99 BSC: N-92</p>	<p>1 badanie RCT AZA C vs CCR</p> <p>1 badanie RCT AZA C vs BSC</p>	dla porównania AZA C vs BSC wykorzystano 2 publikacje: Silverman 2002, Kornblith 2002 (skuteczność) i dodatkowo 1 publikację Silverman 2006 (bezpieczeństwo) dotyczące tego samego RCT

RAEB-1 – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów-1, RAEB-2 – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów-2, IPSS – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny.

Do analizy klinicznej podmiotu odpowiedzialnego (patrz tab. 15) włączono jedno pierwotne, międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne typu open-label – AZA-001 (Fenaux 2009), którego celem była ocena skuteczności azacytydyny pod względem całkowitego przeżycia w porównaniu z trzema najpowszechniej stosowanymi sposobami leczenia MDS z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem wg IPSS.

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

Definicje punktów końcowych:

Całkowite przeżycie (ang. Overall survival - OS) – czas od randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek powodu. Żyjący pacjenci, którzy pozostali przy życiu byli cenzurowani² w czasie ostatniej obserwacji (wg Fenaux 2009).

Czas do transformacji AML (ang. Time to transformation to AML) – czas od randomizacji do rozwoju $\geq 30\%$ blastów w szpiku kostnym. Pacjenci wolni od transformacji AML byli cenzurowani w czasie ostatniego badania szpiku kostnego (wg Fenaux 2009).

Odpowiedź hematologiczna (ang. Haematological response - HR) – oceniana w oparciu o kryteria IWG (International Working Group):

- **odpowiedź na leczenie ogółem** (ang. any remission), czyli **CP+PR oraz CP+PR+SD**;
- **całkowita odpowiedź** (ang. complete remission - CP) – w kolejnych biopsjach aspiracyjnych szpiku: $< 5\%$ blastów, prawidłowo dojrzewające komórki wszystkich linii krwiotwórczych bez cech dysplazji; parametry krwi obwodowej utrzymujące się > 2 miesiące: Hb > 11 g/dl (bez przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych), neutrofile $> 1500/\mu\text{l}$ (bez stosowania G-CSF lub GM-CSF), płytki krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (bez przetoczeń koncentratu krwinek płytkowych, bez blastów, bez cech dysplazji);
- **częściowa odpowiedź** (ang. partial remission - PR) – utrzymująca się > 2 miesiące: spełnione kryteria CR, z wyjątkiem liczby blastów w szpiku – zmniejszenie o $> 50\%$;
- **stabilna postać choroby** (ang. stable disease - SD) – niespełnione kryteria PR, lecz bez progresji choroby przez > 2 miesiące (wg AEK).

Poprawa stanu zdrowia (ang. improved - IM) – co najmniej 50% zwiększenie ilości 1 lub 2 rodzajów elementów morfotycznych krwi obwodowej (RBC, WBC, płytki); ilość transfuzji w stosunku do wartości początkowej nie większa niż 50% (wg AEK).

Poprawa hematologiczna (ang. Haematological improvement - HI) – obejmująca ogólną poprawę (any improvement), dużą poprawę w linii erytrocytarnej – linia komórek RBC (ang. major erythroid improvement), dużą poprawę w linii płytkowej – linia komórek PLT (ang. major platelet improvement), dużą poprawę w linii leukocytowej – linia komórek WBC (ang. major neutrophil improvement). Mogła obejmować całkowitą i częściową odpowiedź. Oceniona w oparciu o kryteria IWG, a następnie potwierdzana przez Niezależny Komitet Rewizyjny (IRCAA) (wg AEK).

Hematologiczne działania niepożądane – oceniono wg skali NCI-CTC. Powyższa skala zawiera 4 stopnie opisujące toksyczność działań niepożądanych: stopień 1 (łagodny), stopień 2 (umiarkowany), stopień 3 (poważny), stopień 4 (zagrożający życiu) (wg AEK).

Czas do wystąpienia wstępnej odpowiedzi i najlepszej odpowiedzi – czas od randomizacji do osiągnięcia przez pacjentów kryteriów uzyskania omawianego punktu końcowego. Dodatkowo oceniono czas trwania odpowiedzi, jednak tylko u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź CR, PR oraz HI, był mierzony jako czas od wstępnej odpowiedzi do nawrotu (wg Silverman 2002).

Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia – czas od randomizacji do czasu wystąpienia nawrotu (dla pacjentów z odpowiedzią) lub niepowodzenia terapii (dla pacjentów bez odpowiedzi) (wg Silverman 2002).

Odpowiedź trójliniowa (ang. Trilineage response) – zwiększenie o $> 50\%$ początkowej ilości wszystkich 3 rodzajów elementów morfotycznych krwi obwodowej oraz eliminacja potrzeby transfuzji krwi (wg Silverman 2002).

² O cenzurowaniu pacjentów mówi się, gdy nie są dostępne informacje na temat czasu do wystąpienia zdarzenia z powodu utraty pacjentów w okresie obserwacji lub braku wystąpienia wyniku dotyczącego zdarzenia przed końcem badania. Jest to typ danych obserwacji uciętych.

Odpowiedź jednoliniowa lub dwuliniowa (ang. Monolineage/Bilineage respons) – zwiększenie o > 50% początkowej ilości 1 lub 2 rodzajów elementów morfotycznych krwi obwodowej (wg Silverman 2002).

Jakość życia – oceniona przed randomizacją, w 50., 106. i 182. dniu podczas rozmów telefonicznych przez 1 lub 2 przeszkolone pielęgniarki. Obejmowała mierzenie 4 wymiarów: objawów fizycznych i funkcjonowania emocjonalnego i społecznego, stanu psychologicznego. Kwestionariusz składał się z dwóch zwalidowanych skal EORTC (obejmuje 30 zagadnień m.in. sprawność fizyczna, zmęczenie, złe samopoczucie, funkcjonowanie w sferze społecznej i emocjonalnej) oraz MHI (obejmującej 38 zagadnień w obrębie 5 podskali: niepokój, depresja, emocje pozytywne, więzi emocjonalne oraz utrata kontroli nad zachowaniem i emocjami) (wg Kornblith 2002).

Źródło: AW-1, AW-35, AW-36, AW-37

Tab. 16. Charakterystyka publikacji włączonych do AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny [Źródło: AW-1, AW-35, AW-36, AW-37].

Badanie	Metodyka	Okres leczenia i obserwacji	Liczba i charakterystyka populacji		Interwencja	Oceniene punkty końcowe
AZA-001 (Fenaux 2009)	Międzynarodowe (15 krajów), wieloośrodkowe (79 ośrodków) RCT (faza III) typu open-label. Podtyp IIA. Jakość badania wg Jadad: 3/5. Sponsor: Celgene Corporation.	Planowany czas trwania leczenia i obserwacji ≥ 12 miesięcy. Mediana czasu trwania obserwacji = 21,1 miesięcy.	ITT-358 AZA C-179 vs CCR-179 (RAEB, RAEB-t wg FAB, CMML z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem wg IPSS).		AZA C s.c. w dawce 75mg/m ² /dobę przez 7 dni, co 28 dni, ≥ 6 cykli vs CCR: • BSC (m.in.: transfuzje produktów krwi i antybiotyki z G-CSF w infekcjach neutropenicznych); • LDAC s.c. w dawce 20mg/m ² /dobę przez 14 dni, co 28 dni, ≥ 4 cykle; • SDC: indukcja cytarabiną 100-200mg/m ² /dobę i.v. przez 7 dni i 3 dni i.v. daunorubicyna (45-60mg/m ² /dobę), idarubicyna (9-12mg/m ² /dobę) lub mitoksantron (8-12mg/m ² /dobę), pacjenci z CR lub PR po indukcji otrzymywali 1 lub 2 konsolidacje z zredukowanych dawek leków cytotoksycznych. W razie potrzeby wszyscy pacjenci mogli otrzymywać BSC. <u>Nie pozwalano na zmianę schematu leczenia w czasie badania.</u>	Skuteczność kliniczna: • całkowity czas przeżycia, w tym wskaźnik 2-letni, • czas do transformacji w AML, • całkowita odpowiedź na leczenie (CR), • częściowa odpowiedź na leczenie (PR), • stabilna postać choroby (SD), • odpowiedź na leczenie ogółem, w tym CR+PR oraz CR+PR+SD ³ , • poprawa hematologiczna (ogółem, w linii erytrocytarnej, w linii płytkowej, w linii leukocytowej). Profil bezpieczeństwa: • zgony ogółem, • zgony podczas 3 pierwszych miesięcy leczenia, • rezygnacja z leczenia ogółem, • rezygnacja z leczenia z powodu hematologicznych działań niepożądanych, • hematologiczne działania niepożądane w stopniu 3 i 4 wg skali NCI-CTC, • zwiększenie stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4, • liczba wystąpień AML ³ .
			Kryteria włączenia: • wiek ≥ 18 lat; • pacjenci z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem (wg IPSS), RAEB, RAEB-t lub CMML z $\geq 10\%$ ⁴ blastów w szpiku i WBC $< 13000 \times 10^6/l$ (wg FAB); • oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące; • klasyfikacja stanu ogólnego pacjenta w przedziale 0-2 (ECOG); • pisemna zgoda na udział w badaniu.	Kryteria wyłączenia: • MDS wyindukowany leczeniem; • wcześniej leczeni azacytydyną; • planowany allogeniczny przeszczep komórek macierzystych.		

³ Punkty końcowe analizowane w AEK, nieanalizowane w publikacji Fenaux 2009, dane zaczerpnięto bezpośrednio z raportu badania klinicznego AZA-001.⁴ Informacja z publikacji Fenaux 2009; w AEK podano, że włączano pacjentów z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem (wg IPSS), RAEB, RAEB-t lub CMML z $< 10\%$ blastów w szpiku.

<p>CALGB 9221 (Silverman 2002 i Kornblith 2002)</p>	<p>Wieloośrodkowe (56 ośrodków), RCT (faza III) typu open-label. Podtyp IIA. Jakość badania wg Jadad: 2/5. Badanie grantowe - the T.J. Martell Foundation for Leukemia, Cancer, and AIDS Research, Abdullah Shanfari Memorial Fund, Food and Drug Administration (grant nr FD-R-001114) oraz National Cancer Institute to the Cancer and Leukemia Group B (Cooperative Group grant nr CA 31946 i CA 33601)</p>	<p>Czas trwania leczenia 4 miesiące.</p> <p>Okres obserwacji wg danych z wykresu prawdopodobnie 54 miesiące.</p>	<p>ITT-199 AZA C-99 BSC-92 (RA, RARS, RAEB, RAEB-t lub CMML wg FAB)</p>		<p>AZA C + BSC s.c. w dawce 75mg/m²/dobę przez 7 dni, co 28 dni, 4 cykle vs BSC transfuzje i antybiotyki <u>Pacjenci z grupy leczenia BSC po 4 miesiącach mogli przejść do grupy AZA C (cross-over).</u></p>	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowity czas przeżycia, • całkowita odpowiedź na leczenie (CR), • częściowa odpowiedź na leczenie (PR), • poprawa stanu zdrowia (IM), • odpowiedź na leczenie ogółem (CR, +PR+IM), • czas do wystąpienia wstępnej odpowiedzi i najlepszej odpowiedzi, • czas trwania odpowiedzi, • czas do wystąpienia niepowodzenia terapii, • czas do transformacji w AML lub zgonu, • transformacja w AML, • odpowiedź trójliniowa, • odpowiedź jedno- oraz dwuliniowa, • ocena jakości życia wg EORT QLQ-C30 oraz skali MHI. <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • toksyczność związana z leczeniem.
			<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek > 15⁵ lat; • spełnienie kryteriów FAB dla MDS; • oczekiwana długość życia ≥ 2 miesiące; • stan sprawności ≤ 2 (wg skali NCI-CTC, 0-4); • stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5x$ górnej granicy normy; • aktywność AST/ALT $\leq 2x$ górnej granicy normy; • stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5x$ górnej granicy normy; • stężenie CO₂ w surowicy ≥ 19 mEq/l; • pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Pacjenci z RA i RARS musieli spełnić jeszcze przynajmniej jedno z poniższych kryteriów (potwierdzających istotne zaburzenia funkcjonowania szpiku kostnego):</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistość objawowa wymagająca transfuzji erytrocytów ≥ 3 miesiące przed rozpoczęciem badania; • trombocytopenia z liczbą płytek krwi $\leq 50 \times 10^9/L$ (w min. 	<p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • białaczka w wywiadzie; • leczenie MDS azacytydyną, G-CSF, GM-CSF lub innymi cytokinami hematopoetycznymi (z wyjątkiem erytropoetyny); • przyjmowanie na 1 miesiąc przed włączeniem do badania: erytropoetyny, glikokortykosteroidów, interferonu lub retinoidów; • ciąża przy niekontrolowanej niewydolności zastoinowej serca. <p>Dodatkowo u pacjentów z MDS wynikłego ze stosowanej dotychczasowej terapii, kryteriami</p>		

⁵ Informacje z AEK, w publikacji Kornblith 2002 podano, że do badania klinicznego włączano osoby ≥ 16 lat.

			<p>2 pomiarach) lub poważny krwotok wymagający transfuzji płytek krwi;</p> <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia z całkowitą ilością neutrofilii $<1 \times 10^9/L$ oraz infekcją wymagającą dożylnego podawania antybiotyków. 	<p>wyłączenia były:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność nowotworu w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania; • stosowanie radioterapii lub chemioterapii w ciągu ostatnich 6 miesięcy. 		
--	--	--	--	--	--	--

AZA C – azacytydyna, CCR – leczenie standardowe, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, LDAC – małe dawki cytarabiny, SDC – standardowa chemioterapia, s.c. – podskórnie, i.v. – dożynie, G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów.

W dyskusji przedstawiono przegląd systematyczny (odnaleziony w bazie PubMed) Gurion 2010 porównujący leczenie środkami demetylującymi (azacytydyna, decytabina) do standardowego leczenia. W wyniku systematycznego wyszukiwania autorzy odnaleźli 271 badań, z których do przeglądu włączono 4, w tym 2 z nich dotyczyły azacytydyny (Fenaux 2009 i Silverman 2002), a 2 – decytabiny. W wyniku przeprowadzonej metaanalizy stwierdzono, że azacytydyna istotnie wydłuża całkowity czas przeżycia (HR 0,67; 95% CI 0,54-0,83). Wykazano również, że czas do transformacji w AML był znamieny statystycznie na korzyść azacytydyny (HR **0,54**⁶; 95% CI: 0,42-0,70). Pozostałe punkty końcowe analizowano wspólnie dla obu leków, dlatego przedstawienie wyników dla azacytydyny nie było możliwe.

Ponadto w dyskusji w ramach dodatkowej oceny skuteczności omówiono 6 badań: Silverman 2002 (pacjenci z BSC po *cross over* do AZA C), Silverman 2006, Gryń 2002, Kim 2010, Müller 2008 i Pappa 2009.

Wyniki badań wykazały, że produkt leczniczy Vidaza® zastosowany po zakończeniu najlepszej terapii wspomagającej wydłużał medianę czasu przeżycia pacjentów (Silverman 2002), zwłaszcza u osób, które uzyskały całkowitą odpowiedź na leczenie (Pappa 2009). U pacjentów rozpoczynających leczenie MDS od przyjęcia azacytydyny, zaobserwowano lepszą odpowiedź na terapię wyrażoną wartościami całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie i hematologicznej poprawy (Silverman 2006). Wykazano niską toksyczność analizowanej interwencji i jej zdolność do redukcji liczby wymaganych transfuzji (39% pacjentów, n/N=18/48; Gryń 2002). Ponadto leczenie azacytydyną prowadziło do uzyskania odpowiedzi hematologicznej u 49% pacjentów (n/N=56/113; Kim 2010).

