



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Azacytydyna (Vidaza[®])
w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0391

Warszawa, marzec 2011

W przygotowaniu raportu udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

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

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:

- [REDAKTOWANE] (do AOTM wpłynęła jedynie niepodpisana wersja elektroniczna stanowiska z dnia 07.11.10 r., - data wpłynięcia do AOTM w dniu 02.02.11 r.);
- [REDAKTOWANE] (opinia z dnia 29.10.2010 r., wpłynęła do AOTM w dniu 03.11.2010 r.);
- [REDAKTOWANE] (opinia z dnia 30.12.2010 r., wpłynęła do AOTM w dniu 25.01.2011 r.). **Pan Profesor zgłosił konflikt interesów;**
[REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE] (opinia z dnia 12.11.2010 r., wpłynęła do AOTM w dniu 21.12.2010 r.).

AOTM wystąpiła również do [REDAKTOWANE] który również odmówił przekazania stanowiska w przedmiotowej sprawie.

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 Działania Niepożądanych prowadzony przez FDA,

AIC - Kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information criterion*)

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

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych,

AZA – azacytydyna,

AZA/BSC - Subpopulacja pacjentów, która podczas wstępnej preselekcji została zakwalifikowana do leczenia BSC, a po zrandomizowaniu trafiła do grupy azacytydyny

AZA/LCD - Subpopulacja pacjentów, która podczas wstępnej preselekcji została zakwalifikowana do leczenia LDC, a po zrandomizowaniu trafiła do grupy azacytydyny

AZA/IC - Subpopulacja pacjentów, która podczas wstępnej preselekcji została zakwalifikowana do leczenia IC, a po zrandomizowaniu trafiła do grupy azacytydyny

BIA – analiza wpływu na budżet,

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

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

CSR – (ang. Clinical Study Report) Raport z Badania
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego,
CI (ang. confidence interval) – przedział ufności,
CMML – przewlekła białaczka mielomonocytova,
COMP (ang. Committee for Orphan Medicinal Products) – Komitet Medycznych Produktów Sierocych,
EBM (ang. Evidence Base Medicine) – medycyna oparta na dowodach naukowych,
EBMT - European Group for Blood and Marrow Transplantation
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,
IC/SDC – intensywna/standardowa chemioterapia
ICER (ang. Incremental Cost-Effectiveness Ratio) – inkrementalny współczynnik efektywności-kosztów,
ICUR (ang. Incremental Cost-Utility Ratio) – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności,
IPSS (ang. International Prognostic Scoring System) – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny,
IWG (ang. International Working Group) – Międzynarodowa Grupa Robocza,
KKC – koncentraty krwinek czerwonych,
KKP – koncentraty płytek krwi,
LDAC (ang. low dose ara-cytarabine) – niskie dawki cytarabiny,
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,
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,
PS - stan ogólny pacjenta wg klasyfikacji ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)
PUO – Polska Unia Onkologii,
RA (ang. refractory anemia) – niedokrwistość oporna na leczenie,
RAEB-1 (ang. refractory anemia with excess of blasts-1) – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów-1,
RAEB-2 (ang. refractory anemia with excess of blasts-2) – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów-2,
RAEB-t (ang. refractory anemia with excess blasts in transformation) – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji,
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,
SOC (ang. system organ class) – system klasyfikacji w słowniku MedDRA,
WHO (ang. World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia.

Spis treści

Azacytydyna (Vidaza®).....	1
1. Podstawowe informacje o wniosku.....	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	11
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	15
2.3.1. Interwencje	15
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	16
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane.....	16
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski.....	16
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	16
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	17
2.3.2. Komparatory.....	17
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	17
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję.....	18
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce... ..	18
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	19
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	19
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	19
3. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	20
3.1. Rekomendacje kliniczne	20
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.....	27
5.1.3. Wyniki analizy klinicznej	28
5.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	28
5.1.3.1.1. Informacje z raportu	28
5.1.3.2. Bezpieczeństwo	31
5.1.3.2.1. Informacje z raportu	31
5.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje.....	34
5.2. Analiza ekonomiczna.....	35
5.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej.....	35
5.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	37
5.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	40
5.2.3.1. Informacje z raportu	40
5.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	43
5.3.1. Metodologia oceny	43
5.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	44
5.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	45
5.3.3.1. Informacje z raportu	45
5.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	46
6. Podsumowanie	48

6.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	48
6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	48
6.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	49
7. Spis tabel.....	53
8. Piśmiennictwo.....	54
9. Załączniki	55

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 kwietnia 2011 r. w przypadku gdy firma zdecyduje się przestać odrębne dla wskazań AE lub 31 marzec 2011 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 ostrej białaczki szpikowej 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 kwietnia 2010 znak: MZ-PLE-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):

Leczenie ostrej białaczki szpikowej

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 (substancje czynne zastosowane jako komparatory w badaniach klinicznych oraz wykazane przez NFZ jako stosowane w warunkach polskich):

Substancje stosowane we wskazaniu wg ICD 10	
D46.3	C92.0
Cytarabinum^a (EBEWE PHARMA, PFIZER EUROPE, PACIRA), Daunorubicinum^{ab} , Mitoxantronum^{ab} , Fludarabinum (EBEWE PHARMA, BAYER SCHERING, TEVA),	Asparaginasum (MEDAC), Bleomycin sulphate (NIPPON KAYAKU, TEVA), Busulfanum (PIERRE FABRE MEDICAMENT, LABORATOIRES GENOPHARM), Cisplatinum (EBEWE PHARMA, TEVA, PHARMACIA ITALIA, PLIVA LACHEMA), Cladribinum (INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., LIPOMED), Cyclophosphamidum (AVRENTIM, INPHARM, BAXTER), Cytarabinum^a (EBEWE PHARMA, PFIZER EUROPE, PACIRA), Dacarbazinum (PLIVA LACHEMA), Dasatinib (BRISTOL MYERS SQUIBB), Daunorubicinum^b , Dexrazoxani hydrochloridum (NOVARTIS PHARMA, TOPOTARGET), Doxorubicinum w tym Doxorubicinum Liposomanum PFIZER EUROPE, MEDAC, INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., SCHERING-PLOUGH, DELFARMA SP. Z O.O., LEMERLY S.A. DE C.V., EBEWE PHARMA, ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD, PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., , Epirubicinum (INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., MEDAC, EBEWE PHARMA, TEVA, ACCORD HEALTHHCARE, FRESENIUS KABI ONCOLOGY, ACTAVIS GROUP, PFIZER EUROPE), Etoposidum (EBEWE PHARMA, EURO NIPPON KAYAKU, BRISTOL MYERS SQUIBB), Fludarabinum (EBEWE PHARMA, BAYER SCHERING, TEVA), Hydroxycarbhidum (PLIVA, MEDAC, ADDMEDICA), Idarubicin^a (TEVA, PFIZER EUROPE), Imatinib (NOVARTIS EUOPHARM), Interferon alfa (ALFA WASSERMANN, SCHERING-PLOUGH, BIOGEN, SCHERING AG, BAYER SCHERING, NOVARTIS, SWEDISH ORPHAN INTERNATIONAL, ROCHE POLSKA, GLAXO GROUP), Melphalanum (LABORATOIRES GENOPHARM), Mercaptopurinum (VIS ZAKŁADY CHEM-FARM.), Mesnum (UCB, BAXTER ONCOLOGY), Methotrexatum (EBEWE PHARMA, MEDAC, PLIVA LACHEMA, ORION CORPORATION), Mitoxantronum^{ab} Nilotinib (NOVARTIS EUOPHARM), Pegasparaginasum (MEDAC), Thalidomide (CELGENE), Tioguaninum (LABORATOIRES GENOPHARM), Tretinoinum (F.HOFFMANN LA ROCHE), Vinblastinum (GEDEON RICHTER, TEVA), Vincristinum (GEDEON RICHTER, TEVA),

^a komparatory w RCT; ^b Substancja czynna dostępna w ramach importu docelowego;

Źródło: Załącznik AW - 1, <http://bil.aptek.pl/servlet/bil/start>,

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 ostrej białaczki szpikowej** przy wykorzystaniu **produktu leczniczego Vidaza® (azacytydyna)** do dnia 31 stycznia 2011 r. otrzymano pismem z dnia 19.04.2010 r., znak: MZ-PL-460-8365-246/GB/10.