Odnaleziono także 2 nieopublikowane badania spełniające kryteria włączenia do AEK:

- *NCT00384956 A Phase II Study of Intravenous Azacitidine Alone in Patients With Myelodysplastic Syndromes*, w którym populację badaną stanowili pacjenci > 18 lat, chorujący na MDS i spełniający warunki klasyfikacji WHO. Badanie interwencyjne bez randomizacji, typu open-label, fazy II (zakończony, ale jak dotąd nieopublikowany).
- *NCT00446303 A Phase II Study of Maintenance With Azacitidine in MDS Patients Achieving Complete or Partial Remission (CR or PR) After Intensive Chemotherapy*, w którym populację badaną tworzyli pacjenci w wieku od 18-85 r.ż chorujący na MDS z grupy pośredniego-2 oraz wysokiego ryzyka według IPSS. Wieloośrodkowe, badanie interwencyjne bez randomizacji, typu open-label, fazy II (niezakończony oraz nieopublikowany).

W wyniku własnego wyszukiwania w bazach medycznych (listopad 2010 r.) nie odnaleziono innych badań niż te, które zidentyfikowali autorzy AEK.

5.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza efektywności klinicznej jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Zwrócono natomiast uwagę na następujące ograniczenia:

- 1) Populację chorych w Polsce z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem MDS oszacowano na podstawie **niepublikowanych** danych z rejestru MDS, cytowanych przez dr Krzysztofa Mądrego (jednego z ekspertów, na którego opinię powoływano się w AEK). W związku z powyższym weryfikacja niniejszych danych nie była możliwa.
- 2) Wybór komparatora konsultowano z ekspertami klinicznymi. W AEK podano tylko 1 eksperta, natomiast w AE i BIA – 2 (dr Krzysztofa Mądrego i prof. Jadwigę Dwilewicz-Trojaczek), którzy pracują w Samodzielnym Publicznym Centralnym Szpitalu Klinicznym w Warszawie.
- 3) Do analizy włączono dwa badania bez zaślepienia o średniej wiarygodności (3/5 i 2/5 skali Jadad). Ograniczenie to omówiono w AEK. Brak zamaskowania w badaniu może powodować nieznaczące przeszacowanie uzyskanych wyników.
- 4) Ograniczeniami badania AZA-001 było odstępianie od analizy ITT w przypadku analizowania bezpieczeństwa.
- 5) Należy zwrócić uwagę, że w AEK w badaniu AZA-001 analizowano wyniki dla populacji ITT, która obejmowała głównie pacjentów z RAEB, RAEB-t lub CMML (czyli MDS wg FAB) z pośrednim-2 i

⁶ Informacje z przeglądu systematycznego Gurion 2010; w AEK podano, że HR wynosi **0,56** (95% CI: 0,42;070).

- wysokim ryzykiem wg IPSS. Kwalifikujący się do badania pacjenci byli randomizowani, do jednej lub drugiej grupy leczenia, ze stratyfikacją wg klasyfikacji FAB i IPSS (RAEB/pośrednie-2 ryzyko, RAEB/wysokie ryzyko, RAEB-t/pośrednie-2 ryzyko lub RAEB-t/wysokie ryzyko, pacjentów ze zdiagnozowanym CMML randomizowano na podstawie ilości blastów w szpiku kostnym: tych z 10-20% jako RAEB, a tych z 21-29% jako RAEB-t). Ok. 87% uczestników należało do grupy pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka wg IPSS.
- 6) Ograniczenia badania CALGB 9221: brak informacji dotyczącej utajnienia procesu randomizacji, a także sposobu przeprowadzenia samej randomizacji (istoty randomizacji nie zachowano dla populacji pacjentów wysokiego ryzyka); autorzy AEK uznali, iż okres leczenia, który wynosił 4 miesiące, był niewystarczający, ponieważ zalecane minimalne leczenie azacytydyną obejmuje 4-6 cykle (1cykl-28 dni); nie umieszczono precyzyjnych informacji dotyczących utraty pacjentów z badania, w wyniku czego nie można było przeprowadzić statystycznej analizy danych; w grupie leczenia wspomagającego u 53% pacjentów (n=49) po 4 miesiącach (lub później) następowała procedura *cross-over* i rozpoczęto podawanie azacytydyny, co mogło zaburzyć wiarygodność wyników. Ponadto populacja włączona do badania obejmowała osoby z MDS także z niskim ryzykiem wg IPSS.
 - 7) Komitet NICE oceniając dokumentację do przedmiotowego produktu leczniczego zauważył, że kiedy wyniki badania AZA-001 analizowano przez stratyfikowane grupy, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem całkowitego przeżycia pomiędzy leczeniem azacytydyną a standardową chemioterapią, podobnie w czasie do transformacji w AML między azacytydyną a małymi dawkami cytarabiny czy azacytydyną a standardową chemioterapią. Zwrócono uwagę, iż mała liczba pacjentów w ww. podgrupach leczenia standardowego ograniczała precyzję wyników, jednocześnie podkreślono znaczną istotność całkowitego przeżycia pomiędzy azacytydyną a leczeniem standardowym. Wskazano, że problem związany z nierównomierną utratą pacjentów z okresu obserwacji badania AZA-001, może wprowadzać błąd w ocenę względnej efektywności (efektywność w klinicznej praktyce może być niższa niż ta obserwowana w badaniu), ale uznano, że efekt ten był prawdopodobnie minimalny.
 - 8) W AEK zidentyfikowano błąd wyliczenia dla punktu końcowego: częściowa odpowiedź na leczenie. W niniejszej analizie podano, że „wynik nie jest znamieny statystycznie”. Wyliczenia własne analityka AOTM dokonane na podstawie danych z publikacji Fenaux 2009 wykazały istotność statystyczną na korzyść azacytydyny [patrz pkt 5.1.4.1.1., tab. 19].
 - 9) W AEK podano różne informacje o liczbie odnalezionych badań (w tekście - 1349, w diagramie QUOROM - 1352).
 - 10) W związku z różnicami pomiędzy danymi liczbowymi dotyczącymi działań niepożądanych zawartych w AEK, a tymi z PSUR 7, w niniejszym raporcie przedstawiono informacje bezpośrednio z PSUR 7 dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny.
 - 11) W AEK nie zamieszczono informacji o wyszukiwaniu badań wtórnych w bazie PubMed oraz Embase, pomimo iż w dyskusji omówiono przegląd systematyczny odnaleziony w bazie PubMed.

5.1.3. Wyniki analizy klinicznej

5.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

5.1.3.1.1. Informacje z raportu

W badaniu AZA-001 głównym ocenianym punktem końcowym było całkowite przeżycie. 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, 2) azacytydynę w zestawieniu do małych dawek cytarabiny, 3) azacytydynę w porównaniu do standardowej chemioterapii. W każdej podgrupie można było stosować najlepsze leczenie wspomagające.

Tab. 17. Mediana całkowitego przeżycia i hazard względny dla porównania azacytydyny ze standardowym leczeniem, z uwzględnieniem podgrup leczenia [wg tab. 17 i 18 z AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Punkt końcowy	Interwencja	n/N (%)	Mediana w miesiącach (95% CI)	HR (95% CI)	p**
Całkowite przeżycie	Interwencje w ogólnym ujęciu				
	AZA C	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 C/BSC	53/117 (45)	21,1 (10,5;NR*)	0,58 (0,49;0,85)	0,0045
	BSC	66/105 (63)	11,5 (5,7; NR*)		
	AZA C/LDAC	20/45 (44)	24,5 (8,4;34,7)	0,36 (0,20;0,65)	0,0006
	LDAC	31/49 (63)	15,3 (4,9;25,8)		
	AZA C/SDC	9/17 (53)	25,1 (10,0; NR*)	0,76 (0,33;1,74)	0,51
	SDC	16/25 (64)	15,7 (8,2;24,1)		

pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie, * - (ang. not reached) - nie osiągnięto,** - zob. publikacja Fenaux 2009 (tab.2).

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

- leczenia standardowego, 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:0,49;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, 9,57 miesiąca i 9,15 miesiąca odpowiednio dla azacytydyny vs leczenia standardowego, azacytydyny vs najlepszego leczenia wspomagającego i azacytydyny vs niskie dawki cytarabiny.

Nie wykazano istotności statystycznej w przypadku stosowania AZA C/SDC vs SDC (HR=0,76 [95% CI:0,33;1,74], p=0,51).

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

Tab. 18. Mediana czasu do wystąpienia transformacji w AML i hazard względny dla porównania azacytydyny ze standardowym leczeniem, z uwzględnieniem podgrup leczenia [wg tab. 20 i 21 z AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Punkt końcowy	Interwencja	n/N (%)	Mediana w miesiącach (95% CI)	HR (95% CI)	p*
Czas do wystąpienia transformacji AML	Interwencje w ogólnym ujęciu				
	AZA C	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 C	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 C	22/45 (48,9)	15,0 (7,3;25,5)	0,55 (0,28;1,11)	0,097
	LDAC	16/49 (32,7)	14,5 (4,9;19,2)		

	AZA C	6/17 (35,3)	23,1 (6,4;25,4)	0,48 (0,16;1,45)	0,19
	SDC	10/25 (40,0)	10,7 (4,6;15,4)		

pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie, * - zob. publikacja Fenaux 2009 (tab. 2).

Wykazano **istotnie statystycznie wydłużenie mediany czasu do wystąpienia AML** w grupie stosującej azacytydynę w porównaniu do: osób leczonych standardowo (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 6,3 miesiąca i 4,9 miesiąca odpowiednio dla azacytydyny vs leczenie standardowe i azacytydyny vs najlepsze leczenie wspomagające.

W pozostałych porównywanych podgrupach, tj.: azacytydyna vs niskie dawki cytarabiny i azacytydyna vs standardowa 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).

Tab. 19. 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 [wg tab. 22-36 z AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Punkt końcowy		Interwencja	n/N (%)	OR* (95% CI)	p**	RB (95% CI)	RBI (95% CI)	ABI (95% CI)	NNT (95% CI)
Całkowita odpowiedź na leczenie	AZA C		30/179 (17)	2,37 (1,16;5,02)	0,015	2,14 (1,19;3,88)	1,14 (0,19;2,88)	0,09 (0,02;0,16)	12 (7;46)
	CCR		14/179 (8)						
Częściowa odpowiedź na leczenie	AZA C		21/179 (12)	3,27 (1,35;7,89) ****	0,009****	-	-	-	-
	CCR		7/179 (4)						
Stabilna postać choroby	AZA C		75/179 (42)	1,26 (0,81;1,98)	0,33				
	CCR		65/179 (36)						
Odpowiedź na leczenie ogółem	Całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie oraz stabilna postać choroby****	AZA C	126/179 (70)	2,57 (1,63;4,07)	<0,0001****	1,47 (1,23;1,76)	0,47 (0,23;0,76)	0,22 (0,12;0,32)	5 (4,9)
		CCR	86/179 (48)						
	Całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie	AZA C	51/179 (29)	3,00 (1,67;5,52)	0,0001	2,43 (1,54;3,87)	1,43 (0,54;2,87)	0,17 (0,09;0,25)	6 (5;12)
		CCR	21/179 (12)						
Poprawa hematologiczna	Ogółem	AZA C	87/177 (49)	2,41 (1,52;3,83)	<0,0001	1,72 (1,31;2,27)	0,72 (0,31;1,27)	0,21 (0,10;0,30)	5 (4,10)
		CCR	51/178 (29)						
	Linia erytrocytarna	AZA C	62/157 (40)	5,49 (2,94;10,60)	<0,0001	3,72 (2,31;6,08)	2,72 (1,31;5,08)	0,29 (0,20;0,38)	4 (3;6)
		CCR	17/160 (11)						
	Linia płytkowa	AZA C	46/141 (33)	2,99 (1,57;5,84)	0,0003	2,34 (1,45;3,83)	1,34 (0,45;2,83)	0,19 (0,09;0,28)	6 (4;12)
		CCR	18/129 (14)						
	Linia leukocytarna	AZA C	25/131 (19,1)	1,07 (0,53;2,18)	0,87				
		CCR	20/111 (18)						

pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie, bd – brak danych, * obliczono na podstawie dostępnych danych, ** zob. publikacja Fenaux 2009 (tab. 2), *** wyliczenia własne analityka AOTM przy pomocy programu RevMan, dla częściowej odpowiedzi na leczenie w AEK podano, iż OR=3,14 (95% CI: 0,93;13,6), a wynik nie jest znamieny statystycznie, **** punkt końcowy wyliczony przez autorów AEK.

Iloraz szans (OR) wystąpienia **całkowitej odpowiedzi na leczenie** wyniósł 2,37 (95% CI:1,16; 5,02), co oznacza, że szansa wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej azacytydyną była 2,37 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie leczenia standardowego (p=0,015). Azacytydynę zamiast leczenia standardowego należy podać 12 pacjentom w okresie 12 miesięcy, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek całkowitej odpowiedzi na leczenie (NNT=12 [95% CI:7;46]).

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

- **częściowej odpowiedzi na leczenie** (OR=3,27 [95% CI:1,35;7,89], p=0,009);
- **odpowiedzi na leczenie ogółem**, czyli całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz stabilnej postaci choroby (OR=2,57 [95% CI:1,63;4,07], p<0,0001), jak również całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=3,00 [95% CI:1,67;5,52], p=0,0001);
- **poprawy hematologicznej ogółem** (OR=2,41 [95% CI:1,52;3,83], p<0,0001), a także **istotnej poprawy hematologicznej w zakresie linii erytrocytarnej** (OR=5,49 [95% CI:2,94;10,60], p<0,0001) i **w zakresie linii płytkowej** (OR=2,99 [95% CI:1,57;5,84], p=0,0003).

Nie wykazano istotności statystycznej dla punktów końcowych tj.: stabilna postać choroby (OR=1,26 [95% CI:0,81;1,98], p=0,33) i istotna poprawa hematologiczna w zakresie linii leukocytarnej (OR=1,07 [95% CI:0,53;2,18] p=0,87).

Wyniki dla badania CALGB 9221

W badaniu CALGB 9221 całkowity czas przeżycia był głównym analizowanym punktem końcowym. W niniejszym badaniu wyniki podano dla pacjentów ogółem (RA/RARS/RAEB/RAEB-t lub CMML), a także w podziale na grupy ryzyka wg FAB, czyli niskie ryzyko obejmujące pacjentów z RA/RARS (co nie jest przedmiotem analizy, dlatego pominięto je w niniejszym raporcie) oraz wysokie ryzyko obejmujące osoby z RAEB, RAEB-t lub CMML (przedstawiono poniżej w formie opisowej).

Tab. 20. Mediana czasu dla punktów końcowych porównujących azacytydynę z najlepszym leczeniem wspomagającym [wg tab. 57 i 58, 65-67 z AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Punkt końcowy	Interwencja	Populacja całkowita		p****
		N	Mediana w miesiącach (95% CI)	
Całkowity czas przeżycia	AZA C	99	20 (16;26)	0,10
	BSC	92	14 (12;14)	
Czas do wystąpienia odpowiedzi wstępnej	AZA C	99	64*	-
	BSC	92	bd	
Czas do wystąpienia odpowiedzi najlepszej	AZA C	99	93*	-
	BSC	92	bd	
Czas trwania odpowiedzi	AZA C	60**	15 (11;20)	-
	BSC	5**	bd	
Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia	AZA C	99	9,1 (5,6;11)	<0,0001
	BSC	92	3,8 (3,5;4,0)	
Czas do wystąpienia transformacji w AML lub zgonu	AZA C	89****	21 (16;27)	0,007
	BSC	82****	12 (8;15)	

pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie, bd – brak danych, * medianę podano w dniach, ** pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź lub poprawę stanu zdrowia, *** 20 pacjentów (po 10 z każdej grupy) ze stwierdzonym AML w okresie *baseline* wyłączono z analizy omawianego punktu końcowego **** zob. publikacja Silverman 2002.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami stosującymi azacytydynę i najlepsze leczenie wspomagające w odniesieniu do mediany całkowitego czasu przeżycia ($p=0,10$). Mediany czasu do wystąpienia wstępnej odpowiedzi oraz najlepszej odpowiedzi, a także czasu trwania odpowiedzi podano jedynie dla pacjentów leczonych azacytydyną, było to odpowiednio 64 i 93 dni oraz 15 miesięcy (95% CI: 11;20).