Pismem z dnia 22.11.2010 r. znak: MZ-PL-460-8365-351/GB/10 MZ zmieniono termin wydania rekomendacji Prezesa [patrz punkt 1 i 2.3.1.5].

Należy zauważyć, iż określone przez ChPL wskazanie rejestracyjne azacytydyny jest węższe niż zleczone przez MZ do oceny przez Agencję [patrz pkt. 2.3.1.2.].

Źródło: Załącznik AW - 2

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10

D46.3: oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją, którą charakteryzuje pancytopenia ze znaczną niedokrwistością i trójukładową dysplazją komórek szpiku

C92.0: ostra białaczka szpikowa

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

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

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

Obraz kliniczny choroby obejmuje następujące objawy: ogólne, związane z niedokrwistością, związane z upośledzeniem odporności (zakażenia), a także objawy skazy krwotocznej (plamica, wynaczynienia, krwawienia, zaburzenia krzepnięcia i zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego), leukostazy (zaburzenia mikrokrążenia, głównie naczyń mózgowych i płucnych), nacieczenia narządów przez komórki białaczkowe, bóle kości i stawów, ból brzucha i objawy otrzewnowe.

Zgodnie z wprowadzoną w 2008 r. klasyfikacją WHO ostrą białaczkę rozpoznaje się, jeśli **liczba blastów** w szpiku wynosi **> 20%**. Wartość blastozy w szpiku <20% pozwala na rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego (MDS). Stwierdzenie zmiany cytogenetycznej t(15;17), inv(16) i t(8;21) wystarcza do rozpoznania AML bez względu na odsetek blastów. Zmiana w odniesieniu do wcześniejszej klasyfikacji FAB dotyczy m.in. pacjentów z RAEB-t (21-30% blastów) - obecnie AML, zaliczanych wcześniej do MDS.

Tabela 1. Podział ostrych białaczek szpikowych według WHO 2008

Ostre białaczki z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi wyodrębnione z klasyfikacji FAB
AML z translokacją t(8:21) (q22;q22), AML 1 (CBFalfa/ETO)+
AML z translokacją t(15:17) (q22;q11-12), PML/RARalfa+
AML z inwersją inv (16) (p13;q11), CBFbeta/MYCH1+
AML z translokacją t(9:11)(p22;q23); MLLT3-MLL
AML z translokacją t(6:9) (p23;q34); DEK-NUP214
AML z inwersją inv(3)(q21;q26.2) lub translokacją t(3:3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
AML megakarioblastyczna z translokacją t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
Ostre białaczki ze zmutowanym NPM1

Ostre białaczki ze zmutowanym CEBPA
AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją (MDS)
AML związane z wcześniejszą chemio-/radioterapią
AML bez specyfikacji innej niż morfologiczna
AML mało zróżnicowana (wg FAB –M0)
AML bez cech dojrzewania (wg FAB M1)
AML z dojrzewaniem (wg FAB M2)
Ostra białaczka mielomonocytoza (wg FAB M4)
Ostra białaczka monocytoza (wg FAB M5)
Ostra białaczka erytroblastyczna (wg FAB M6)
Ostra białaczka megakariocytoza (wg FAB M7)
Ostra białaczka bazofilowa
Ostra panmieloza z mielofibrozą
Mięsak mieloidalny
AML związana z zespołem Downa

Wyjściowa **ocena rokowania** określona na podstawie charakterystyki cytogenetycznej i zmian molekularnych (grupa ryzyka standardowego, pośredniego i wysokiego), cech klinicznych i laboratoryjnych (negatywny wpływ na szansę uzyskania remisji – starszy wiek, MDS poprzedzający białaczkę, przebyta chemio-/radioterapia, wysoka blastoza) pozwala na optymalizację metody leczenia.

Pacjenci w wieku < 60 lat

W tej grupie postępowanie terapeutyczne ma na celu wyleczenie, jednakże uwzględnia się stopień ryzyka oraz podatność na leczenie ocenianą podstawowymi kryteriami remisji i monitorowaniem minimalnej choroby resztkowej.

Pacjenci w wieku > 60 lat

Częstość zachorowań na AML wzrasta z wiekiem. Wyniki leczenia są gorsze u chorych >60 r.ż. ze względu na częstsze występowanie białacek wtórnych (poprzedzone MDS i narażeniem na czynniki toksyczne dla szpiku), źle rokujących zmian cytogenetycznych i molekularnych, lekooporności oraz wyższe wskaźniki oceniające stan biologiczny i choroby współistniejące. Pacjentów w wieku > 60 lat dzieli się w oparciu o wskaźniki biologiczne na 3 podgrupy:

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

Leczenie AML obejmuje:

- 1) **indukcję** remisji całkowitej (usunięcie masy guza); dodatkowo powtórzonej w przypadku uzyskania jedynie częściowej remisji;
- 2) **konsolidację** remisji (usunięcie minimalnej choroby resztkowej); u chorych wysokiego ryzyka możliwa wczesna transplantacja komórek krwiotwórczych;
- 3) **leczenie pokonsolidacyjne** w celu utrwalenia stanu remisji i zabiegania nawrotom choroby, dostosowane do stopnia ryzyka nawrotu, podtypu białaczki i stanu biologicznego pacjenta, w tym:
 - **allograftacja hematologicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT)** stosowana u pacjentów w CR1 z grupy dużego i pośredniego ryzyka w dobrym stanie biologicznym (młodszy wiek, brak chorób współistniejących); chorych w kolejnych remisjach niezależnie od grupy ryzyka, chorych w PR lub we wczesnej fazie wznowy białaczki; u osób starszych lub biologicznie słabszych stosuje się odmiany allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem; allo-HSCT niewskazana u chorych z rozwiniętą chorobą lub w stanie terminalnym;
 - **autograftacja hematologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT)** stosowana u chorych w CR1, z grup pośredniego i korzystnego ryzyka, u których nie jest możliwa allo-HSCT z powodu braku dawcy lub występowania przeciwwskazań biologicznych. U chorych z grupy wysokiego ryzyka wyniki są niezadowolające. Przeszczepienie pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 45-60%;
 - **leczenie podtrzymujące remisję** u chorych z małym ryzykiem nawrotu, chorych w starszym wieku i w złym stanie ogólnym; stanowi opcję dla chorych z przeciwwskazaniami do HSCT; pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 10-15%;
 - **obserwacja + kontrola OUN**; pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 10-15%;

- 4) leczenie postaci opornych: terapia II linii podana w zaleceniach, leczenie w ramach programów badawczych, leczenie paliatywne;
- 5) leczenie nawrotów choroby: leczenie reindukujące remisję I lub II linii (zależnie od czasu wznowy i jej charakteru), leczenie w ramach programów badawczych, leczenie paliatywne.

Zgodnie z kryteriami EBMT brak wskazań do przeszczepienia hematologicznych komórek krwiotwórczych dotyczy głównie przypadków, gdy według aktualnych danych inne leczenie daje dobre wyniki lub choroba jest zbyt zaawansowana albo stan chorego zbyt ciężki (np. chorzy bez remisji, w podeszłym wieku, ze współistniejącymi chorobami).