W niniejszym badaniu wykazano, że azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego **istotnie statystycznie wydłuża medianę czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii** ($Me=9,1$ [95% CI:5,6;11] vs $Me=3,8$ [95% CI:3,5;4,0], $p<0,0001$) oraz medianę **czasu do wystąpienia transformacji w AML lub zgonu** ($Me=21$ [95% CI:16;27] vs $Me=12$ [95% CI:8;15], $p=0,007$).

Dodatkowo poinformowano, że **u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, czyli RAEB, RAEB-t lub CMML**, leczonych azacytydyną mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 18 miesięcy w porównaniu do mediany 13 miesięcy w grupie najlepszego leczenia wspomagającego. Brak informacji o istotności statystycznej. Natomiast mediana **czasu do wystąpienia transformacji w AML lub zgonu** u leczonych wspomagająco wyniosła 8 miesięcy (95% CI: 4; 13), a w grupie chorych leczonych azacytydyną – 19 miesięcy (95% CI: 13; 21). Różnica pomiędzy analizowanymi grupami **wykazała znamienność statystyczną** ($p=0,004$).

Tab. 21. Liczba i odsetek pacjentów oraz parametry EBM dla poniższych punktów końcowych porównujących azacytydynę z najlepszym leczeniem wspomagającym [wg tab. 59-61, 63, 64, 68-70 z AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Punkt końcowy	Interwencja	n/N (%)	OR (95% CI)*	p****	RB (95% CI)	RBI (95% CI)	ABI (95% CI)	NNT (95% CI)
Całkowita odpowiedź na leczenie	AZA	7/99 (7)	7,33 (1,63;33,07) **	0,01	-	-	-	-
	BSC	0/92 (0)						
Częściowa odpowiedź na leczenie	AZA	16/99 (16)	8,12 (2,92;22,57) **	bd	-	-	-	-
	BSC	0/92 (0)						
Poprawa stanu zdrowia	AZA	37/99 (37)	10,38 (3,73;35,37)	bd	6,88 (2,96;16,48)	5,88 (1,96;15,48)	0,32 (0,21;0,43)	4 (3;5)
	BSC	5/92 (5)						
Odpowiedź na leczenie ogółem	AZA	60/99 (60)	26,77 (7,62;90,35)	0,0001	11,15 (4,93;26,19)	10,15 (3,93;25,19)	0,55 (0,44;0,65)	2 (2;3)
	BSC	5/92 (5)						
Transformacja w AML	AZA	13/89*** (15)	0,28 (0,12;0,62)	0,001	0,39 (0,22;0,67)	0,61 (0,33;0,78)	0,23 (0,1;0,36)	5 (3;10)
	BSC	31/82*** (38)						
Odpowiedź trójliniowa	AZA	23/99 (23)	8,86 (3,71;21,15) **	bd	-	-	-	-
	BSC	0/92 (0)						

pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie, bd – brak danych, * obliczono na podstawie dostępnych danych, ** obliczono metodą Peto, *** 20 pacjentów (po 10 z każdej grupy) ze stwierdzonym AML w okresie *baseline* wyłączono z analizy omawianego punktu końcowego, **** zob. publikacja Silverman 2002.

Całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła jedynie u pacjentów otrzymujących azacytydynę. Iloraz szans dla całkowitej odpowiedzi na leczenie wyniósł 7,33 [95% CI:1,63;33,07]), co oznacza, że szansa wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej azacytydyną była ponad 7 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie z najlepszym leczeniem wspomagającym ($p=0,01$).

W badaniu wykazano, iż azacytydyna w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego była **istotnie statystycznie skuteczniejsza** także odnośnie następujących punktów końcowych:

- **częściowej odpowiedzi na leczenie** (OR=8,12 [95% CI:2,92;22,57]), która wystąpiła jedynie w grupie pacjentów otrzymujących azacytydynę;

- **poprawy stanu zdrowia** (OR=10,38 [95% CI:3,73;35,37]);
- **odpowiedzi na leczenie ogółem**, czyli całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz poprawy stanu zdrowia (OR=26,77 [95% CI:7,62;90,35], p=0,0001);
- **transformacji w AML** (OR=0,28 [95% CI:0,12;0,62], p=0,001);
- **odpowiedzi trojliniowej** (OR=8,86 [95% CI:3,71;21,15]), która wystąpiła jedynie w grupie pacjentów przyjmujących azacytydynę.

W grupie wysokiego ryzyka (RAEB, RAEB-t, CMML) spośród osób, które otrzymywały azacytydynę całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 8% pacjentów (n=5), częściową odpowiedź na leczenie – 15% pacjentów (n=10), a poprawę stanu zdrowia – 38% pacjentów (n=25).

Z całej grupy pacjentów leczonych azacytydyną, u których zaobserwowano poprawę stanu zdrowia (n=37), wyszczególniono tych, którzy uzyskali poprawę w zakresie: trzech linii komórkowych (erytrocytarnej, leukocytarnej, płytkowej – 13 pacjentów (35%), dwóch linii komórkowych – 11 pacjentów (30%) i jednej linii komórkowej – 13 pacjentów (35%). Dane dla odpowiedzi w jednej linii komórkowej podano tylko dla grupy leczonej azacytydyną, co uniemożliwiło dalsze obliczenia statystyczne. Spośród 99 pacjentów zrandomizowanych do ramienia azacytydyny u 51% zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi w zakresie linii erytrocytarnej, u 47% w zakresie linii płytkowej, a u 40% w zakresie linii leukocytarnej.

Dodatkowo zwrócono uwagę, że w pierwszym miesiącu leczenia średnia liczba transfuzji RBC u pacjentów przyjmujących azacytydynę najpierw wzrosła, a w miarę przyjmowania kolejnych dawek leku malała. Natomiast w przypadku grupy otrzymującej tylko najlepsze leczenie wspomagające średnia liczba transfuzji cały czas utrzymywała się na stałym poziomie lub wzrastała.

Nie oszacowano standardowych parametrów EBM dla **jakości życia**, ani nie zamieszczono danych pozwalających na ich wyliczenie. W toku analizy (w oparciu o modele regresji) wykazano, że stosowanie azacytydyny (niezależnie od okresu obserwacji - *over time*) wiąże się z istotnie większą poprawą jakości życia (w stosunku do grupy leczenia wspomagającego) dla objawów tj.: **zmęczenie, duszność, sprawność fizyczna** (zgodnie z EORTC) oraz **emocje pozytywne i zaburzenia psychiczne** (zgodnie z MHI). Różnice pozostały znamienne po skorygowaniu wyników o liczbę wykonanych transfuzji RBC (z wyjątkiem MHI – zaburzenia psychiczne ⁷, gdzie skorygowany p=0,038 wykazał brak istotności statystycznej na poziomie p=0,017).

Źródło: AW-1

⁷ Informacja z badania Kornbith 2002, w AEK podano, iż były to emocje pozytywne.

5.1.3.2. Bezpieczeństwo

5.1.3.2.1. Informacje z raportu

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 OR i NNT dla porównania AZA vs CCR [wg tab. 37-48 z AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Działanie niepożądane		Interwencja	Populacja n/N (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)
Zgony ogółem		AZA C	82/179 (46)	0,48 (0,31;0,76)	6 (4;14)
		CCR	113/179 (63)		
Zgon podczas pierwszych 3-miesięcy leczenia		AZA C	20/179 (11)	1,28 (0,61;2,75)	-
		CCR	16/179 (9)		
Rezygnacja z leczenia ogółem		AZA C	70/179 (39,1)	0,53 (0,34;0,83)	7 (4;19)
		CCR	98/179 (54,7)*		
Rezygnacja z leczenia z powodu hematologicznych działań niepożądanych		AZA C	8/175 (5)	1,93 (0,5;8,91)	-
		CCR	4/165 (2)		
3 i 4 stopień toksyczności	neutropenia	AZA C	159/175 (91)	3,08 (1,59;6,16)	7 (5;15)
		CCR	126/165 (76)		
	trombocytopenia	AZA C	149/175 (85)	1,43 (0,78;2,63)	-
		CCR	132/165 (80)		
anemia	AZA C	100/175 (57)	0,63 (0,39;1,01)	-	
	CCR	112/165 (68)			
Zwiększenie stopnia toksyczności z 0-2 do 3-4	neutropenia	AZA C	67/80 (84)	3,36 (1,5;7,76)	5 (3;11)
		CCR	46/76 (61)		
	trombocytopenia	AZA C	72/97(74)	1,1 (0,55;2,2)	-
		CCR	68/94 (72)		
	anemia	AZA C	84/156 (54)	0,66 (0,4;1,1)	-
		CCR	83/130 (64)		
Wystąpienie AML		AZA C	30/175 (17,1)	0,59 (0,33;1,02)	-
		CCR	43/165 (26,1)*		

pogrubioną czcionką zaznaczono dane istotne statystycznie, * obliczono na podstawie dostępnych danych z raportu badania AZA-001.

Azacytydyna istotnie statystycznie zmniejsza szansę wystąpienia **zgonu ogółem** (48%) oraz szansę **rezygnacji z badania ogółem** (53%) w porównaniu do grupy leczenia standardowego. Leczenie standardowe 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, 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.

Niekompletność danych dotyczących bezpieczeństwa w badaniu CALGB 9221 nie pozwoliła na przeprowadzenie analizy statystycznej. Podano jedynie informacje, że infekcje ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 20% pacjentów, a nudności i wymioty u 4% chorych. Opisano również

jeden przypadek zgonu związanego z leczeniem. Najczęściej występującym działaniem toksycznym związanym ze stosowaniem azacytydyny była mielosupresja. W oparciu o kryteria CALGB leukopenia stopnia 3 lub 4 wystąpiła u 59%, granulocytopenia u 81%, trombocytopenia u 70% pacjentów w grupie azacytydyny. W wyniku przyjęcia nowych kryteriów oceny toksyczności hematologicznej leukopenię 3 lub 4 stopnia odnotowano u 43%, granulocytopenię u 58%, a trombocytopenię u 52% pacjentów otrzymujących azacytydynę. Toksyczność występowała krótkotrwale, a pacjenci wracali do poziomu normy do czasu rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

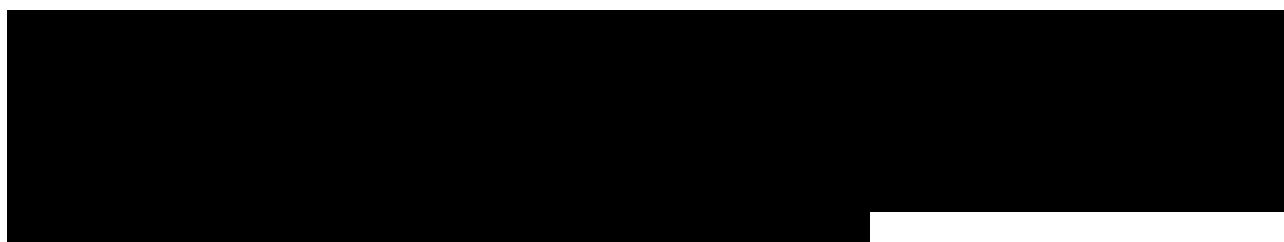
Silverman 2006

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.

Rejestr działań niepożądanych (PSUR) dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu Vidaza®



Tab. 23. Liczba działań niepożądanych zgłoszonych wg MedDRA System Organ Class – medycznie potwierdzonych (wymieniono malejąco dla okresu objętego PSUR 7).

	Liczba działań niepożądanych (%)	
	Dane z okresu	Dane od pierwszej ekspozycji do
	156 (22.81%)	751 (26.89%)
	137 (20.03%)	477 (17.08%)
	90 (13.16%)	359 (12.85%)
	52 (7.60%)	282 (10.10%)
	41 (5.99%)	174 (6.23%)
	37 (5.41%)	73 (2.61%)
	30 (4.39%)	105 (3.76%)
	27 (3.95%)	97 (3.47%)
	17 (2.49%)	77 (2.76%)
	13 (1.90%)	55 (1.97%)
	13 (1.90%)	41 (1.47%)
	13 (1.90%)	33 (1.18%)
	10 (1.46%)	67 (2.40%)
	10 (1.46%)	42 (1.50%)
	9 (1.32%)	47 (1.68%)
	9 (1.32%)	29 (1.04%)
	6 (0.88%)	21 (0.75%)

	5 (0.73%)	15 (0.54%)
	4 (0.58%)	19 (0.68%)
	3 (0.44%)	10 (0.36%)
	1 (0.15%)	12 (0.43%)
	1 (0.15%)	3 (0.11%)
	0 (0%)	1 (0.04%)
	0 (0%)	1 (0.04%)
	0 (0%)	1 (0.04%)
	0 (0%)	1 (0.04%)
	684	2793

EMA – informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

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).

Tab. 24. 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)
<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie płuc, zapalenie nosogardzieli; • neutropenia z gorączką, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość; • anoreksja; • ból i zawroty głowy; • duszność; • biegunka, wymioty, zaparcia, nudności, ból brzucha; • wybroczyny punktowe, świąd, wysypka, podskórne wylewy krwawe; • bóle stawów; • zmęczenie, gorączka, bóle klatki piersiowej, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, odczyn w miejscu podania (nieokreślony). 	<ul style="list-style-type: none"> • posocznica neutropeniczna, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie śluzówki nosa, opryszczka pospolita; • niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia; • hipokaliemia; • stan splątania, lęk, bezsenność; • krwotok śródczaszkowy, letarg; • krwotok oczny, krwotok spojówkowy; • nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, krwiaki; • duszność wysiłkowa, ból gardła i krtani; • krwotok żołądkowo-jelitowy, krwotok hemoroidalny, zapalenie jamy ustnej, krwawienie dziąseł, dyspepsja; • plamica, łysienie, rumień, wybroczyny płamkowe; • bóle mięśniowe, bóle mięśniowo-szkieletowe; • krwimocz; 	<ul style="list-style-type: none"> • reakcje nadwrażliwości.

	<ul style="list-style-type: none"> • w miejscu podania: siniaki, krwiaki, stwardnienie, wysypka, świąd, stan zapalny, odbarwienie, guzki i krwotoki; • złe samopoczucie; • zmniejszenie masy ciała. 	
--	--	--

U pacjentów z rozległym obciążeniem nowotworem wątroby z powodu choroby przerzutowej, zgłaszano rzadko występowanie postępującej śpiączki wątrobowej i śmierci podczas leczenia azacytydyną, w szczególności u pacjentów z początkowym stężeniem albuminy w surowicy < 30 g/l. Zaburzenia czynności nerek, począwszy od podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy aż po niewydolność nerek i śmierć, zgłaszano rzadko u pacjentów leczonych dożylnie azacytydyną w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Dodatkowo, u 5 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, leczonych azacytydyną i etopozydem, rozwinęła się kwasica kanalikowo-nerkowa, zdefiniowana jako obniżenie stężenia dwuwęglanów w surowicy do < 20 mmol/l, któremu towarzyszyły mocz zasadowy i hipokaliemia (stężenie potasu w surowicy < 3 mmol/l).

Źródło: AW-1, AW-6, AW-39

5.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

W okresie styczeń-marzec 2010 r. w bazie AERS zidentyfikowano potencjalne sygnały ostrej dermatozy z gorączką obojętnochłonną (tzw. zespół Sweeta) związane ze stosowaniem produktu leczniczego Vidaza[®]. FDA obecnie kontynuuje ocenę tej kwestii.