Źródło: Załącznik AW - 3, 4, [9, 15, 14]

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Ostra białaczka szpikowa jest nowotworem o agresywnym przebiegu. Konsekwencją choroby jest przedwczesny zgon oraz trwałe lub przejściowe obniżenie jakości życia [redacted]. Nieleczona AML (przebieg naturalny) [redacted] w krótkim czasie, [redacted] w ciągu kilku tygodni / miesięcy **prowadzi do zgonu** z powodu powikłań choroby (głównie infekcyjnych i krwotocznych). Wydłużenie czasu od ustalenia rozpoznania do rozpoczęcia leczenia pogarsza wyniki. Rokowanie u chorych na AML w starszym wieku, zwłaszcza na podłożu MDS jest złe [redacted].

Źródło: Załącznik AW 5-8

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Według ekspertów przedmiotowa technologia ratuje życie i prowadzi do poprawy stanu zdrowia, zapobiega przedwczesnemu zgonowi. Zgodnie z opinią [redacted] „Vidaza pozwala uzyskać remisję u 40-55% chorych, w tym 20% remisji całkowitej. 2-letnie przeżycie leczonych Vidazą wynosi 50,8% w porównaniu do 28% leczonych konwencjonalnie (p<0,0001) dane wg McCormack i wsp. OncoTargets and Therapy 2010, 3:157-165”. [redacted] „w prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym wykazano, że u chorych na ostrą białaczkę szpikową z liczbą blastów w szpiku <30%, niekwalifikujących się do alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych stosowanie azacytydyny w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi (intensywna chemioterapia, małe dawki arabinozydu cytozyny, leczenie objawowe:

- Wydłuża przeżycie z 16 do 24,5 miesiąca i zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia po 2 latach z 16% do 50% (p=0,005)
- Zwiększa prawdopodobieństwo uniezależnienia od przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych (41% vs 18%, p=0,04)
- Zmniejsza częstość występowania gorączki wymagającej dożylnego stosowania antybiotyków (0,6/rok vs. 1,1/rok, p=0,003)
- Zmniejsza liczbę dni hospitalizacji (26/rok vs. 50,9/rok, p<0,0001)”.

Źródło: Załączniki AW – 7, 8

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Zgodnie z treścią analiz dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny komparatorami dla azacytydyny w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową **niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych** są:

- najlepsze leczenie wspomagające (BSC) lub
- najlepsze leczenie wspomagające ze standardową chemioterapią (BSC + IC) lub

¹ Pan Profesor przesłał stanowisko jedynie w wersji elektronicznej

- najlepsze leczenie wspomagające z niskimi dawkami cytarabiny (BSC + LDC).

Według rekomendacji **Polskiej Unii Onkologii** z 2009 r. polichemioterapia indukująca remisję u chorych z AML [z wyjątkiem białaczki promielocytowej z t(15:17)] jest oparta na standardzie, którym jest skojarzenie antracykliny podawanej przez 3 dni i arabinozydu cytozyny (cytarabina) stosowanego przez 7 dni. Najpowszechniejszy program to daunorubicyna plus cytarabina („DA 3+7”). Doświadczenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych potwierdziło wartość zastosowania w konsolidacji remisji 2 cykli, w tym jednego z dodaniem mitoksantronu: złożonego z dużych dawek Ara-C i HAM (Ara-C i mitoksantron).

Zgodnie z rekomendacjami NCCN 2011 **terapia o mniejszej intensywności** stanowi opcję u pacjentów z AML >60 rż:

- z PS 0-2 i korzystnymi markerami molekularnymi i cytogenetycznymi w przypadku AML de novo - niepoprzedzonej MDS lub chemioterapią cytotoksyczną (cytarabina podawana podskórną, azacytydyna),
- z PS 0-2 i niekorzystnymi markerami molekularnymi i cytogenetycznymi, AML poprzedzonej MDS lub wtórnej względem wcześniejszej terapii cytotoksycznej (azacytydyna)
- z PS >2 (cytarabina podawana podskórną, azacytydyna).

W badaniu AZA-001 leczenie **niskimi dawkami cytarabiny (LDC)** obejmuje dawkowanie 20 mg/m² podskórną przez 14 dni.

Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) jest opcją terapeutyczną m.in. dla osób z przeciwwskazaniami do wykonania HSCT, pacjentów którzy nie odpowiedzieli na leczenie o mniejszej intensywności (w tym azacytydyną) oraz inne metody lecznicze, pacjentów po progresji lub nietolerujących chemioterapii.

Leczenie wspomagające ostrych białaczek szpikowych ma podstawowe znaczenie dla przeprowadzenia skutecznego leczenia indukcyjnego i dla przeżycia wczesnego okresu leczenia, a także w trakcie leczenia konsolidującego i reindukcji u chorych ze wznową białaczki. Obejmuje:

- zapobieganie i leczenie zakażeń – m.in. zapewnienie sterylności otoczenia i żywności, dekontaminacja przewodu pokarmowego, antybiotyki o szerokim spektrum działania, środki przeciwwgrzybicze,
- leczenie niedokrwistości i zaburzeń krzepnięcia, zapobieganie powikłaniom krwiotocznym – transfuzje produktów krwiopochodnych (m.in. koncentraty krwinek czerwonych, koncentraty krwinek płytkowych, preparaty ubogoleukocytarne, napromieniowane),
- profilaktykę zespołu lizy guza (odpowiednie nawodnienie, allopurinol oraz alkalizacja moczu, rasburykaza),
- zapobieganie wymiotom,
- skrócenie czasu aplazji i przyspieszenie regeneracji szpiku po chemioterapii – preparaty G-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: Załącznik AW – 1, 3- 4, 9-11, [10, 15]

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczebność według ekspertów

„w Polsce liczbę chorych na **ostre białaczki w wieku powyżej 65 roku życia** można szacować na 800 osób w oparciu o dane szwedzkie i amerykańskie. Z kolei zgodnie ze statystyką prowadzoną przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie liczba chorych w tym wieku, którzy rzeczywiście trafiają do ośrodków hematologicznych wynosi około **250 osób**. Z tej liczby część wymaga leczenia intensywnego, a część ze względu na zły stan nie będzie się kwalifikować nawet do leczenia

² Pan Profesor przesłał stanowisko jedynie w wersji elektronicznej

azacytydyną. To oznacza, że **liczbę chorych ze wskazaniami do leczenia azacytydyną** można szacować na około **100 osób rocznie**. Do tego dochodzi podobnie liczebna grupa chorych młodych z opornymi i nawrotowymi białaczkami.”

Źródło: Załącznik AW - 5

████████████████████

- **MDS, grupa ryzyka pośredniego 2 i wysokiego:** chorobowość **450 osób**, z tego około 270 osób mogłoby kwalifikować się do leczenia Vidazą (oszacowanie własne wg danych Polskiego Rejestru MDS). Brak pełnych danych o zapadalności;
- MDS z zaburzeniami chromosomu 7: brak danych w Polsce o chorobowości i zapadalności (65% chorych nie ma wykonanego badania cytogenetycznego). Wg światowych danych epidemiologicznych można szacować, że chorzy z tym zaburzeniem cytogenetycznym w większości należą do grupy ryzyka pośredniego 2 i wysokiego;
- **AML z obecnością 20-30% blastów szpiku:** brak dokładnych danych. Wg Polskiego Rejestru Ostrej Białaczki PALG zapadalność mogłaby wynosić **100 przypadków/rok** (oszacowanie własne). Brak danych o chorobowości.
- przewlekła białaczka mielomonocytoza: brak danych (raczej bardzo nieliczna grupa w porównaniu z w/w).

Źródło: Załącznik AW - 6

████████████████████ liczebność populacji wynosi „około **100 chorych rocznie** (szacunek własny) (10% zachorowań na ostre białaczki szpikowe)”

Źródło: Załącznik AW - 12

Wg oszacowania własnego ██████████ (brak dostępnych danych) chorobowość i zapadalność w odniesieniu do AML z liczbą blastów w szpiku $\leq 30\%$ u chorych niekwalifikujących się do alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych wynosi ok. **40 pacjentów/rok**.

Źródło: Załącznik AW - 7

Odnalezione dane epidemiologiczne

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

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

- 2,1 wg danych polskich [17] - współczynnik standaryzowany dla mieszkańców >18 rż;
- 2,2 wg danych niemieckich [rejestr Dusseldorf, 12];
- 3,4 w populacji ogólnej (1,2 u osób w wieku 30 lat i ponad 20 u osób w wieku 80 lat) [6], 3,7 [21] lub 3,9 [16] wg danych amerykańskich.

Rejestry

Krajowy Rejestr Nowotworów Centrum Onkologii

Dane raportowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów Centrum Onkologii są niepełne, uwzględniają jedynie ogólne rozpoznanie białaczka szpikowa (ICD-10: C92), bez uwzględnienia podtypów. Odnotowano następującą liczbę zachorowań: 1 046 w 2006r., 1031 w 2007r. oraz 1 015 w 2008r.

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

³ ██████████ zgłosił konflikt interesów

Tabela 2. Liczba i struktura zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki szpikowe u dorosłych w latach 2004-2006 [17].

Rozpoznanie		Liczba chorych ^a		
		2004	2005	2006
Ostra białaczka szpikowa	ogółem	560	560	637
	Chorzy < 60 rż	265	265	287
	Chorzy > 60 rż	295	295	351
	Z wieloliniową dysplazją	119	123	120
	Wtórna	14	16	15

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

Inne źródła

Wg publikacji Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej „rocznie w Polsce zachorowuje na ostre białaczki szpikowe około **700 dorosłych osób**” [9].

Wg podmiotu odpowiedzialnego „brak jest jakichkolwiek danych dotyczących wielkości populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową wg klasyfikacji WHO z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją”.

Tabela 3. Liczebność populacji wg podmiotu odpowiedzialnego (wg Tabeli 5, 6, 7, 10 z BIA)

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

Źródło: załącznik AW -13, <http://85.128.14.124/krn/>

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

Tabela 4. Komparatory dla azacytydyny w leczeniu AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją zgodnie z klasyfikacją WHO u pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania HSCT.

Komparator		Podmiot odpowiedzialny	Stanowisko eksperckie				Rejestracja w AML	
			A	B	C	D		
LDC	cytarabina	x	x	x	x	x		
IC	chemioterapia typowa dla AML, polichemioterapia indukcyjna / konsolidująca		xxx	x	xxxx	xxx		
	Cytarabina (arabinozyd cytozyny)	x	x	x	x	x	x	
	antybiotyk antrycyklinowy	daunorubicyna	x	x	x	x	x	bd
		idarubicyna	x					x
		mitoksantron	x		x	x	x	bd
	etopozyd	x		x	x	x		
	tioguanina						x	
melfalan		x				bd		
hydroksykarbamid					x			
6-merkaptopuryna					x	x		
BSC, leczenie paliatywne - objawowe	x	xx	xxx		x			

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

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: podskórnie,
- 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, włączenia 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: Załącznik AW 14-15

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Committee for Orphan Medicinal Products przy EMA uznał azacytydynę za „lek sierocy” (lek stosowany w chorobach rzadkich; kryterium przyznawane z uwzględnieniem: ciężkości stanu zdrowotnego, dostępności alternatywnych metod leczenia, występowania stanu zdrowotnego z częstością nie większą niż 5/10 000 osób lub niedostatecznej stopy zwrotu kosztów inwestycji) w leczeniu:

- MDS - w dniu 6 lutego 2002 r. (EU/3/01/084)
- AML - w dniu 29 listopada 2007 r. (EU/3/07/509).

W okresie, kiedy preparat Vidaza® oznaczano jako lek sierocy, CMML kwalifikowano jako rodzaj MDS.

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).

Lek jest dostępny wyłącznie na receptę (kategoria Rp – zastrzeżona).

Azacytydyna została dopuszczona do obrotu na terenie USA w 2004 r. – postać do iniekcji podskórnej oraz w 2007 r. – postać do iniekcji dożylniej.

Źródło: <http://www.ema.europa.eu>,

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2004/ucm108300.htm>,

<http://www.mds-foundation.org/pdf/vidaza807.pdf>.

załącznik AW - 11

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt leczniczy Vidaza® zarejestrowano w leczeniu **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: Załącznik AW - 14



2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Leczenie ostrej białaczki szpikowej.

Źródło: Załącznik AW -2

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tabela 5. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
	<ul style="list-style-type: none"> • MDS (typ RAEB), • AML na podłożu MDS, • nawrót AML po alogenicznej transplantacji
	<ul style="list-style-type: none"> • MDS pośredniego 2 i wysokiego ryzyka, • MDS z zaburzeniami cytogenetycznymi chromosomu 7, • ostre białaczki szpikowe z obecnością 20-30% blastów w szpiku, • przewlekła białaczka mielomonocytowa z odsetkiem blastów 10-29% bez cech choroby mieloproliferacyjnej

Ekspert	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> AML z liczbą blastów w szpiku $\leq 30\%$ u chorych niekwalifikujących się do alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych

Źródło: Załącznik AW – 6-8

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**.

Ocena azacytydyny we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki szpikowej w terminie do 31.01.2011r. została zlecona przez Ministra Zdrowia pismem z dnia 19.04.2010 r., znak: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10. MZ ww. pismem zlecił również wydanie rekomendacji Prezesa AOTM dla produktu leczniczego Vidaza® (azacytydyna) w leczeniu zespołów mielodysplastycznych do dnia 31.12.2010r.

W związku z faktem, iż podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Vidaza® przedłożył analizę ekonomiczną wspólną dla MDS i AML, gdzie współczynniki ICER i ICUR nie zostały oszacowane oddzielnie dla ww. wskazań, 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 31.03.2011r.

W dniu 30.11.2010 r. AOTM poinformowała podmiot odpowiedzialny o stanowisku MZ i poprosiła o przygotowanie odrębnych analiz ekonomicznych dla MDS i AML. Pismem z dnia 29.12.2010 r. podmiot odpowiedzialny poinformował, iż dostarczy analizę farmakoekonomiczną dla wskazania MDS opartą o dane pochodzące od pacjentów wyłącznie z rozpoznaniem MDS (wg 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 farmakoekonomicznych. 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: Załącznik AW -2 , 16

2.3.2. Komparatory

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

Tabela 6. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	„U tych chorych obecnie stosuje się leczenie objawowe, a także leczenie małymi dawkami arabinozydu cytozyny, hydroksykarbamid, 6-merkaptopurynę i tioguaninę.”
[REDAKTOWANE]	„leczenie paliatywne (transfuzja KKCz i KKP); Alkoran; polichemioterapia indukcyjna (DA)”
[REDAKTOWANE]	„Tradycyjne metody chemioterapii”
[REDAKTOWANE]	„Chemioterapia skojarzona: arabinozy cytozyny + antybiotyk antracyklinowy”

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	„U chorych na ostrą białaczkę szpikową, zależnie od wieku, stanu klinicznego i obecności schorzeń współistniejących stosuje się obecnie: intensywną chemioterapię indukującą (zwykle daunorubicyna + arabinozyd cytozyny +/- kladrybina) i konsolidującą (mitoksantron, arabinozyd cytozyny) +/- alogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych; chemioterapię cytostatyczną nieukierunkowaną na uzyskanie całkowitej remisji np. małe dawki arabinozydu cytozyny; leczenie objawowe (przetoczenia składników krwi, antybiotyki)”

* [REDACTED] przesłał stanowisko jedynie w formie elektronicznej

* * [REDACTED] zgłosił konflikt interesów.