Źródło: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm216272.htm>

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

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm123301.htm>, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050794s0111bl.pdf

W bazie Lareb zgłoszono 4 przypadki polineuropatii, 2 – posocznicy wywołanej Pseudomonas oraz pojedyncze – ostrej dermatozy z gorączką obojętnochłonną, złuszczonego zapalenia skóry, pancytopenii, posocznicy.

Źródło: <http://www.lareb.nl/bijwerkingen/zoekresultaten.asp>

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

Źródło: <http://www.mhra.gov.uk/SearchHelp/Search/Searchresults/index.htm?within=Yes&keywords=azacitidine>

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

Źródło: http://www.druglib.com/druginfo/vidaza/warnings_precautions/

Na podstawie dostępnych informacji Holenderski Komitet Ekspertów ds. Standardów Zawodowych Rady Zdrowia (Dutch Expert Committee on Occupational Standards of the Health Council) jest zdania, że 5-azacytydyna powinna być rozważona jako rakotwórcza dla ludzi. Ponadto komisja stwierdziła, że 5-azacytydyna działa poprzez stochastyczny mechanizm genotoksyczny.

Źródło: <http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/5-azacitidine-evaluation-carcinogenicity-and-genotoxicity>

Wg Grunberg 2005 azacytydyna należy do leków przeciwnowotworowych o średnim potencjale emetogennym (częstość 30-90%), podobnie jak etopozyd p.o., idarubicyna, mitoksantron <15mg/m², cytarabina >1000mg/m² i daunorubicyna.

Źródło: <http://www.onkologia.zalancen.med.pl/>

5.2. Analiza ekonomiczna

Celem opracowania jest analiza opłacalności zastosowania azacytydyny (preparat Vidaza®) jako programu zdrowotnego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w leczeniu dorosłych pacjentów z MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku według skali IPSS, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Źródło: AW-2

5.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Tab. 25. Metodyka AE dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Źródła danych dot. efektywności klinicznej	Horyzont czasowy	Perspektywa	Technika analityczna
Augustyńska J. et al, 2010 (Instytut Arcana)	Analiza opłacalności zastosowania azacytydyny (preparat Vidaza®) jako programu zdrowotnego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w leczeniu dorosłych pacjentów z MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku według skali IPSS, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych	Analiza efektywności-klinicznej, raport z badania AZA-001 (dane z poziomu pacjenta) oraz opinie 11 ekspertów medycznych praktykujących w Wielkiej Brytanii	25 lat (dożywotni)	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	Analiza typu kosztów-konsekwencji, kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z MDS (RAEB-1 i RAEB-2 wg klasyfikacji WHO) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku według skali IPSS, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (wg str. 11AE).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z **perspektywy płatnika publicznego** finansującego świadczenia zdrowotne (budżet NFZ). **Horyzont czasowy** przyjęto na poziomie **25 lat** (odpowiada on horyzontowi dożywotniemu).

Ocenę opłacalności stosowania azacytydyny w przedmiotowym wskazaniu wykonano w ramach **analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności**. Analizę ekonomiczną wykonano na podstawie AEK oraz schematu modelu decyzyjnego (**model Markowa**), opracowanego i udostępnionego przez firmę Celgene. Dane włączone do modelu pochodzą z raportu badania AZA-001 (dane z poziomu pacjenta) oraz opinii grona 11 ekspertów medycznych z Wielkiej Brytanii. Wagi użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu oszacowano, korzystając z informacji zawartych w publikacji Kornblith 2002 – dla gałęzi AZA C i BSC oraz publikacji Sekeres 2004 – dla gałęzi LDC i SDC. Dane odnośnie kosztów oraz zużycia zasobów dostosowano do polskich realiów poprzez ich skonsultowanie z polskimi ekspertami z dziedziny hematologii: prof. Jadwigą Dwilewicz-Trojaczek oraz dr Krzysztofem Mądrym.

W analizie rozważono terapię azacytydyną podawaną wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym w porównaniu do: najlepszego leczenia wspomagającego (AZA C/BSC vs BSC), niskich dawek cytarabiny podawanych z najlepszym leczeniem wspomagającym (AZA C/LDC vs LDC), chemioterapii standardowej podawanej wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym (AZA C/SDC vs SDC) oraz leczenia standardowego, na które składa się leczenie BSC, LDC i SDC zważone odsetkami leczonych pacjentów z badania AZA-001 (AZA C vs CCR).

Jako główną miarę efektu zdrowotnego w analizie kosztów-użyteczności przyjęto uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY), a w analizie kosztów-efektywności – lata życia (LY). W modelu ekonomicznym dane dotyczące **efektywności klinicznej** analizowanych opcji terapeutycznych obejmowały progresję choroby do AML oraz przeżycie całkowite pacjentów w poszczególnych grupach leczenia. Uwzględniono w nim **bezpośrednie koszty medyczne**, tj.: koszt azacytydyny i pozostałych

chemioterapeutyków, koszt podania chemioterapii, koszty opieki specjalistycznej i podstawowej opieki zdrowotnej, koszty przetoczenia elementów morfotycznych oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

W analizie podstawowej przeprowadzono **dyskontowanie** na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Wykorzystany model Markowa uwzględniał trzy stany chorobowe: „MDS”, „AML” i „zgon”.

Założenia modelu:

- efekty kliniczne 3-letniego badania AZA-001 ekstrapolowano w celu uzyskania wyników w horyzoncie dożywotnim;
- długość cyklu w modelu ustalono na poziomie 5 tygodni (35 dni), na podstawie średniej długości cyklu leczenia azacytydyną w badaniu AZA-001⁸;
- liczba cykli chemioterapii, jaką otrzymują pacjenci w poszczególnych grupach leczenia ustalono na podstawie danych o liczbie odbytych cykli chemioterapii w badaniu AZA-001;
- w przypadku zaprzestania leczenia aktywnego za pomocą chemioterapii (gałęzie: AZA C, LDC, SDC) z powodu innego niż progresja choroby, pacjent pozostawał w stanie MDS i otrzymywał tylko BSC, czyli transfuzje elementów morfotycznych (zużycie zasobów jak dla danej gałęzi leczenia) oraz opiekę specjalistyczną, POZ i leczenie działań niepożądanych (zużycie zasobów jak dla gałęzi BSC);
- przyjęto, że w grupie pacjentów stosujących BSC leczenie trwa do zgonu lub do końca modelu;
- pacjenci po przejściu do stanu „AML” przeżywają (średnio) taki sam okres, niezależnie od rodzaju stosowanej terapii w stanie „MDS” (brak efektu terapeutycznego AZA C, BSC, LDC i SDC ujawniającego się w stanie „AML”) – ok. 8 cykli;
- w stanie „AML” pacjenci przyjmują tylko BSC (zużycie zasobów jak dla gałęzi BSC);
- zgon może wystąpić zarówno w stanie „MDS”, jak i w stanie „AML”;
- jeżeli prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych było większe niż wynikające z krzywej przeżycia z badania AZA-001, w modelu uwzględniano ogólną śmiertelność z przyczyn naturalnych;
- rodzaj oraz częstość występowania działań niepożądanych, pochodzących z badania AZA-001, przedstawiono jako odsetek na pacjenta na cykl;
- uwzględniono poważne działania niepożądane 3 i 4 stopnia wg skali NCI-CTC, tj.: neutropenia, leukopenia, gorączka neutropeniczna, gorączka, zapalenie płuc oraz posocznica. Założono, że pozostałe działania nie będą generować istotnych kosztów. Założono również, że leczenie anemii i trombocytopenii włączono do modelu w postaci transfuzji jednostek morfotycznych;
- w modelu wliczano koszty leczenia działań niepożądanych jako osobne kategorie dla pacjentów z grupy AZA C, LDC i BSC, w przypadku SDC – działania niepożądane leczono w trakcie hospitalizacji związanej z przyjmowaniem chemioterapii standardowej (której długość wynosiła 28 dni), dlatego nie generowały dodatkowych kosztów;
- w przypadku BSC występowania działań niepożądanych jest stałe w czasie, dlatego w modelu przyjęto stały odsetek niezależny od długości leczenia, w przypadku schematu AZA C i LDC w badaniu AZA-001 zaobserwowano malejące wraz z czasem leczenia występowanie działań niepożądanych, dlatego przyjęto malejący odsetek wraz z ilością przebytych cykli chemioterapii (jednak nie mógł być on niższy niż w przypadku BSC – w takiej sytuacji przyjmowano odsetek działań niepożądanych dla ramienia BSC);
- w stanie „MDS” po zakończeniu leczenia z udziałem chemioterapii (gałęzie: AZA C, LDC, SDC) doliczano koszty działań niepożądanych związane z BSC;
- w związku z krótkimi cyklami w modelu (35-dniowymi) oraz uwzględnieniem danych odnośnie kontynuacji leczenia z udziałem chemioterapii w poszczególnych cyklach, co wpływa na dość dokładne oszacowanie kosztów przypadających na dany cykl, w modelu nie uwzględniono korekty połowy cyklu;
- z powodu nie odnalezienia danych dla użyteczności w stanie AML, w modelu przyjęto użyteczności dla MDS w momencie rozpoczęcia leczenia (0,67);

- w związku z brakiem danych o jakości stanu zdrowia w dłuższym horyzoncie przyjęto, że użyteczności z dnia 365 utrzymują się w ciągu dalszego leczenia (zarówno dla AZA C, jak i BSC).

W celu oszacowania wpływu parametrów na wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną **analizę wrażliwości** oraz **analizę scenariuszy skrajnych** (optymistyczny i pesymistyczny).

W **deterministycznej analizie wrażliwości** testowano wpływ, jaki na wynik końcowy wywierają, zmiany parametrów i założeń tj.: krzywe przeżycia całkowitego typu: Weibulla, log-logistycznego, wykładniczego, Gompertza dla wszystkich opcji terapeutycznych; krzywe kontynuacji leczenia typu log-logistycznego dla schematu AZA C i LDC; wystąpienie czasu do progresji na 7 cykli oraz 9 cykli przed zgonem; nieuwzględnienie śmiertelności z przyczyn naturalnych; maksymalny i minimalny koszt Vidazy® (odpowiednio kurs Euro w dniu 06.04.2010 r. i 07.05.2010 r.); dodatkowa wizyta w poradni hematologicznej na cykl; koszty leczenia działań niepożądanych -50% oraz +50%; wszystkie koszty -10%, +10%, -20% oraz +20%; użyteczność – i błąd standardowy dla odpowiednio AZA C, BSC, LDC oraz SDC; użyteczność w stanie AML+0,10 (0,77) oraz -0,10 (0,57); skorygowane użyteczności dla AZA C i BSC; 3-letni oraz 10-letni horyzont analizy; stopa dyskontowa: 5% dla kosztów, a 0% dla efektów; 5% dla kosztów i dla efektów oraz 0% dla kosztów i dla efektów.

W ramach **probabilistycznej analizy wrażliwości** wykonanej metodą Monte Carlo (dla 1000 powtórzeń) oceniono wpływ niepewności oszacowań parametrów modelu poprzez losowe generowanie wartości parametrów o określonych *a priori* rozkładach prawdopodobieństwa. W probabilistycznej analizie wrażliwości przyjęto następujący typ rozkładów: beta (modelowano parametry użyteczności stanów zdrowia w podziale na schemat leczenia), beta-PERT (modelowano zużyte zasoby, tj.: średnie dzienne dawki chemioterapeutyków, długość hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii, liczba wizyt lekarskich) oraz rozkład jednostajny (modelowano odsetek pacjentów, którzy będą otrzymywać leczenie w przypadku wystąpienia danego działania niepożądanego).

Przeprowadzono także **analizę scenariuszy skrajnych**, która badała wpływ jednoczesnej zmiany kilku krytycznych wartości parametrów modelu. W scenariuszu optymistycznym badano wpływ zmiany parametrów (tj.: najniższa cena preparatu Vidaza®, brak śmiertelności z przyczyn naturalnych, użyteczność +błąd standardowy dla AZA C, użyteczność -błąd standardowy dla BSC, LDC i SDC; ponadto, w przypadku porównania AZA C vs LDC: krzywe przeżycia całkowitego typu Gompertza) powodujących zmniejszenie współczynników ICER i ICUR, natomiast w scenariuszu pesymistycznym – zwiększenie współczynników ICER i ICUR (tj.: najwyższa cena preparatu Vidaza®; użyteczność -błąd standardowy dla AZA C, użyteczność +błąd standardowy dla BSC, LDC i SDC, krzywe przeżycia całkowitego typu wykładniczego).

Źródło: AW-2

5.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza ekonomiczna dostarczona przez podmiot odpowiedzialny jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Jednak należy zwrócić uwagę na następujące ograniczenia:

- W AE populację docelową określono zgodnie z klasyfikacją WHO jako RAEB-1 i RAEB-2, natomiast wyniki dotyczące efektywności klinicznej włączone do niniejszej analizy obejmowały całkowitą populację włączoną do badania AZA-001 [patrz pkt. 4.2.2].
- W AE podano dane dotyczące liczby preparatów krwinek czerwonych i płytek krwi przetoczonych w ciągu cyklu, które zaczerpnięto z raportu badania klinicznego AZA-001, jednak w niniejszym raporcie nie zidentyfikowano ww. danych liczbowych.
- W celu oszacowania kosztów związanych z leczeniem MDS zużycie zasobów oparto o dane z raportu badania klinicznego AZA-001 (poziom pacjenta), tj. średnie dzienne dawki leków, które następnie konsultowano z polskimi ekspertami medycznymi, posiadającymi doświadczenie w leczeniu MDS. W przypadku braku danych dotyczących zużycia zasobów w ww. badaniu (tj.: ilości transfuzji elementów morfotycznych, najczęściej stosowanych schematów SDC i zużycia leków w schemacie cytarabina i idarubicyna, liczby badań monitorujących na cykl oraz % pacjentów podlegających tym badaniom, schematu leczenia działań niepożądanych oraz odsetka pacjentów leczonych z powodu poszczególnych działań niepożądanych) opierano się na opinii tylko 1 eksperta klinicznego (dr

Krzysztofa Mądrego), pozyskanej na drodze bezpośrednich konsultacji. W związku z czym nie można było zweryfikować pytań, które zadano ww. ekspertowi, ani odpowiedzi, których udzielił. Należy mieć również na uwadze, że niniejsze dane włączone do modelu mogą odbiegać od rzeczywistego zużycia.

- Zgodnie z Zarządzeniem Nr 74/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 grudnia 2010 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna (z późn. zm.) świadczenia w poz rozliczane są na podstawie tzw. kapitałowej stawki rocznej dla świadczeń udzielanych w ramach gotowości lekarza, pielęgniarki, położnej, zespołu lekarsko-pielęgniarskiego lub jednostki transportu sanitarnego. Porady, wizyty wydzielone z finansowania na podstawie stawki kapitałowej rozliczane są inną jednostką rozliczeniową (§ 10 ww. Zarządzenia). Zakres świadczeń rozliczanych w ten sposób określa Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 74/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 grudnia 2010 r. WARTOŚCI STAWEK KAPITAŁOWYCH, PORAD I RYCZAŁTÓW W POZ w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2011 r. Nie znajdują się w nich świadczenia, które stanowią dodatkowy koszt dla płatnika i które byłyby realizowane dla pacjentów onkologicznych. W zestawieniu kosztów nieprawidłowo włączono dodatkowe koszty wynikające ze zwiększonej liczby wizyt u lekarza poz. Jest to koszt nieróżniący dla pacjentów leczonych azacytydyną i komparatorami.