Źródło: Załącznik AW - 5-8, 12

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

Tabela 7. Interwencje, które mogą zastąpić wnioskowaną interwencję wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	„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.”
[REDACTED]	„leczenie paliatywne (transfuzja KKCz i KKP). Alkoran, polichemioterapia indukcyjna (DA)”
[REDACTED]	„Tradycyjne metody chemioterapii”
[REDACTED]	„Chemioterapia typowa dla ostrych białaczek”
[REDACTED]	„intensywna chemioterapia indukującą i konsolidującą; chemioterapia cytostatyczna nieukierunkowana na uzyskanie całkowitej remisji np. małe dawki arabinozydu cytozyny; leczenie objawowe bez chemioterapii”

** [REDACTED] przesłał stanowisko jedynie w formie elektronicznej

* * [REDACTED] zgłosił konflikt interesów.

Źródło: Załącznik AW - 5-8, 12

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

Tabela 8. Najtańsza interwencja stosowana w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

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

* [REDACTED] przesłał stanowisko jedynie w formie elektronicznej

* * [REDACTED] zgłosił konflikt interesów.

Źródło: Załącznik AW - 5-8, 12

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

Tabela 9. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

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

* [REDAKTOWANE] przesłał stanowisko jedynie w formie elektronicznej

* * [REDAKTOWANE] zgłosił konflikt interesów.

Źródło: Załącznik AW - 5-8, 12

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

Tabela 10. Interwencja rekomendowana w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

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

* [REDAKTOWANE] przesłał stanowisko jedynie w formie elektronicznej

* * [REDAKTOWANE] zgłosił konflikt interesów.

Źródło: Załącznik AW - 5-8, 12

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 AML.

3. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

W poniższym rozdziale opisano rekomendacje, które odnosiły się bezpośrednio do ostrej białaczki szpikowej. Natomiast rekomendacje odnoszące się do zespołów mielodysplastycznych zostały opisane w raporcie AOTM-OT-0391.

Tabela 11. Odnalezione rekomendacje kliniczne i finansowe

Kraj	Organizacja	Rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Uwagi
Rekomendacje kliniczne				
Hiszpania	CAMUH	2010	pozytywna	AML z 20-39% blastów i wieloliniową dysplazją
Holandia	CVZ	2009	pozytywna	AML z 20-39% blastów i wieloliniową dysplazją
Niemcy	MDS SG	2010	pozytywna	RAEB-t wg klasyfikacji FAB
Kanada	HC, CCEBC-MDS	2010	pozytywna	AML z 20-39% blastów i wieloliniową dysplazją; pacjenci, u których nie można natychmiast wykonać HSCT
USA	NCCN	2011	pozytywna	
Rekomendacje finansowe				
Australia	PBAC	2009	pozytywna	lista leków specjalistycznych
Francja	HAS	2009	pozytywna	w szpitalnictwie i usługach publicznych
Nowa Zelandia	PTAC	2010	pozytywna	AML związana z MDS
	CaTSoP	2009	pozytywna	Pacjenci zależni od transfuzji
Szkocja	SMC	2010	negatywna	niewystarczające dane dot. analizy ekonomicznej i uzasadnienia względem koszt-korzyść zdrowotna

3.1. Rekomendacje kliniczne

USA, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2011

U chorych w wieku ≥ 60 lat, z PS 0-2 i PS>2, w tym zarówno pacjentów z: AML niewywodzącym się z MDS, AML de novo oraz korzystnymi markerami molekularnymi/cytogenetycznymi, jak i AML wywodzącym się z MDS, AML wtórnym oraz niekorzystnymi markerami molekularnymi/cytogenetycznymi NCCN **rekomenduje** m.in. **azacytydynę** jako chemioterapię o niskiej intensywności w ramach indukcji, a po stwierdzeniu całkowitej remisji również jako terapię konsolidującą co 4-6 tygodni aż do progresji.

NCCN wskazuje również możliwość zastosowania czynników demetylujących (w tym azacytydyny) w ramach badania klinicznego w celu redukcji liczby blastów przy mniejszej toksyczności niż w przypadku chemioterapii indukcyjnej u pacjentów w wieku <60r.ż. z AML poprzedzoną MDS (przy braku wcześniejszej terapii azacytydyną) z planowanym HSCT. Jednocześnie NCCN podkreśla również brak jasnych przesłanek wskazujących na korzyści z zastosowania chemioterapii indukcyjnej przed HSCT zamiast samego HSCT u pacjentów z MDS wysokiego ryzyka i AML z niską liczbą blastów.

Źródło: Załącznik AW - 4

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. Terapię 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 <13x10⁹),

- AML z 20-39% blastów z wieloma dysplazjami wg WHO;

- pacjentów, którzy nie są kandydatami do przeszczepienia krwiotwórczych komórek progenitorowych;
- pacjentów z ECOG 0-2.

Źródło: Załącznik AW – 17

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: Załącznik 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: Załącznik AW – 19

Kanada, Canadian Consortium on Evidence-Based Care in MDS (CCEBC-MDS), 2010

The Canadian Consortium on Evidence-Based Care in MDS **rekomenduje** azacytydynę jako pierwszą linię terapii u wszystkich pacjentów z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem MDS według IPSS, włączając sklasyfikowanych przez WHO, pacjentów z **AML (20-30% blastów)**, u których nie można przeprowadzić **natychmiast** allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Źródło: Załącznik AW – 20

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, pod warunkiem że pacjenci nie kwalifikują się do przeszczepów komórek macierzystych.

Źródło: Załącznik AW – 21

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

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

PTAC **rekomenduje finansowanie** azacytydyny w ramach Pharmaceutical Schedule w leczeniu pacjentów z MDS z pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem, CMML lub **AML związanym z MDS**.

Źródło: Załącznik AW – 22

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**.

Źródło: Załącznik AW – 23

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 ostrą białaczką szpikową, 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. Producent nie przedstawił analizy ekonomicznej i uzasadnienia dla kosztów leczenia w powiązaniu do korzyści zdrowotnych, które byłyby wystarczające do uzyskania akceptacji przez SMC.

Źródło: Załącznik AW – 24

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 wnioskodawca zaoferował dalszą redukcję ceny.

Źródło: Załącznik AW – 25

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. Główną korzyść w zakresie wydłużenia mediany całkowitego czasu przeżycia obserwowano po zastosowaniu produktu Vidaza® w porównaniu ze stosowaniem standardowej opieki. 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: Załącznik AW – 26

Dodatkowe informacje

Zgodnie z informacjami zawartymi w rekomendacji **American Society of Hematology** opracowanej przez panel ekspertów **European LeukemiaNet** z 2010 r. azacytydyna jest obecnie terapią badaną u pacjentów w podeszłym wieku z AML.

Źródło: Załącznik AW – 27

Zgodnie z **projektem rekomendacji** (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: Załącznik AW – 28

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.

Źródło: Załącznik AW – 28

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

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

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.

Tabela 12. Dane DGL NFZ – liczba złożonych wniosków i zgód na chemioterapię niestandardową z zastosowaniem azacytydyny (Vidaza®) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych oraz koszt jej finansowania w latach 2009 – 2010.

T							

Źródło: Załącznik AW - 1

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 obrębie szpitalnictwa), ponadto jest finansowany w Australii w ramach programu dotyczącego leków wysokospecjalistycznych obejmującego publiczne i prywatne szpitale oraz w Szwajcarii.

Źródło: Załącznik AW - 11

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.kompendium.ch/PricePackages.aspx?lang=fr>

5. Wskazanie dowodów naukowych

W odniesieniu do przedmiotowego wskazania (AML) podmiot odpowiedzialny przekazał następujące analizy farmakoekonomiczne:

- Kowalska M. et al. Analiza porównawcza efektywności klinicznej azacytydyny (Vidaza) ze standardowymi schematami leczenia w terapii pacjentów z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją wg kwalifikacji WHO. Instytut Arcana, Kraków 2010,
- Augustyńska J. et al. Analiza ekonomiczna zastosowania azacytydyny w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku wg skali IPSS oraz ostrą białaczką szpikową. Instytut Arcana, Kraków 2010,
- Augustyńska J. et al. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: azacytydyna (Vidaza) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją. Instytut Arcana, Kraków 2010.

Źródło: Załącznik AW – 11, 13, 29

5.1. Analiza kliniczna

Celem przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy efektywności klinicznej jest odpowiedź na pytanie czy zastosowanie **azacytydyny** w terapii pacjentów z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją wg klasyfikacji WHO niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych jest skuteczniejsze i posiada lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z leczeniem standardowym rozumianym jako **najlepsze leczenie wspomagające, standardowa chemioterapia i niskie dawki cytarabiny oraz w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym.**

5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Tabela 13. Metodologia analiz przedstawionych 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
Kowalska M et al. 2010 Analiza kliniczna producenta	Porównanie efektywności klinicznej azacytydyny ze standardowymi schematami leczenia u pacjentów z AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją wg WHO niekwalifikujący się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych	Ostatnie wyszukiwanie 24.08.2010 r.	Populacja: pacjentów z AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją wg WHO niekwalifikujący się do HSCT Interwencja: Azacytydyna (Vidaza®) 75mg/m ² /dz. s.c. przez 7 dni w 28 dniowym cyklu leczenia Komparatory: standardowe leczenie CCR (BSC/BSC+IC/ BSC+LDC) Efekty zdrowotne: czas przeżycia, odpowiedź na zastosowane leczenie, bezpieczeństwo. Rodzaj badań klinicznych: RCT.	AZA N=55 CCR N=58 w tym BSC N=27 LDC N=20 IC N=11	Publikacja Fenaux 2010	Włączona publikacja jest opisem subpopulacji pacjentów z AML z badania AZA-001

Populację docelową przedstawionej analizy stanowili pacjenci z ostrą białaczką szpikową 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją zgodnie z klasyfikacją WHO, niekwalifikujący się do przeszczepu krwiotwórczych

komórek macierzystych. Jest to subpopulacja pacjentów, którzy brali udział w badaniu AZA-001 (pacjenci z MDS-pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wg IPSS - podtyp RAEB-1 i RAEB-2, AML i CMML). Wyniki dla pacjentów z AML przedstawiono w publikacji Fenaux 2010.

Interwencja to azacytydyna (Vidaza®) w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała na dzień, podawana podskórnie przez 7 dni co 28 dni.

Komparatorami dla ocenianej interwencji były schematy standardowego leczenia (CCR), przez które rozumiano:

- najlepsze leczenie wspomagające (**BSC**) - włączając transfuzje produktów krwi i antybiotyki z G-CSF w infekcjach neutropenicznych, lub
- najlepsze leczenie wspomagające i intensywną chemioterapię (**BSC + IC**) - indukcja cytarabiną 100-200mg/m²/dobę i.v. przez 7 dni i 3 dni i.v., daunorubicyna (45-60mg/m²/dobę), idarubicyna (9-12mg/m²/dobę) lub mitoksantron (8-12mg/m²/dobę); pacjenci z CR lub PR po indukcji otrzymywali 1 lub 2 konsolidacje ze zredukowanych dawek leków cytotoksycznych, lub
- najlepsze leczenie wspomagające i niskie dawki cytarabiny (**BSC + LDC**) – cytarabina w dawce 20mg/m²/dobę przez 14 dni, co 28 dni, ≥4 cykle.

Są to schematy terapeutyczne, które były stosowane w badaniu AZA-001.

Zestawienie ocenianych **punktów końcowych**:

- całkowity czas przeżycia (OS) – czas od daty randomizacji do daty zgonu, niezależnie od przyczyny (mediana w miesiącach, liczby i odsetki pacjentów, HR),
- całkowita odpowiedź na leczenie (CR) – oceny w oparciu o kryteria IWG (liczby i odsetki pacjentów),
- 2-letni wskaźnik przeżycia – odsetek pacjentów, którzy przeżyli 24 miesiące od momentu randomizacji (wskaźnik, %),
- uniezależnienie od transfuzji – oceniany jako brak konieczności transfuzji RBC i PLT podczas 56 kolejnych dni (wskaźnik).

W dyskusji wspomniano o przeglądzie systematycznym odnalezionym w trakcie przeprowadzonego przez autorów analiz podmiotu odpowiedzialnego wyszukiwania w bazach medycznych, Gurion 2010, w którym porównano 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. Ze względu na fakt, iż do przeglądu Gurion 2010 zostały włączone badania uwzględniające pacjentów z: MDS-pośrednim-2 i wysokim ryzykiem wg IPSS (podtyp RAEB-1 i RAEB-2), AML i CMML bez podania wyników dla poszczególnych subpopulacji w niniejszym raporcie nie omówiono tego przeglądu.

Dodatkowo autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego w dyskusji przedstawili dwie publikacje: Silverman 2006 i Sudan 2006 (patrz rozdział 5.1.3.1.1 niniejszego raportu).

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych Pubmed, EmBase, oraz Cochrane Library (*The Cochrane Controlled Trials Register*) przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu, innych niż włączone do analizy podmiotu odpowiedzialnego.

Źródło: Załącznik AW - 11

Tabela 14. Charakterystyka badania włączonego do oceny skuteczności klinicznej azacytydyny (Vidaza®)

Publikacja	Metodyka	Interwencja	Liczba i charakterystyka populacji			Ocenił punkty końcowe	Uwagi
			Liczba pacjentów	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia		
Fenaux et al. 2010 (AZA-001)	Badanie AZA-001 wieloośrodkowe, międzynarodowe, z randomizacją, podtyp IIA. Badanie III fazy. Brak zaślepienia. Ocena wg skali Jadad – nie oceniono. Sponsor: Celgene Corporation	AZA w dawce 75mg/m ² /dz. s.c. przez 7 dni, cykle co 28 dni. CCR leczenie standardowe w tym: BSC – najlepsze leczenie wspomagające tj.: transfuzje, antybiotyki LDC – niskie dawki cytarabiny 20mg/m ² /dz. s.c., przez 14 dni SCT – standardowa chemioterapia – schemat 7+3 cykl indukcyjny – cytarabina w dawce 100-200mg/m ² /dz. przez 7 dni + antracyklina (daunorubicyna 45-60mg/m ² /dz, idarubicyna 9-12 mg/m ² /dz, mitoksantron 8-12 mg/m ² /dz.) przez 3 dni; dodatkowo potencjalnie do 2 cykli konsolidacyjnych, jeżeli wystąpiła CR lub PR w czasie indukcji. Mediana okresu leczenia 20,1 m-ca (zakres 0,03; 38,4)	AZA N=55 CCR N=58 w tym BSC N=27 LDC N=20 IC N=11	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z ≥20% blastów w szpiku lub we krwi obwodowej (RAEB-t wg FAB i AML wg WHO), wiek ≥ 18 r.ż. ECOG 0-2 oczekiwana długość życia ≥ 3 m-ce pisemna zgoda na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> MDS wyidukowany leczeniem wcześniejsze leczenie azacytydynam, decytabiną lub chemioterapią planowana allogeniczna transplantacja komórek. 	<ul style="list-style-type: none"> całkowity czas przeżycia (OS), 2-letni wskaźnik przeżycia całkowita odpowiedź na leczenie (CR), uniezależnienie od transfuzji krwi, działania niepożądane rezygnacje z leczenia ogółem, z powodu działań niepożądanych, gorączka wymagająca antybiotykoterapii, hospitalizacje 	Przed randomizacją dokonano preselekcji pacjentów w oparciu o wiek, stan i kondycję oraz występowanie chorób współistniejących dzieląc chorych do poszczególnych grup. Wyniki dla głównych punktów końcowych analizy skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1. dawkę leku i u których dokonano przynajmniej 1. pomiaru po podaniu leku.