Ograniczenia wskazane w AE podmiotu odpowiedzialnego:

- „Ekstrapolacja efektów klinicznych dla poszczególnych opcji terapeutycznych poza horyzont czasowy badania (wynoszący 3 lata) przy wykorzystaniu metod modelowania niesie z sobą konieczność przyjęcia pewnych założeń (wybór linii trendu).
- Dopasowanie do danych o liczbie pacjentów kontynuujących leczenie aktywne z udziałem azacytydyny i schematu LDC linii trendu (z użyciem odpowiednich metod modelowania) wiąże się z pewnym błędem oszacowania, co może prowadzić do przeszacowania bądź niedoszacowania wyników. [Informacje z raportu **Evidence Review Group** i opinia z Final Appraisal Determination NICE wskazują na fakt, iż rozkład log-normalny dla całkowitego przeżycia nie zapewnia najlepszego dopasowania do danych z rejestru Dusseldorf: rozkład wykładniczy prowadzi do niedoszacowania przeżycia w dłuższym horyzoncie czasowym, natomiast rozkład log-logistyczny i log-normalny przeszacowują przeżycie całkowite (pewien odsetek pacjentów z grupy AZA może dożyć do wieku >90lat, co jest mało prawdopodobne, biorąc pod uwagę charakter choroby). Wg ERG wskazane jest zastosowanie funkcji Weibulla. W celu urealnienia danych modelu w analizie producenta zastosowano dostosowanie krzywych do ogólnej śmiertelności. Evidence Review Group w NICE stwierdziła, że najważniejszy wpływ na wyniki modelu ekonomicznego ma całkowite przeżycie, dlatego tak ważny jest wybór linii trendu do ekstrapolowania wyników z badania AZA-001. *przyp. analityka*].
- W związku z dużą ilością „cenzurowanych danych” dotyczących przeżycia pacjentów po transformacji do AML, która utrudnia przeprowadzenia wian/godnego modelowania, w niniejszej analizie przyjęto założenie, iż pacjent przeżywa średnio 8 cykli w stanie AML (na podstawie mediany równej 7,4 cykli, pochodzącej z protokołu AZA-001). Konsekwencją tego założenia jest zgon w końcowym okresie horyzontu modelu większości pacjentów w stanie AML, natomiast bardzo niewielka ilość pacjentów umiera w stanie MDS.
- Pozostałe dane dotyczące zużycia zasobów zostały oszacowane przez ekspertów klinicznych mających doświadczenie w leczeniu MDS, jednak mogą one także odbiegać od rzeczywistego zużycia - brak jest jednak polskich rejestrów zawierających dane odnośnie realnego zużycia zasobów w leczeniu MDS.
- W modelu oszacowano koszt leczenia tylko poważnych działań niepożądanych 3 i 4 stopnia wg skali NCI-CTC, gdyż założono, iż pozostałe działania niepożądane nie będą generowały istotnych kosztów. Dodatkowym uproszczeniem (aczkolwiek koniecznym) jest przyjęcie, iż wszystkie działania niepożądane występują niezależnie od siebie i z tego powodu koszt ich leczenia liczono oddzielnie.
- W badaniu Fenaux 2009, z którego pochodzą dane kliniczne, brak jest informacji na temat użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, dlatego w analizie wykorzystano dwa badania: Komblith 2002 i Sekeres 2004: z pierwszego pochodzą dane dla schematów AZA i BSC, a z drugiego - dla LDC i SDC. Ponieważ charakterystyka wyjściowa pacjentów różni się pomiędzy użytymi

badaniami a próbą kliniczną AZA-001, skorygowano użyteczności dla AZA i BSC przy wykorzystaniu regresji liniowej, jednak wyniki tej korekty miały nieznaczny wpływ na wynik końcowy analizy. Wartości bez korekty użyto w analizie podstawowej (w celu przyjęcia jednakowej wartości wyjściowej użyteczności dla schematów AZA i BSC), natomiast skorygowane wartości uwzględniono w analizie wrażliwości. W związku z powyższym, nie korygowano użyteczności dla LDC i SDC. [W badaniu Komblith 2002 dane dotyczące jakości życia zbierano w oparciu o skalę EORTC QLQ C-30, producent przekonwertował je na skalę EQ-5D przy użyciu algorytmu opracowanego na podstawie danych z badania obejmującego pacjentów z rakiem przełyku (badanie McKenzie 2009). Należy mieć na uwadze, że uzyskane w ten sposób wartości mogą być związane z większą niepewnością niż w przypadku, gdy do walidowania algorytmu użyto danych dotyczących pacjentów z MDS. *przyp. analityka*].

- Z powodu braku danych dla użyteczności w stanie AML, założono, iż równa jest ona użyteczności wyjściowej dla azacytydyny.
- W modelu nie uwzględniono zmniejszenia użyteczności z powodu działań niepożądanych co może nieznacznie zawyżać wynik analizy wyrażony w postaci QALY.
- W modelu nie uwzględniono także zmniejszenia użyteczności z powodu konieczności przetaczania preparatów krwiotwórczych, co może zaniżyć wynik analizy wyrażony w postaci QALY. Zgodnie z protokołem do próby klinicznej AZA-001, grupa leczona azacytydyną charakteryzowała się zarówno wyższym odsetkiem pacjentów, którzy pozostali niezależni od transfuzji elementów morfotycznych, jak i wyższym odsetkiem chorych, którzy uniezależnili się od przetoczeń preparatów krwiotwórczych w trakcie leczenia niż grupy leczone za pomocą schematów BSC, LDC cz SDC. Zgodnie z wynikami badania Szende 2009, pacjenci, którzy pozostają niezależni od przetoczeń elementów morfotycznych, charakteryzują się wyższą jakością życia w porównaniu z pacjentami zależnymi od transfuzji oraz chorymi, u których możliwa była redukcja częstości przyjmowania przetoczeń preparatów krwiopochodnych (wyniki były istotne statystycznie). Niemożliwe było jednak uwzględnienie wyników tego badania w niniejszej analizie ze względu na konstrukcję modelu oraz ze względu na brak danych odnośnie wartości użyteczności dla pacjentów zależnych/niezależnych od transfuzji, w podziale na stosowane przez nich schematy leczenia (AZA, BSC, LDC lub SDC). Może się to wiązać z niedoszacowaniem wartości użyteczności dla azacytydyny i przeszacowaniem użyteczności dla pozostałych opcji.
- W modelu uwzględniono tylko bezpośrednie koszty medyczne. Koszty pośrednie (koszty utraconej produktywności) nie zostały skalkulowane z powodu zaawansowanego wieku pacjentów (średni początkowy wiek chorych waha się pomiędzy 63 a 71 rokiem życia).”.

5.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

5.2.3.1. Informacje z raportu

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności oraz analizy kosztów-użyteczności przy uwzględnieniu kosztów z perspektywy NFZ dla porównania azacytydyny względem następujących schematów leczenia: najlepszego leczenia wspomagającego, niskich dawek cytarabiny, standardowej chemioterapii. Uwzględniono także wyniki dla porównania pacjentów leczonych azacytydyną z leczonymi standardowo (otrzymującymi najlepsze leczenie wspomagające, niskie dawki cytarabiny i standardową chemioterapię). Wyniki te zważono odsetkiem pacjentów, w każdej z grup, pochodzących z badania AZA-001: grupę azacytydyny stanowili w 65,36% pacjenci zakwalifikowani do AZA C/BSC, w 25,14% – do AZA C/LDC oraz w 9,50% – do grupy AZA C/SDC, natomiast grupę leczenia standardowego stanowili w 58,66% pacjenci przyjmujący tylko BSC, w 27,437% – przyjmujący LDC oraz w 13,97% przyjmujący SDC.

Tab. 26. Wyniki analizy kosztów-efektywności dla AZA C vs BSC, AZA C vs LDC, AZA C vs SDC oraz AZA C vs CCR [wg tab. 46-49 z AE dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Parametr	Schemat leczenia							
	AZA C	BSC	AZA C	LDC	AZA C	SDC	AZA C	CCR
Koszt [PLN]	227 328	27 494	236 135	80 232	229 318	80 402	229 731	49 320

Różnica w kosztach [PLN]	199 834		155 903		148 915		180 411	
Efekt [LY]	3,847	1,863	4,166	2,033	3,839	1,482	3,927	1,857
Różnica w efektach [LYG]	1,984		2,133		2,357		2,070	
ICER [PLN/LYG]	100 737		73 097		63 179		87 159	

W porównaniu do każdego analizowanego schematu leczenia: BSC, LDAC, SDC oraz CCR (łącznie schematy BSC, LDAC i SDC) stosowanie azacytydyny wiąże się z wyższymi kosztami przy równocześnie uzyskiwanych większych efektach zdrowotnych. Wartość współczynnika **ICER** dla porównania **AZA C względem BSC, LDAC, SDC**, a także **CCR** oszacowano odpowiednio na poziomie: **100 737 PLN/LYG, 73 097 PLN/LYG, 63 179 PLN/LYG** oraz **87 159 PLN/LYG** co oznacza, że zastępując powyższe schematy leczenia azacytydyną, uzyskanie dodatkowego roku życia (w horyzoncie dożywnym) kosztuje NFZ odpowiednio: 100 737 PLN, 73 097 PLN, 63 179 PLN oraz 87 159 PLN.

Tab. 27. Wyniki analizy kosztów-żyteczności dla AZA C vs BSC, AZA C vs LDC, AZA C vs SDC oraz AZA C vs CCR [wg tab. 50-53 z AE dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Parametr	Schemat leczenia							
	AZA C	BSC	AZA C	LDC	AZA C	SDC	AZA C	CCR
Koszt [PLN]	227 328	27 494	236 135	80 232	229 318	80 402	229 731	49 320
Różnica w kosztach [PLN]	199 834		155 903		148 915		180 411	
Efekt [QALY]	2,973	1,299	3,229	1,413	2,971	1,058	3,037	1,741
Różnica w efektach [QALY]	1,674		1,816		1,913		1,741	
ICUR [PLN/QALY]	119 344		85 846		77 860		103 634	

Zastosowanie azacytydyny (zamiast BSC, LDC, SDC lub CCR) wiąże się z wyższymi kosztami przy równocześnie uzyskiwanych większych efektach zdrowotnych. Wartość współczynnika **ICUR** dla porównania **AZA C względem BSC, LDC, SDC**, a także **CCR** oszacowano odpowiednio na poziomie: **119 344 PLN/QALY, 85 846 PLN/QALY, 77 860 PLN/QALY** oraz **103 634 PLN/QALY**, co oznacza, że zastępując powyższe schematy leczenia azacytydyną uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (w horyzoncie dożywnym) kosztuje NFZ odpowiednio: 119 344 PLN, 85 846 PLN, 77 860 PLN i 103 634 PLN.

W **deterministycznej analizie wrażliwości** testowano szereg parametrów [patrz pkt. 5.2.1.]. Poniżej przedstawiono wyniki skrajne dla porównania azacytydyny odpowiednio z: najlepszym leczeniem wspomagającym, niskimi dawkami cytarabiny oraz standardową chemioterapią.

Tab. 28. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy kosztów-żyteczność i kosztów-efektywność dla porównania AZA C vs BSC, AZA C vs LDC i AZA C vs SDC [wg tab. 54-56 z AE producenta].

Testowane parametry	Różnica kosztów [PLN]	Różnica w efektach		ICER [PLN/LYG]	ICUR [PLN/QALY]	ICER [PLN/LYG]	ICUR [PLN/QALY]
		[LYG]	[QALY]			Zmiana w stosunku do analizy podstawowej [PLN]	Zmiana w stosunku do analizy podstawowej [PLN]
AZA C vs BSC							
Analiza podstawowa	199 834	1,984	1,674	100 737	119 344	-	-
Użyteczność+błąd standardowy dla Vidazy®	199 834	1,984	2,381	100 737	83 946	0 (0%)	-35 398 (-29,66%)
3-letni horyzont analizy	181 850	0,445	0,427	408 986	425 963	308 249 (305,99%)	306 619 (256,92%)
Stopa dyskontowa: 5% dla kosztów; 0% dla efektów	199 834	2,586	2,160	77 266	92 535	-23 471 (-23,30%)	-26 809 (-22,46%)
AZA C vs LDC							
Analiza podstawowa	155 903	2,133	1,816	73 097	85 846	-	-
Krzywe przeżycia całkowitego typu Gomperta	170 356	3,150	2,556	54 077	66 639	-19 020 (-26,02%)	-19 207 (-22,37%)

Użyteczność+błąd standardowy dla Vidazy®	155 903	2,133	2,591	73 097	60 161	0 (0%)	-25 685 (-29,92%)
3-letni horyzont analizy	137 821	0,411	0,390	334 929	353 357	261 832 (358,20%)	267 511 (311,62%)
AZA C vs SDC							
Analiza podstawowa	148 915	2,357	1,913	63 179	77 860	-	-
Użyteczność+błąd standardowy dla Vidazy®	148 915	2,357	2,623	63 179	56 783	0 (0%)	-21 077 (-27,07%)
3-letni horyzont analizy	126 829	0,384	0,355	330 356	356 821	267 177 (422,89%)	278 961 (358,29%)
Stopa dyskontowa: 5% dla kosztów; 0% dla efektów	148 915	3,158	2,545	47 157	58 509	-16 022 (-25,36%)	-19 351 (-24,85%)

Wartość współczynnika ICER dla porównania **AZA C ze schematem BSC** waha się w przedziale: **od 77 266 PLN/LYG** dla parametru: „stopa dyskontowa: 5% dla kosztów, 0% dla efektów” **do 408 986 PLN/LYG** dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”. Wartość współczynnika ICUR przyjmuje skrajne wartości dla parametrów: „Użyteczność + błąd standardowy dla Vidazy®” oraz „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)” – odpowiednio: **83 946 PLN/QALY** i **425 963 PLN/QALY**.

Wartość współczynnika ICER dla porównania **AZA C ze schematem LDC** waha się w przedziale: **od 54 077 PLN/LYG** dla parametru: „Krzywe przeżycia całkowitego typu Gomperta” **do 334 929 PLN/LYG** dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”. Wartość współczynnika ICUR przyjmuje skrajne wartości dla parametru: „Użyteczność + błąd standardowy dla Vidazy®” i parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)” – odpowiednio: **60 161 PLN/QALY** i **353 357 PLN/QALY**.

Wartość współczynnika ICER dla porównania **AZA C ze schematem SDC** waha się w przedziale: **od 47 157 PLN/LYG** dla parametru: „stopa dyskontowa: 5% dla kosztów, 0% dla efektów” **do 330 356 PLN/LYG** dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”. Wartość współczynnika ICUR przyjmuje skrajne wartości dla parametrów: „Użyteczność + błąd standardowy dla Vidazy®” i „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)” – odpowiednio: **56 783 PLN/QALY** i **356 821 PLN/QALY**.

Poniżej przedstawiono wyniki **probabilistycznej analizy wrażliwości** dla porównania azacytydyny z odpowiednio: najlepszym leczeniem wspomagającym, niskimi dawkami cytarabiny oraz standardową chemioterapią.

Tab. 29. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości [wg tab. 57 AE dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Parametry modelu	AZA C vs BSC		AZA C vs LDC		AZA C vs SDC	
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD
Różnica kosztów	194 467	23 860	150 912	30 967	128 394	44 837
Różnica efektów	1,680	0,826	1,761	1,064	1,928	1,333
ICUR [PLN/QALY]	115 740		85 719		66 600	

Uzyskane w analizie probabilistycznej wyniki nie odbiegają znacząco od wyników analizy podstawowej. Leczenie azacytydyną pozostaje terapią droższą i zarazem bardziej efektywną: średnia wartość współczynnika ICUR dla porównań azacytydyny ze schematami BSC, LDC i SDC wynosi odpowiednio: **115 740 PLN/QALY**, **85 719 PLN/QALY** i **66 600 PLN/QALY**.

Poniżej zaprezentowano oszacowane wielkości kosztów i zyskanych efektów oraz wartości współczynników ICER i ICUR dla porównania azacytydyny z opcjami leczenia, tj.: BSC, LDC i SDC w scenariuszach optymistycznym i pesymistycznym.

Tab. 30. Wyniki analizy kosztów-efektywność i analizy kosztów-użyteczność dla scenariusza optymistycznego oraz scenariusza pesymistycznego [wg tab. 58-61 AE dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Parametry modelu	Preselekcja do BSC		Preselekcja do LDC		Preselekcja do SDC	
	AZA C	BSC	AZA C	LDC	AZA C	SDC
Scenariusz optymistyczny						
Zmiana w stosunku do analizy podstawowej [PLN/LYG]	-31 662 (-31,43%)		-45 545 (-62,31%)		-18 979 (-30,04%)	
Zmiana w stosunku do analizy podstawowej [PLN/QALY]	-65 007 (-54,47%)		-60 229 (-70,16%)		-38 434 (-49,36%)	
Scenariusz pesymistyczny						
Zmiana w stosunku do analizy podstawowej [PLN/LYG]	82 405 (81,53%)		60 328 (82,53%)		89 772 (142,09%)	
Zmiana w stosunku do analizy podstawowej [PLN/QALY]	727 041 (609,20%)		383 952 (447,25%)		730 515 (938,24%)	

Zmiana wartości współczynnika **ICER** dla **scenariusza optymistycznego** w stosunku do wariantu podstawowego dla porównania AZA C z BSC, LDC i SDC wynosi odpowiednio: **-31 662 PLN/LYG** (-31,43%), **-45 545 PLN/LYG** (-62,31%) i **-18 979 PLN/LYG** (-30,04%). Natomiast dla **scenariusza pesymistycznego** w stosunku do wariantu podstawowego dla porównania ww. schematów leczenia wynosi odpowiednio: **82 405 PLN/LYG** (+81,53%), **60 328 PLN/LYG** (+82,53%) i **89 772 PLN/LYG** (+142,09%).

Zmiana współczynnika **ICUR** dla **scenariusza optymistycznego** w stosunku do wartości analizy podstawowej przedstawia się następująco: **-65 007 PLN/QALY** (-54,47%), **-60 229 PLN/QALY** (-70,16%) i **-38 434 PLN/QALY** (-49,36%), odpowiednio dla porównania AZA C z BSC, LDC i SDC. Natomiast dla **scenariusza pesymistycznego** w stosunku do wartości analizy podstawowej przedstawia się następująco: **727 041 PLN/QALY** (+609,20%), **383 952 PLN/QALY** (+447,25%) i **730 515 PLN/QALY** (+938,24%), odpowiednio dla porównanych schematów leczenia.

Źródło: AW-2

5.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia w przypadku kontynuacji refundacji preparatu Vidaza® (azacytydyna) w programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej MDS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wg skali IPSS. Oceniono również konsekwencje organizacyjne dla systemu ochrony zdrowia oraz implikacje etyczne i społeczne kontynuacji refundacji azacytydyny w programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W przedstawionej analizie oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika w sytuacji obniżenia ceny preparatu Vidaza® (we wskazaniu MDS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wg skali IPSS).

Źródło: AW-3

5.3.1. Metodologia oceny

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku wg skali IPSS. Jest to jedno z trzech zarejestrowanych wskazań produktu leczniczego Vidaza®. Powyższe wskazanie obejmuje pacjentów z podtypem RAEB-1 i RAEB-2 wg klasyfikacji WHO. Liczebność analizowanej populacji określono na podstawie danych z Rejestru Chorych na MDS w Polsce (niepublikowanych) oraz szacunków dwójki ww. ekspertów. Populację pacjentów z MDS z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim wg IPSS w **2-letnim horyzoncie czasowym** oszacowano na 532 nowe zachorowania rocznie. Populację docelową dla terapii azacytydyną oszacowano na 110 osób w 2012 r. (pierwszy rok analizy) oraz 125 – w 2013 r. (drugi rok analizy). Ze względu na brak polskich danych w tym zakresie, szacunki oparto na prognozach podmiotu odpowiedzialnego.

Założono dawkowanie Vidazy® (azacytydyna) według schematu zgodnego z publikacją Fenaux 2009 oraz ChPL (75mg/m²/dziennie/s.c.). Długość cyklu ustalono na 5 tygodni (35 dni) na podstawie ww. publikacji.

W przedstawionej analizie porównano koszty leczenia pacjentów z MDS za pomocą AZA C w połączeniu z BSC względem obecnie stosowanych opcji terapeutycznych tj.: BSC, LDC wraz z BSC oraz SDC w połączeniu z BSC. Mianem BSC określono: przetoczenia preparatów krwi i/lub płytek krwi, antybiotykoterapię oraz stosowanie innych leków wspomagających w zależności od stanu pacjenta.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z **perspektywy płatnika (NFZ)**. Uwzględniono w niej bezpośrednie koszty medyczne zgodne z przyjętą perspektywą, które obejmowały koszty: chemioterapeutyków oraz ich podania, transfuzji elementów morfotycznych, monitorowania leczenia (porady specjalistyczne, poz) oraz leczenia działań niepożądanych (hospitalizacja).

Dane wykorzystane do obliczeń pochodziły z publikacji Fenaux 2009, raportu z badania AZA-001, zarządzeń Prezesa NFZ, portalu Medycyna Praktyczna i apteki internetowej (ceny leków). Cenę Vidazy® obliczono w oparciu o cenę ex-factory (bez podatku oraz bez marż) podaną przez producenta, która wyniosła 1 880 PLN w scenariuszu aktualnym oraz 1 372,21 PLN w scenariuszu nowym (343 EUR przeliczone na podstawie średniego kursu EUR w okresie 01.01.2010-30.06.2010 r. – dane NBP). Koszt 1 opakowania Vidazy® z perspektywy NFZ w scenariuszu istniejącym to 2011,60 PLN, a w scenariuszu nowym – 1 468,26 PLN. Na podstawie raportu z badania klinicznego AZA-001 założono, iż średnia dobowo dawka AZA C wynosiła 134,9 mg. Dane dotyczące pozostałych zasobów (np. schematy chemioterapii, średnie dobowe dawki leków) uzyskano od ekspertów klinicznych (prof. Jadwigi Dwilewicz-Trojaczek i dr Krzysztofa Mądrego na drodze bezpośrednich konsultacji) i z raportu z badania klinicznego AZA-001.

W analizie uwzględniono dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący** tj. pozostawienie finansowania azacytydyny w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej,
- **scenariusz nowy**, tj. kontynuacja refundacji azacytydyny w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowa po obniżonej cenie za opakowanie.

Przedstawiono **warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny**. W scenariuszu minimalnym założono cenę AZA C na podstawie najniższego kursu euro (3,8356 PLN) oraz minimalną populację docelową 504 pacjentów. W scenariuszu maksymalnym założono cenę AZA C na podstawie najwyższego kursu euro (4,1770 PLN) oraz maksymalną populację docelową: 560 osób.

Źródło: AW-3

5.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza wpływu na budżet dostarczona przez podmiot odpowiedzialny jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Zwrócono natomiast uwagę na następujące ograniczenia:

- Problem decyzyjny dotyczy usunięcia lub zmiany sposobu finansowania świadczenia. **Analizowany w BIA scenariusz nowy dotyczy kontynuacji finansowania** azacytydyny w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej **przy obniżonej cenie przedmiotowej substancji czynnej**, przy czym zmiana ceny nie wpływa na udziały w rynku azacytydyny i jej komparatorów. Nie rozważono możliwości zmiany sposobu finansowania np. poprzez przeniesienie do katalogu chemioterapii oraz zaprzestania finansowania azacytydyny.
- Wątpliwości budzi sposób oszacowania liczebności populacji docelowej. Odsetek pacjentów stosujących określony rodzaj terapii określono na podstawie opinii tylko jednego eksperta (prof. Jadwigi Dwilewicz-Trojaczek) oraz prognozie firmy Celgene odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii azacytydyną (informacje nieweryfikowalne; nieznane dane źródłowe, na których oparto prognozę).
- Wiele danych włączonych do modelu BIA pochodzi z **opinii 1 eksperta klinicznego** (np. udział poszczególnych terapii w leczeniu MDS, odsetek pacjentów stosujących dany schemat SDC, odsetek pacjentów poddawanych leczeniu z powodu działań niepożądanych określonego typu oraz schemat ich leczenia, czas hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii, liczba przetaczanych KKC i KKP,

założenia odnośnie monitorowania pacjenta), co znacznie ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników.

- W zestawieniu kosztów założono, iż czas hospitalizacji dla SDC wynosi 28 dni wg dr Krzysztofa Mądrego. Natomiast w arkuszu Excel w komentarzu znajduje się informacja, iż czas hospitalizacji wg prof. Jadwigi Dwilewicz-Trojaczek wynosi 14-21 dni. Nie podano uzasadnienia wyboru dłuższego czasu hospitalizacji, który zwiększa koszty podania SDC.
- Zgodnie z Zarządzeniem Nr 74/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 grudnia 2010 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna (z późn. zm.) świadczenia w poz rozliczane są na podstawie tzw. kapitałowej stawki rocznej dla świadczeń udzielanych w ramach gotowości lekarza, pielęgniarki, położnej, zespołu lekarsko-pielęgniarskiego lub jednostki transportu sanitarnego. Porady, wizyty wydzielone z finansowania na podstawie stawki kapitałowej rozliczane są inną jednostką rozliczeniową (§ 10 ww. Zarządzenia). Zakres świadczeń rozliczanych w ten sposób określa Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 74/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 grudnia 2010 r. WARTOŚCI STAWEK KAPITAŁOWYCH, PORAD I RYCZAŁTÓW W POZ w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2011 r. Nie znajdują się w nich świadczenia, które stanowią dodatkowy koszt dla płatnika, a które byłyby realizowane dla pacjentów onkologicznych. Nieprawidłowo więc w zestawieniu kosztów włączono dodatkowe koszty wynikające ze zwiększonej liczby wizyt u lekarza poz. Nie jest to koszt różniący dla pacjentów leczonych azacytydyną i komparatorami.
- Koszty transfuzji elementów morfotycznych oszacowano w oparciu o wartość punktową tych świadczeń według „Katalogu świadczeń do sumowania” - załącznik nr 3 do zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr 32/2010/DSOZ. Cenę przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych i koncentratu płytkowego oszacowano, jako iloczyn liczby punktów danego świadczenia oraz średniej ceny punktu w katalogu świadczeń szpitalnych. Dodatkowo doliczono hospitalizację związaną z transfuzją. Wycenę punktową hospitalizacji zaczerpnięto z załącznika nr 2 do zarządzenia Prezesa NFZ nr 32/2010/DSOZ „Katalog świadczeń odrębnych”. W przypadku założenia 28 dniowej hospitalizacji w grupie pacjentów leczonych SDC, doliczanie jeszcze kolejnych hospitalizacji związanych z transfuzjami powoduje dublowanie kosztów.
- Nie odniesiono się do kwestii ewentualnego zastosowania preparatów G-CSF w grupach stosujących chemioterapię, co mogło mieć wpływ na oszacowane koszty [wg danych z NFZ niniejsze preparaty są stosowane w leczeniu MDS patrz pkt. 2.2.2.].

5.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

5.3.3.1. Informacje z raportu

Poniżej przedstawiono zestawienie wydatków płatnika publicznego w zaproponowanych przez wnioskodawcę scenariuszach: aktualnym (finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej) i prognozowanym (finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej po obniżonej cenie) w pierwszym i drugim roku analizy: 2012-2013 r. (łącznie koszty leczenia pacjentów z MDS z grupy pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka wg skali IPSS z perspektywy NFZ):

Tab. 31. Przewidywalne koszty płatnika w 2-letnim horyzoncie analizy w leczeniu MDS za pomocą AZA C (scenariusz istniejący i scenariusz nowy) [wg tab. 47 i 48 z BIA dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Rodzaj terapii	Rok pierwszy			Rok drugi		
	Leczenie aktywne [PLN]	Tylko BSC [PLN]	Razem [PLN]	Leczenie aktywne [PLN]	Tylko BSC [PLN]	Razem [PLN]
Scenariusz aktualny						
AZA C+BSC	19 244 544	190 657	19 435 201	23 266 097	580 732	23 846 828
BSC	0	2 007 597	2 007 597	0	2 054 885	2 054 885
LDC+BSC	4 698 469	442 728	5 141 197	4 674 600	1 060 794	5 735 394
SDC+BSC	3 810 049	1 733 243	5 543 292	3 655 085	3 278 101	6 933 186
Suma	27 753 061	4 374 225	32 127 287	31 595 781	6 974 512	38 570 293

Scenariusz nowy						
AZA C+BSC	15 155 397	190 657	15 346 054	18 322 436	580 732	18 903 168
BSC	0	2 007 597	2 007 597	0	2 054 885	2 054 885
LDC+BSC	4 698 469	442 728	5 141 197	4 674 600	1 060 794	5 735 394
SDC+BSC	3 810 049	1 733 243	5 543 292	3 655 085	3 278 101	6 933 186
Suma	23 663 914	4 374 225	28 038 140	26 652 121	6 974 512	33 626 632
Inkrementalna zmiana [PLN]						
Suma	- 4 089 147			-4 943 661		

Zgodnie z przedstawioną przez podmiot odpowiedzialny analizą wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku kontynuacji refundacji leczenia MDS azacytydyną w programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej na niezmiennych warunkach wydatki płatnika w pierwszym roku wynosiłyby ponad **32 mln PLN**, przy czym na leczenie AZA+BSC płatnik wydałby prawie **19,5 mln PLN**. W drugim roku wydatki to ponad **38,5 mln PLN**, w tym na leczenie azacytydyną ponad **23,8 mln PLN**. W przypadku scenariusza nowego i obniżenia przez podmiot odpowiedzialny ceny azacytydyny łączne wydatki na leczenie pacjentów z MDS będą wynosiły ponad 28 mln PLN, w tym na leczenie AZA C+BSC ponad 15,3 mln PLN, a w drugim roku ponad 33,6 mln PLN (18,9 mln koszt leczenia pacjentów w grupie AZA C). W przypadku obniżenia ceny AZA C wydatki budżetu NFZ zmniejszyłyby się w stosunku do scenariusza istniejącego:

- 4,09 mln PLN w pierwszym roku;
- 4,94 mln PLN w drugim roku.

Poniżej przedstawiono wyniki przy uwzględnieniu założeń scenariusza minimalnego i maksymalnego w porównaniu do wyników analizy podstawowej:

Tab. 32. Przewidywane wydatki z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym – analiza scenariuszy skrajnych [wg tab. 50 z BIA dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Scenariusz analizy	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Scenariusz podstawowy	28 038 140	33 626 632
Scenariusz minimalny	26 715 147	32 032 815
Scenariusz maksymalny	29 392 620	35 258 518

Zgodnie z przedstawionymi przez podmiot odpowiedzialny wynikami analizy scenariuszy skrajnych przy realizacji założeń scenariusza minimalnego w dwóch latach przyjętego horyzontu czasowego oszczędności dla budżetu NFZ, wyniosą odpowiednio: **1,32 mln PLN** i **1,59 mln PLN** w porównaniu do wyników analizy podstawowej.

W przypadku realizacji scenariusza maksymalnego, w pierwszym i drugim roku kontynuacji refundacji leczenia MDS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wg skali IPSS preparatem Vidaza® dodatkowe wydatki z budżetu NFZ obniżą się o: **1,35 mln PLN** i **1,63 mln PLN** w stosunku do wariantu podstawowego.

Źródło: AW-3

5.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Cytaty z dokumentów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny:

„Produkt leczniczy Vidaza® należy podawać pod ścisłym nadzorem lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. W przypadku przedłużenia refundacji leku Vidaza® nie będzie potrzeby przeprowadzania dodatkowych szkoleń personelu, zmiany zasad postępowania, czy też opracowania nowych wytycznych klinicznych.