Źródło: Załącznik AW - 11, Załącznik AW - 30

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

Analiza efektywności klinicznej dostarczona przez podmiot odpowiedzialny jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych, jednakże zwrócono uwagę na pewne ograniczenia.

1) Analizy przekazane przez podmiot odpowiedzialny zostały wykonane w oparciu o badanie kliniczne AZA-001, w którym uczestniczyli pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka: niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB), niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów w okresie transformacji (RAEB-t) lub przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML) zgodnie z obowiązującym systemem klasyfikacji French American British (FAB) oraz o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z Międzynarodowym Wskaźnikiem Prognostycznym (IPSS). Klasyfikacja FAB była jedyną używaną do 2000 roku, w którym to opublikowano klasyfikację WHO. Najważniejsze zmiany, które wprowadziła nowa klasyfikacja to:

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

W związku z powyższym, według nowej klasyfikacji WHO w badaniu AZA-001 znaleźli się pacjenci z trzema wskazaniem: MDS-pośredniego-2 i wysokiego ryzyka wg IPSS (podtyp RAEB-1 i RAEB-2), AML i CMML.

Publikacja Fenaux 2010, na której oparto AEK jest **retrospektywną** analizą subpopulacji badania AZA-001 wykonaną dla grupy pacjentów z RAEB-t (21-30% blastów) włączonych do badania AZA-001, uznawanych obecnie za pacjentów z ostrą białaczką szpikową (**AML**) według aktualnej klasyfikacji WHO.

2) Ograniczenia związane z próbą kliniczną AZA-001:

- zgodnie z projektem badania przed randomizacją odbyła się **preselekcja** (pacjentów zakwalifikowano do leczenia 1 z 3 opcji) do grupy otrzymującej BSC, BSC + LDC oraz BSC + IC. Następnie w obrębie każdej z grup pacjentów randomizowano do grupy badawczej (AZA) lub kontrolnej (terapia zgodna z preselekcją). Preselekcja odbywała się w oparciu o lokalną praktykę, wiek, stan i kondycję pacjenta oraz występowanie chorób współistniejących czyli w oparciu o kryteria, które mogą mieć znaczenie przy doborze terapii oraz uzyskiwaniu efektów zdrowotnych;
- randomizacja odbywała się 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 do RAEB lub RAEB-t wg FAB na podstawie ilości blastów w szpiku kostnym: tych z 10-20% jako RAEB, a tych z 21-29% jako RAEB-t.
- nie oceniano jakości życia pacjentów,
- brak jest zaślepienia co może prowadzić do przeszacowania otrzymanych wyników (ograniczenie to zostało wspomniane przez autorów AEK),
Zgodnie z Raportem z Badania (CSR) poszczególne subiektywne oceny, takie jak spełnienie kryteriów włączenia do badania i odpowiedź hematologiczna były oceniane przez badaczy zgodnie z lokalną praktyką oraz centralnie przez niezależnego badacza. Zaślepienie dotyczące rodzaju zastosowanej terapii zastosowano w przypadku centralnego patologa i cytogenetyka, których oceny wykorzystano do analiz statystycznych. Niezależny komitet, który sprawdzał i zatwierdzał diagnozę wg FAB i WHO, klasyfikację IPSS oraz odpowiedź na leczenie nie znał ośrodka badawczego oraz danych osobowych pacjentów.
- do badania włączono wyłącznie pacjentów z **chorobą de novo**, stąd niemożliwe jest wyciąganie wniosków dotyczących MDS/AML wtórnych
- w fazie follow-up badania AZA-001 ośmiu pacjentów poddano przeszczepowi allogenicznemu.

3) Ograniczenia publikacji Fenaux 2010:

- publikacja Fenaux 2010 jest **retrospektywną analizą subpopulacji** włączonych do badania AZA-

- 001; w związku z jej charakterem nie przeprowadzono oceny w skali Jadad;
- dotyczy pacjentów z AML według aktualnej klasyfikacji WHO. W związku ze stratyfikacją uwzględniono również po 1 pacjencie z CMML w grupie: AZA, LDC i BSC.
 - późniejsze wyodrębnienie subpopulacji pacjentów ze zdiagnozowaną AML dokonane na podstawie nowej klasyfikacji WHO mogło spowodować zaburzenie istoty randomizacji i wystąpienie błędu systematycznego. W konsekwencji mogło to spowodować zaburzenie równowagi między porównywanymi interwencjami pod kątem nieznanymi czynników rokowniczych. Sposób wyodrębnienia populacji z AML stanowi potencjalne źródło obniżenia wiarygodności przeprowadzonej analizy podmiotu odpowiedzialnego (ograniczenie to zostało omówione przez autorów AEK)
 - przeprowadzono 2 typy analiz: porównanie ogólne AZA + BSC vs. CCR (N=106) oraz zgodne z preselekcją pacjentów w badaniu AZA-001 porównania AZA + BSC vs. LDC + BSC (N=32), AZA + BSC vs. IC + BSC (N=15), AZA + BSC vs. BSC (N=59). Należy także wspomnieć, iż po randomizacji pacjentów z AML, którzy przyjmowali poszczególne schematy leczenia, liczba pacjentów w poszczególnych grupach była bardzo zróżnicowana. Wynosiła ona od 5 (pacjenci przyjmujący AZA w ramieniu porównania z IC) do 36 (pacjenci przyjmujący AZA w ramieniu porównania z BSC). Ponadto **niska liczebność grup** mogła przełożyć się na brak istotności statystycznej uzyskanych wyników;
- 3) W badaniu AZA-001 dla określenia, która opcja terapeutyczna w obrębie CCR jest najskuteczniejsza dokonano analizy w podgrupach: AZA+BSC vs. BSC, AZA+BSC vs. LDC+BSC, AZA+BSC vs. IC+BSC jedynie dla głównych punktów końcowych. Należy mieć jednak na uwadze, iż przedstawione wyniki cechuje niska wiarygodność (czynniki rokownicze nierównomiernie rozłożone, zaburzona istota randomizacji). Ograniczenie to wskazano w AEK producenta.
 - 4) 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.
 - 5) Wybór komparatora dokonano w oparciu o opinie ekspertów medycznych (str. 25 AEK). W AEK podano tylko 1 eksperta dr Krzysztofa Mądrego, który w pkt. 1 AEK „Lista osób zaangażowanych w tworzenie raportu HTA” w zakresie zadań ma wpisane konsultacje merytoryczne.

Źródło: Załącznik AW - 10Załącznik AW - 11Załącznik AW - 13Załącznik AW - 30,

5.1.3. Wyniki analizy klinicznej

5.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

5.1.3.1.1. Informacje z raportu

Przeżycie całkowite

W badaniu AZA-001 **głównym ocenianym punktem końcowym było całkowite przeżycie**. Wyniki dla tego punktu końcowego przedstawiono dla wszystkich pacjentów przyjmujących azacytydynę (AZA) i leczenie standardowe (CCR), a także dla podgrup, u których zastosowano: 1) azacytydynę w porównaniu do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), 2) azacytydynę w zestawieniu do niskich dawek cytarabiny (LDC), 3) azacytydynę w porównaniu do intensywnej chemioterapii (IC). W każdej podgrupie można było stosować najlepsze leczenie wspomagające.