Efektywność leczenia azacytydyną w zespołach mielodysplastycznych, będzie zależeć zatem głównie od stopnia, w jakim osoba podająca lek (lekarz/pacjent) zastosuje się do zaleceń dawkowania. Fakt ten nie ma jednak wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych”.

„MDS jest czasami nazywany stanem przedbiałaczkowym, ponieważ w zaawansowanych postaciach od 10% do 50% przypadków ulega transformacji w ostrą białaczkę szpikową (...). W zależności od typu i zaawansowania choroby czas przeżycia chorych z tym rozpoznaniem wynosi od kilku miesięcy do kilku lat, w zakresie od 10 (RAEB-2) do 116 miesięcy (MDS z izolowaną delecją 5q) (...). Większość umiera z

powodu powikłań spowodowanych niewydolnością szpiku lub transformacji w AML, jednak wielu chorych umiera na etapie MDS z powodu powikłań głównie infekcyjnych i/lub krwotocznych”.

„W terapii zespołów mielodysplastycznych ważny aspekt odgrywa poprawa jakości życia pacjentów i poprawa wydolności wysiłkowej.

Dotychczas w Polsce nie było dostępnych preparatów podobnie działających – dominowało głównie leczenie objawowe, zachowawcze”.

„Ze względu na niski współczynnik rozpowszechnienia choroby pozytywna decyzja o kontynuacji refundacji dla rozważanej technologii powinna przynieść dużą korzyść dla wąskiej grupy osób. Poza korzyściami dla samych pacjentów, może ponadto poprzez poprawę jakości życia zmniejszyć konieczność opieki ze strony osób trzecich. Kontynuacja refundacji preparatu Vidaza® w programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej umożliwi dalszy dostęp do skutecznej metody leczenia w Polsce. Brak refundacji azacytydyny sprawi, że potrzeby grupy społecznie upośledzonej dotkniętych MDS zostaną niezaspokojone pozbawiając ich dostępnej obecnie efektywnej metody leczenia. Omawiana technologia wpływa pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, nie powoduje lęku oraz stygmatyzacji, nie powoduje dylematów moralnych oraz nie stwarza problemów dotyczących płci lub rodzinnych. Większość chorych akceptuje postępowanie wymagane w czasie terapii azacytydyna.

Pozytywna decyzja o kontynuacji refundacji preparatu Vidaza® w programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej nie powinna prowadzić do faworyzowania jednej lub kilku grup pacjentów czy zjawiska nierównego dostępu do technologii przy jednakowych potrzebach. Kontynuacja refundacji nie wpłynęłaby również na koszty i wyniki dotyczące osób innych niż stosujące tę technologię. Ponadto nie powinna powodować ewentualnych problemów społecznych, stać w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, stwarzać konieczności dokonywania zmian w prawie i przepisach ani oddziaływać negatywnie na prawa pacjenta lub prawa człowieka.

Stosowanie omawianej technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody, nie wymaga zapewnienia pacjentowi poufności postępowania oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji i czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania”.

Źródło: AW-3

6. Podsumowanie

6.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Cytaty z analiz przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny:

Azacytydyna (75 mg/m²/dobę, 7 kolejnych dni, cykl 28 dni) „przyjmowana w postaci podskórnych iniekcji jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu zespołów mielodysplastycznych w populacji pacjentów dorosłych, z grupy pośredniego-2 oraz wysokiego ryzyka wg IPSS, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. **Leczenie azacytydyna wykazało klinicznie większą skuteczność w porównaniu do** wyników pacjentów przyjmujących **leczenie standardowe**. W ocenie kluczowych punktów końcowych analizy bezpieczeństwa (tj. zgony oraz transformacja do AML) azacytydyna również okazała się terapią skuteczniejszą niż standardowe metody leczenia. Pomimo że profil pozostałych działań niepożądanych wydaje się być korzystniejszy w przypadku leczenia standardowego, należy mieć na uwadze, że w chorobach nowotworowych tj. MDS, stanowią one typowy skutek terapii, a kluczowym celem leczenia jest przedłużenie życia pacjenta oraz opóźnienie lub uniemożliwienie transformacji do ostrej białaczki szpikowej”.

Wartości współczynnika ICER (100 732 PLN/LYG, 73 097 PLN/LYG, 63 179 PLN/LYG, 87 159 PLN/LYG) wynikające z porównania azacytydyny odpowiednio ze schematami BSC, LDC, SDC” i wszystkimi schematami CCR łącznie **oraz współczynnika ICUR** (85 846 PLN/QALY, 77 860 PLN/QALY i 103 634 PLN/QALY) wynikające z porównania azacytydyny odpowiednio ze schematami LDC, SDC, a także wszystkimi schematami CCR łącznie **nie przekraczają progu opłacalności** stosowania technologii medycznej (3xPKB).

„Dla powyższych porównań, terapia z udziałem azacytydyny stosowana w leczeniu zespołów mielodysplastycznych z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem wg skali IPSS jest **technologią efektywną kosztową**. **Tylko w przypadku porównania azacytydyny ze schematem BSC**, współczynnik ICUR przekroczył o 13 774 PLN wartość progu opłacalności, co oznacza, że dla takiego porównania **azacytydyna nie jest opcją efektywną kosztowo**”.

„Ponadto, wynik analizy kosztów-użyteczności może okazać się przeszacowany biorąc pod uwagę możliwość niedoszacowania jakości życia dla pacjentów leczonych azacytydyną (wynikającą z wyższej użyteczności stanu zdrowia dla chorych niezależnych od przetoczeń elementów morfotycznych). Potwierdza to deterministyczna analiza wrażliwości, w której dla zwiększonej użyteczności dla produktu Vidaza®, współczynnik ICUR osiąga najniższą wartość dla wszystkich porównań. Terapia z udziałem azacytydyny prawdopodobnie wiąże się z jeszcze mniejszym kosztem za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu w porównaniu ze standardowymi schematami leczenia”.

Pozytywna decyzja o kontynuacji refundacji, w programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej: MDS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wg IPSS, w odniesieniu do produktu Vidaza® **umożliwi chorym dalsze skuteczne i bezpieczne leczenie, które poprawi jakość życia oraz istotnie przedłuży życie**. Dodatkowo **wygeneruje znaczne oszczędności dla budżetu płatnika publicznego** za świadczenia zdrowotne, które będą się zwiększały w kolejnych latach horyzontu czasowego **w wyniku obniżenia ceny azacytydyny**.

Źródło: AW-1, AW-2, AW-3

6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

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.”

Wnioskowana technologia medyczna **nie powinna być finansowana** ze środków publicznych: „Nie znam takich powodów.”

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.”

Wnioskowana technologia medyczna **powinna być finansowana** ze środków publicznych:

- „**Brak leków**, które pozwoliłyby uzyskać remisję w sposób bezpieczny u chorych na MDS i ostrą białaczkę szpikową na podłożu MDS. Chorzy ci należą w przeważającej większości do starszej wiekiem grupy chorych.
- **Zwiększenie istotnie statystycznie odsetka remisji po zastosowaniu Vidazy”**.

Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii: „w USA i Europie Zachodniej leczenie Vidazą jest szeroko stosowane zarówno w MDS jak i AML na podłożu MDS”.

Wnioskowana technologia medyczna **powinna być finansowana** ze środków publicznych:

- „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 **pozwała 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).”

Wnioskowana technologia medyczna **nie powinna być finansowana** ze środków publicznych: „Brak uzasadnienia”.

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.”

Wnioskowana technologia medyczna **powinna być finansowana** ze środków publicznych:

- „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-krotnego 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.”**

Wnioskowana technologia medyczna **nie powinna być finansowana** ze środków publicznych: „nie dotyczy”.

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.”

Wnioskowana technologia medyczna **powinna być finansowana** ze środków publicznych: „wyniki prospektywnego, randomizowanego badania klinicznego wskazujące na **wydłużenie przeżycia** u chorych na zespół mielodysplastyczny z grupy pośrednio-wysokiego i wysokiego ryzyka, niekwalifikujących się do alogenicznej transplantacji komórek

krwiotwórczych jako leczenia pierwszej linii. Zmniejszenie ryzyka transformacji do ostrej białaczki szpikowej u chorych jw.”.

Wnioskowana technologia medyczna **nie powinna być finansowana ze środków publicznych**: „znaczny koszt terapii”.

Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii: „Uważam za uzasadnione finansowanie terapii z zastosowaniem azacytydyny 75 mg/m²/d przez 7 dni co 28 dni, łącznie co najmniej 6 kursów, u chorych na zespół mielodysplastyczny z grupy pośrednio-wysokiego i wysokiego ryzyka, niekwalifikujących się do alogenicznej transplantacji szpikowej jako leczenia pierwszej linii.”.

* [redacted] przesłał stanowisko jedynie w formie elektronicznej.

Źródło: AW-11, AW-12, AW-12, AW-14, AW-15

6.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Zlecenie MZ dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapia niestandardowa) – **leczenie zespołów mielodysplastycznych** przy wykorzystaniu produktu leczniczego **Vidaza®** (azacytydyna). **Niniejszy produkt w leczeniu MDS zarejestrowano w węższym wskazaniu (MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z IPSS) niż to zlecone przez MZ do oceny przez AOTM.**

Odnaleziono **12 pozytywnych rekomendacji klinicznych** odnośnie stosowania azacytydyny głównie w leczeniu MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzykiem wg IPSS z 8 krajów (Polska, Stany Zjednoczone, Kanada, Wielka Brytania, Francja, Hiszpania, Niemcy, Holandia) i 1 europejską. Zidentyfikowano 6 rekomendacji **finansowych** odnośnie stosowania azacytydyny w zarejestrowanych wskazaniach, w tym **5 pozytywnych** z 4 krajów (Kanada, Nowa Zelandia, Australia, Francja) i **1 negatywną** (Szkocja).

Analiza efektywności-klinicznej

Celem raportu było porównanie efektywności klinicznej azacytydyny ze standardowymi schematami leczenia u pacjentów z MDS, z grupy pośredniego-2 oraz wysokiego ryzyka według IPSS, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Do analizy klinicznej podmiotu odpowiedzialnego włączono 1 randomizowane badanie kliniczne – AZA-001, oceniające skuteczność azacytydyny pod względem całkowitego przeżycia w porównaniu z trzema najpowszechniej stosowanymi sposobami leczenia MDS z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem wg IPSS. Włączono również 1 badanie z randomizacją – CALGB 9221 – Cancer and Leukemia Group B, które porównywało efektywność kliniczną azacytydyny z najlepszym leczeniem wspomagającym u pacjentów z MDS.

Badanie AZA-001 wykazało, że leczenie azacytydyną w porównaniu do leczenia standardowego **istotnie statystycznie**:

- wydłuża **całkowity czas przeżycia** (HR=0,58 [95% CI:0,43;0,77], p=0,0001), również dla schematów leczenia, tj.: AZA C vs BSC (HR=0,58 [95% CI:0,49;0,85], p=0,0045) i AZA C vs LDC (HR=0,36 [95% CI:0,20;0,65], p=0,0006);
- wydłuża **czas do wystąpienia AML** (HR=0,50 [95% CI:0,35;0,70], p<0,0001), również dla schematu leczenia tj.: AZA C vs BSC (HR=0,41 [95% CI:0,27;0,63], p<0,0001);
- poprawia wystąpienie **całkowitej odpowiedzi na leczenie** (OR=2,37 [95% CI:1,16; 5,02], p=0,015);
- poprawia wystąpienie **częściowej odpowiedzi na leczenie** (OR=3,27 [95% CI:1,35;7,89], p=0,009);
- poprawia wystąpienie **odpowiedzi na leczenie ogółem**, czyli całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz stabilnej postaci choroby (OR=2,57 [95% CI:1,63;4,07], p<0,0001), jak również całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=3,00 [95% CI:1,67;5,52], p=0,0001);
- wpływa na **poprawę hematologiczną ogółem** (OR=2,41 [95% CI:1,52;3,83], p<0,0001);
- wpływa na **istotną poprawę hematologiczną w zakresie linii erytrocytamej** (OR=5,49 [95% CI:2,94;10,60], p<0,0001);
- wpływa na **istotną poprawę hematologiczną w zakresie linii płytkowej** (OR=2,99 [95% CI:1,57;5,84], p=0,0003);
- zmniejsza szansę wystąpienia **zgonu ogółem** (48%);
- zmniejsza szansę **rezygnacji z badania ogółem** (53%).

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

Nie wykazano istotności statystycznej dla punktów końcowych tj.: całkowity czas przeżycia dla porównania AZA C vs SDC (HR=0,76 [95% CI:0,33;1,74], p=0,51), czas do wystąpienia AML dla porównania AZA C vs SDC (HR=0,55 [95% CI:0,28;1,11], p=0,097) oraz AZA C vs SDC (HR=0,48 [95% CI:0,16;1,45], p=0,19), stabilna postać choroby (OR=1,26 [95% CI:0,81;1,98], p=0,33), istotna poprawa hematologiczna w zakresie linii leukocytarnej (OR=1,07 [95% CI:0,53;2,18] p=0,87), zgonu podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia, rezygnacji z badania z powodu hematologicznych działań niepożądanych, hematologicznych działań niepożądanych w stopniach 3 i 4 wg NCT-CTC dla trombocytopenii i anemii, zwiększenia stopnia toksyczności hematologicznych działań niepożądanych z 0-2 do 3-4 również dla trombocytopenii i anemii oraz wystąpienia AML.

W badaniu CALGB 9221 wykazano, iż zastosowanie azacytydyny w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego **istotnie statystycznie: wydłuża medianę czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii** (Me=9,1 [95% CI:5,6;11] vs Me=3,8 [95% CI:3,5;4,0], p<0,0001) i **medianę czasu do wystąpienia transformacji w AML lub zgonu** (Me=21 [95% CI:16;27] vs Me=12 [95% CI:8;15], p=0,007), również u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, czyli RAEB, RAEB-t lub CMML (19 miesięcy [95% CI: 13; 21] vs 8 miesięcy [95% CI: 4; 13], p=0,004). Ponadto AZA C vs BSC była znamienne statystycznie skuteczniejsza odnośnie następujących punktów końcowych: **całkowitej odpowiedzi na leczenie** (OR=7,33 [95% CI:1,63;33,07] p=0,01), która wystąpiła jedynie w grupie otrzymującej AZA C; **częściowej odpowiedzi na leczenie** (OR=8,12 [95% CI:2,92;22,57]), która wystąpiła jedynie w grupie pacjentów otrzymujących AZA C; **poprawy stanu zdrowia** (OR=10,38 [95% CI:3,73;35,37]); **odpowiedzi na leczenie ogółem**, czyli całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz poprawy stanu zdrowia (OR=26,77 [95% CI:7,62;90,35], p=0,0001); **transformacji w AML** (OR=0,28 [95% CI:0,12;0,62], p=0,001); **odpowiedzi trojliniowej** (OR=8,86 [95% CI:3,71;21;15]), która wiąże się z istotnie **większą poprawą jakości życia** (w stosunku do grupy leczenia wspomagającego) dla objawów tj.: **zmęczenie, duszność, sprawność fizyczna** (zgodnie z EORTC) oraz **emocje pozytywne i zaburzenia psychiczne** (zgodnie z MHI). Różnice pozostały znamienne po skorygowaniu wyników o liczbę wykonanych transfuzji RBC (z wyjątkiem MHI – zaburzenia psychiczne⁹, gdzie skorygowany p=0,038 wykazał brak istotności statystycznej na poziomie p=0,017).

Nie wykazano znamienności statystycznej odnośnie mediany całkowitego czasu przeżycia pomiędzy pacjentami leczonymi od początku AZA C vs BSC (p=0,10), **nie podano informacji o jej istotności** dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, czyli RAEB, RAEB-t lub CMML (18 miesięcy vs 13 miesięcy). Mediany czasu do wystąpienia wstępnej odpowiedzi oraz najlepszej odpowiedzi, a także czasu trwania odpowiedzi podano jedynie dla pacjentów leczonych AZA C, było to odpowiednio 64 i 93 dni oraz 15 miesięcy (95% CI: 11;20).

W badaniu CALGB 9221 infekcje, ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem, wystąpiły u 20% pacjentów, a nudności i wymioty u 4% chorych. Opisano również jeden przypadek zgonu związanego z leczeniem. Najczęściej występującym działaniem toksycznym związanym ze stosowaniem AZA C była **mielosupresja**. W oparciu o kryteria CALGB leukopenia stopnia 3 lub 4 wystąpiła u 59% (43% wg nowych kryteriów), granulocytopenia u 81% (58% wg nowych kryteriów), trombocytopenia u 70% (52% wg nowych kryteriów) pacjentów w grupie AZA C. Toksyczność występowała krótkotrwale, a pacjenci wracali do poziomu normy do czasu rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia.

Analiza ekonomiczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet NFZ). Horyzont czasowy przyjęto na poziomie 25 lat (odpowiada on horyzontowi dożywności).

Ocenę opłacalności stosowania azacytydyny w przedmiotowym wskazaniu wykonano w ramach analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności. Analizę ekonomiczną wykonano na podstawie

⁹ Informacja z badania Kornbith 2002, w AEK podano, iż były to emocje pozytywne.

AEK oraz schematu modelu decyzyjnego (model Markowa), opracowanego i udostępnionego przez firmę Celgene.

W populacji pacjentów z MDS z grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wg skali IPSS, stosowanie azacytydyny wiąże się z wyższymi kosztami przy równocześnie wyższych efektach. Wartość współczynnika **ICER** (wyrażający inkrementalny koszt zyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu aktualnej praktyki przez badaną opcję terapeutyczną) wyniósł dla porównań: **AZA C vs BSC – 100,74 tys. PLN/LYG, AZA C vs LDC – 73,1 tys. PLN/LYG, AZA C vs SDC – 63,18 tys. PLN/LYG oraz AZA C vs CCR – 87,16 tys. PLN/LYG.**

Analiza kosztów-użyteczności stosowania azacytydyny w porównaniu z rozważanymi opcjami terapeutycznymi wykazała, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (**ICUR**) przy zastąpieniu wymienionych praktyk przez badaną opcję terapeutyczną, wynosi: **119,34 tys. PLN/QALY dla porównania AZA C vs BSC, 85,85 tys. PLN/QALY dla porównania AZA C vs LDC i 77,86 tys. PLN/QALY dla porównania AZA vs SDC oraz 103,63 tys. PLN/QALY dla porównania AZA C vs CCR.**

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała zmianę wartości współczynnika ICER i ICUR w porównaniu do analizy podstawowej w granicach:

- dla porównania **AZA C vs BSC: od -23 471 PLN/LYG (-23%)** dla parametru: „stopa dyskontowa: 5% dla kosztów, 0% dla efektów” **do 308 249 PLN/LYG (+306%)** dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)” **oraz od -35,39 tys. PLN/QALY (-30%)** dla parametru: „użyteczność + błąd standardowy dla Vidazy®”, **do 306,62 tys. PLN/QALY (+257%)** dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”;
- dla porównania **AZA C vs LDC: od -19,02 tys. PLN/LYG (-26%)** dla parametru: „krzywe przeżycia całkowitego typu Gompertza” **do 261,83 tys. PLN/LYG (+358%)** dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)” **oraz od -25,68 tys. PLN/QALY (-30%)** dla parametru: „użyteczność + błąd standardowy dla Vidazy®” **do 267,51 tys. PLN/QALY (+312%)** dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”;
- dla porównania **AZA C vs SDC: od -16,02 tys. PLN/LYG (-25%)** dla parametru: „stopa dyskontowa: 5% dla kosztów, 0% dla efektów” **do 267,17 tys. PLN/LYG (+423%)** dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)” **oraz od -21,07 tys. PLN/QALY (-27%)** dla parametru: „użyteczność + błąd standardowy dla Vidazy®” **do 278,96 tys. PLN/QALY (+358%)** dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”.

Uzyskane w **analizie probabilistycznej** wyniki nie odbiegają znacząco od wyników analizy podstawowej. Leczenie z udziałem leku Vidaza® pozostaje terapią droższą i zarazem bardziej efektywną: średnia wartość współczynnika **ICUR dla porównań azacytydyny ze schematami BSC, LDC i SDC** wynosi odpowiednio: **115,74 tys. PLN/QALY, 85,72 tys. PLN/QALY i 66,60 tys. PLN/QALY.**

W **scenariuszu optymistycznym**, zmiana procentowa wartości współczynnika **ICER** w stosunku do wariantu podstawowego **dla porównania AZA C vs BSC, vs LDC i vs SDC** wynosi odpowiednio: **-31%, -62% i -30%**. Procentowa zmiana współczynnika **ICUR** w stosunku do wartości analizy podstawowej przedstawia się następująco: **-54%, -70% i -49%**, odpowiednio dla porównania **AZA C z vs BSC, vs LDC i vs SDC.**

W **scenariuszu pesymistycznym**, zmiana procentowa wartości współczynnika **ICER** w stosunku do wariantu podstawowego **dla porównania AZA C vs BSC, vs LDC i vs SDC** wynosi odpowiednio: **+82%, +83% i +142%**. Procentowa zmiana współczynnika **ICUR** w stosunku do wartości analizy podstawowej przedstawia się następująco: **+609%, +447% i +938%**, odpowiednio dla porównania **AZA C vs BSC, vs LDC i vs SDC.**

Analiza wpływu na budżet

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji azacytydyny (leku Vidaza®) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla 2-letniego horyzontu czasowego.

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze: „istniejący” tj. refundacja azacytydyny w programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej i „nowy” w sytuacji kontynuacji refundacji leku Vidaza® po obniżeniu ceny preparatu.

W modelu koszty leczenia obejmowały koszty chemioterapeutyków oraz ich podania, koszty transfuzji elementów morfotycznych, koszty monitorowania leczenia (porady specjalistyczne, poz) oraz koszty leczenia działań niepożądanych (hospitalizacja). Wielkość populacji polskiej oraz udziały obecnie stosowanych terapii MDS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wg IPSS oszacowano na podstawie opinii ekspertów medycznych (prof. Jadwigi Dwilewicz-Trojaczek i dr Krzysztofa Mądrego) oraz prognozy przeprowadzonej przez firmę Celgene Sp. z o.o.

W przypadku **kontynuacji refundacji preparatu Vidaza®** (scenariusz nowy) poprzez obniżenie ceny leku roczne **wydatki budżetu NFZ na leki stosowane w leczeniu zmniejszą się o 4,09 mln PLN w pierwszym roku do 4,94 mln PLN w drugim roku refundacji** (zmiana odpowiednio o -12,73% do -12,82%) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. W całym 2-letnim horyzoncie analizy oszczędności dla budżetu płatnika publicznego będą się kształtować na poziomie 9,03 mln PLN.

7. Piśmiennictwo

- 1) Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Warszawa, kwiecień 2009.
- 2) Azacitidine (Vidaza) for myelodysplastic syndrome, National Horizon Scanning Center Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham 2007 (<http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2007/september/Azacitidine.pdf>).
- 3) Baza medyczna Lareb <http://www.lareb.nl/bijwerkeningen/zoekresultaten.asp>.
- 4) Brazier JE, Roberts J, The estimation of a preference-based index from the SF-12, Medical Care 2004, 42, 9: 851-859.
- 5) Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ERAP) Vidaza®.
- 6) Franks P, Lubetkin E, Gold M, Tancredi D, Jia H, Mapping the SF-12 to the EuroOol EQ-5D Index in a National US Sample, Medical Decision Making 2004, 24:247-254
- 7) Gray A, Rivero-Arias O, Ciarkę P, Estimating the Association between SF-12 Responses and EQ-5D Utility Values by Response Mapping, Medical Decision Making 2006, 26: 18-29
- 8) Gryń J, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J, Raymond JM, Sbeitan I, Srodes C, Meisner D, Evans C. Treatment of myelodysplastic syndromes with 5-azacytidine. Leuk Res. 2002 Oct; 26(10):893-7.
- 9) Gurion R, Vidal L, Gafter-Gvili A, Belnik Y, Yeshurun M, Raanani P, Shpilberg 0.5-Azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome - Systematic review and meta-analysis. Haematologica (2010) 95:2(343-344).
- 10) Kim DY, Lee JH, Lee JH, Lee KH, Kim YK, Ahn JS, Kim HJ, Kim I, Yoon SS, Park S, Bae SH, Bang SM, Lee HG, Shin HJ, Lee JH, Min YH, Won JH, Mun YC, Oh D; Korean Society of Hematology AML/MDS Working Party. Comparison of various criteria in predicting treatment response and prognosis of patients with myelodysplastic syndrome treated with azacitidine. Ann Hematol. (2010) 89:15-23.
- 11) Kielbiński M., Kawecki A., Krzakowski M., Podolak-Dawidziak M., Kulickowski K., Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią. Leczenie wspomagające. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2009 (<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>).
- 12) McKenzie L, van der Pol M, Mapping the EORTC QLQ C-30 onto EQ-5D instrument: the potential to estimate QALY's without generic preference data, Value in Health 2009, 12, 11 167-171
- 13) Muller-Thomas C, Schuster T, Peschel C, Götze KS. A Limited number of 5-azacitidine cycles can be effective treatment in MDS. Ann Hematol. 2008 Aug 12.
- 14) Nachtnebel, A., Azacitidine (Vidaza®) for the treatment of myelodysplastic syndromes. DSD: Horizon Scanning in Oncology 01. Ludwig Boltzmann Institut Health Technology Institut, 2009 (<http://eprints.hta.lbg.ac.at/852/>).
- 15) New and Emerging Technology Briefing. Azacitidine and decitabine for myelodysplastic syndrome 2003. Horizon Scanning Review. The University of Birmingham (http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2003/Azacitidine_and_Decitabine.pdf)
- 16) Pappa V, Papageorgiou S, Tsirogitis P, Dervenoulas J, Girkas K, Papageorgiou E, Poulakidas H, Papadaki E, Galanopoulos A, Vervessou E, Panayotidis P, Zomas A. Treatment of intermediate and high risk myelodysplastic syndrome patients with azacitidine. The Hellenic experience. Leukemia Research (2009) 33 (SI 34-S135)
- 17) Portal dla lekarzy Medycyna praktyczna – Indeks Leków <http://www.mp.pl/leki/index.php>.
- 18) Portal informacyjny o lekach DrugLib.com http://www.druglib.com/druginfo/vidaza/warnings_precautions/.
- 19) Sawczuk-Chabin J., Seferyńska I., Leczenie zespołów mielodysplastycznych, Borgis - Postępy Nauk Medycznych 3-4/2003, s. 93-98.
- 20) Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, Neuberg D, Morrison V, De Angelo DJ, Galinsky I, Lee SJ, Dec/s/on-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome, Leukemia (2004) 18, 809-816.
- 21) Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol. 2002 May 15; 20(10): 2429-40.
- 22) 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. J Clin Oncol. 2006 Aug 20; 24(24):3895-903.
- 23) Strona internetowa Amerykańska Agencja Żywności i Leków <http://www.fda.gov>.
- 24) Strona internetowa Australijskiego Rządu, Departamentu Zdrowia i Wieku <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/6100C-6138C-9597D-9598E>.
- 25) Strona internetowa Cancernetwork.com <http://www.searchmedica.com>.
- 26) Strona internetowa dotycząca leków refundowanych w Szwajcarii <http://www.kompendium.ch/PricePackages.aspx?lang=fr>.
- 27) Strona internetowa dotycząca leków refundowanych we Francji <http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm>

[it/index.php?p_site=AMELI.](#)

- 28) Strona internetowa MZ dotycząca leków w Polsce <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>.
- 29) Strona internetowa Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.
- 30) Strona internetowa Fińskiej Agencji HTA <http://finohta.stakes.fi/EN/research/projects/index.htm>.
- 31) Strona internetowa MDS Foundation <http://www.mds-foundation.org>.
- 32) Strona internetowa MHRA <http://www.mhra.gov.uk/SearchHelp/Search/Searchresults/index.htm?within=Yes&keywords=azacitidine>.
- 33) Strona internetowa NFZ <http://www.nfz.gov.pl>.
- 34) Strona internetowa NICE http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/vidza.pdf, <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave18/19>.
- 35) Śledziowski P., Skotnicki A. Zespoły mielodysplastyczne, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2003.
- 36) Zarządzenie nr 16/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2010 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- 37) Zarządzenie Nr 23/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
- 38) Zarządzenie Nr 3/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
- 39) Zarządzenie Nr 32/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 lipca 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- 40) Zarządzenie Nr 32/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 lipca 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- 41) Zarządzenie Nr 4/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 lutego 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
- 42) Zarządzenie Nr 5/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 lutego 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- 43) Zarządzenie nr 52/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 września 2010 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
- 44) Zarządzenie Nr 62/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- 45) Zarządzenie Nr 66/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- 46) Zarządzenie Nr 70/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
- 47) Zarządzenie Nr 72/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna.
- 48) Zarządzenie Nr 74/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 grudnia 2010 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna.

8. Załączniki

- AW-1. Analiza porównawcza efektywności klinicznej azacytydyny (Vidaza®) ze standardowymi schematami leczenia w terapii pacjentów dorosłych z zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku wg skali IPSS, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Instytut Arkana, Kraków, 2010
- AW-2. Analiza ekonomiczna zastosowania azacytydyny w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku wg skali IPSS. Instytut Arkana, Kraków, 2010
- AW-3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: azacytydyny (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi – grupa pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wg skali IPSS. Instytut Arkana, Kraków, 2010
- AW-4. Ocena formalna zgodności z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych
- AW-5. Strategia wyszukiwania
- AW-6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vidaza®
- AW-7. Korespondencja z MZ
- AW-8. Korespondencja z NFZ
- AW-9. Korespondencja z URPL
- AW-10. Korespondencja z podmiotem odpowiedzialnym
- [REDACTED]
- AW-16. Rekomendacja kliniczna PTHiT – Polska 2010
- AW-17. Rekomendacja kliniczna PUO – Polska 2009
- AW-18. Rekomendacja kliniczna NCCN – Stany Zjednoczone 2011, 2010
- AW-19. Rekomendacja kliniczna HC – Kanada 2010
- AW-20. Rekomendacja kliniczna CCEBC-MDS – Kanada 2010
- AW-21. Rekomendacja kliniczna ESMO – Europa 2010
- AW-22. Rekomendacja kliniczna MCCN – Wielka Brytania 2010
- AW-23. Rekomendacja kliniczna Prescrire – Francja 2010
- AW-24. Rekomendacja kliniczna CAMUH – Hiszpania 2010
- AW-25. Rekomendacja kliniczna CATFAC – Hiszpania 2010
- AW-26. Rekomendacja kliniczna GS MDS – Niemcy 2010
- AW-27. Rekomendacja kliniczna CVZ – Holandia 2009
- AW-28. Rekomendacja finansowa MHLTC – Kanada 2010
- AW-29. Rekomendacja finansowa PTAC – Nowa Zelandia 2010
- AW-30. Rekomendacja finansowa CaTSoP – Nowa Zelandia 2009
- AW-31. Rekomendacja finansowa SMC – Szkocja 2010
- AW-32. Rekomendacja finansowa PBAC – Australia 2009
- AW-33. Rekomendacja finansowa HAS – Francja 2009
- AW-34. Wstępna rekomendacja finansowa NICE – Wielka Brytania 2011
- AW-35. Publikacja Fenaux 2009
- AW-36. Publikacja Silverman 2002
- AW-37. Publikacja Kornblith 2002
- AW-38. Raport z badania klinicznego AZA-001
- AW-39. PSUR 7 Vidaza®