Tabela 15. Wyniki porównania efektywności klinicznej azacytydyny i komparatorów dla punktu końcowego: mediana całkowitego czasu przeżycia (wg Tabeli 16, 17 z AEK producenta).

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana	HR (95% CI)	p
Mediana całkowitego czasu przeżycia	AZA	55	24,5 (14,6; NI)	0,47 (0,28; 0,79)	P=0,005
	CCR	58	16 (11,5; 17,5)		
	AZA/BSC	36	19,1 (11,2; NI)	0,48 (0,24; 0,94)	P=0,03

	BSC	27	13,4 (5,2; 17,5)	0,37 (0,12; 1,13)	ns
	AZA/LDC	14	24,5 (18,4; NI)		
	LDC	20	17 (14,5; 25,8)		
	AZA/IC	5	NI* (2,7; NI)	0,97 (0,19; 5,10)	ns
	IC	11	14,2 (10,8; 24,1)		

*NI nie osiągnięto, ns – nieistotne statystycznie

Zastosowanie azacytydyny **istotnie statystycznie wydłużało całkowity czas przeżycia** wyrażony medianą w porównaniu do stosujących schematy leczenia, tj. względem:

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

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

Nie wykazano istotności statystycznej w przypadku stosowania azacytydyny vs intensywna chemioterapia (HR=0,97 [95% CI:0,19; 5,10]).

2-letni wskaźnik przeżycia

Dodatkowo obliczono odsetek pacjentów, którzy **przeżyli 2 lata od momentu zrandomizowania do badania**.

Tabela 16. Wyniki porównania efektywności klinicznej azacytydyny i komparatorów dla punktu końcowego: 2-letni wskaźnik przeżycia (wg Tabeli 18, 19 z AEK producenta).

Punkt końcowy	Interwencja	N	Wartość 2-letniego wskaźnika przeżycia % (95%CI)	p
2-letni wskaźnik przeżycia	AZA	55	50,2 (33,8; 64,5)	p=0,001
	CCR	58	15,9 (6,2; 29,7)	
	AZA/BSC	36	46,3 (27,7; 63)	p<0,0001
	BSC	27	0	
	AZA/LDC	14	56,3 (16,4; 83,3)	p=0,29
	LDC	20	31,8 (9,4; 57,5)	
	AZA/IC	5	60 (12,6; 88,2)	p=0,19
	IC	11	25 (4,1; 54,8)	

bd brak danych

Zastosowanie azacytydyny spowodowało wzrost wskaźnika 2-letniego przeżycia w porównaniu do grup w których stosowano CCR i BSC. Są to różnice istotne statystycznie.

Nie wykazano istotności statystycznej w grupach w tym punkcie końcowym dla porównania AZA vs LDC i IC.

Całkowita odpowiedź na leczenie

Tabela 17. Wyniki porównania efektywności klinicznej azacytydyny i komparatorów dla punktu końcowego: całkowita odpowiedź na leczenie (wg Tabeli 20 z AEK producenta).

Punkt końcowy	Interwencja	N	n(%)	OR (95% CI)	p
Całkowita odpowiedź na leczenie	AZA	55	10 (18)	1,21 (0,4; 3,7)	ns
	CCR	58	9 (16)		

ns – nieistotne statystycznie

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, w których stosowano AZA i CCR w uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Uniezależnienie od transfuzji

Tabela 18. Wyniki porównania efektywności klinicznej azacytydyny i komparatorów dla punktu końcowego: uniezależnienie od transfuzji (wg Tabeli 23 AEK producenta).

Punkt końcowy	Interwencja	N	n(%)	OR (95% CI)	RB	RBI	ABI	NNT
Uniezależnienie od transfuzji KKC	AZA	55	23 (41)	3,45 (1,35;9,18)	2,42 (1,31; 4,64)	1,42 (3,64;0,31)	0,25 (0,40;0,08)	5 (3; 13)
	CCR	58	10 (18)					
Uniezależnienie od transfuzji KKP	AZA	55	29 (53)	1,7 (0,75;3,83)	-	-	-	-
	CCR	58	23 (40)					

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

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

Dodatkowe informacje na temat skuteczności

Silverman 2006 [18]

Publikacja Silverman 2006 przedstawia retrospektywne dane z protokołów CALGB 8421, 8921, 9221. W analizie podmiotu odpowiedzialnego nie zaprezentowano wyników poszczególnych badań z uwagi na brak danych dotyczących populacji pacjentów z AML wg klasyfikacji WHO. Wyniki w publikacjach Silverman 1993, Silverman 1994, Silverman 2002 zostały opublikowane dla populacji całkowitej (MDS).

Badanie CALGB 8421 – włączono 48 pacjentów i podawano dożylnie AZA. Z uwagi na fakt, iż sposób podania niezgodny z aktualnym ChPL autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego odstąpili od analizowania wyników tego badania.

Badanie 8921 – zakwalifikowano 72 pacjentów, którzy drogą podskórną otrzymywali AZA w dawce 75mg/m²/dz. przez 7 dni w tygodniu w cyklach 28 dniowych. Terapia kontynuowana była do momentu kompletnej remisji choroby (CR), progresji choroby, toksyczności u pacjentów z częściową remisją (PR) lub poprawy hematologicznej (HI).

Protokół CALGB 9221 – to randomizowane badanie z dwoma ramionami: pacjenci, którym podawano podskórną AZA 75mg/m²/dz. w cyklu 7 dniowym rozpoczynając kolejno od 1, 29, 57 i 85 dnia badania (N=99) oraz pacjenci leczeni wspomagająco (BSC) przez minimum 4 m-ce (N=92). Po tym okresie, w przypadku pogorszenia stanu zdrowia (odsetek komórek blastycznych szpiku mniejszy lub równy 40%), pacjenci mieli możliwość przejścia z grupy BSC do grupy leczonej AZA (cross-over).

W publikacji Silverman 2006 opisano wyniki 3 ww. badań, w których 268 pacjentów leczonych było AZA (220 sc., 48 i.v.), 41 BSC.

Odpowiednio 37% i 35% pacjentów w grupie AZA zakwalifikowanych do populacji AML w protokole CALGB 9221 i 8921 uzyskało całkowitą, częściową lub hematologiczną odpowiedź na leczenie. Wśród 33 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w trzech badaniach, mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 7,3 m-ca (2,2 do 25,9 m-cy).

W badaniu CALGB 9221 7% pacjentów z AML leczonych AZA osiągnęło CR, podczas gdy w grupie BSC nie osiągnął jej żaden pacjent. Mediana czasu przeżycia dla 27 pacjentów z AML w grupie AZA wynosiła 19,3 m-ca, w grupie BSC dla 25 pacjentów z AML – 12,9 m-ca. W grupie 13 pacjentów z AML, którzy na początku przyjmowali BSC, a następnie AZA wystąpiła PR odpowiedź u jednego pacjenta, który był w ramieniu BSC+AZA przez 5,2 m-ca oraz odpowiedź hematologiczna u drugiego, który był w ramieniu BSC+AZA przez 4,1 m-ca.

Sudan 2006 [20]

W badaniu Sudan 2006 retrospektywnie analizowano 20 pacjentów, u których stwierdzono od 21% do 38% blastów szpiku kostnego. Leczeni byli AZA podawaną podskórnie w dawce 75mg/m²/dz. przez 7 dni co 4 tygodnie. Oceniano takie punkty końcowe jak:

- CR – odpowiedź całkowita (gradient komórek szpiku większy niż 20%, liczba blastów szpiku mniejsza niż 5%, brak pałeczek Auer’a przez co najmniej 4 tygodnie, liczba neutrofilów we krwi obwodowej $\geq 1,5 \times 10^9/L$, płytek krwi $> 100 \times 10^9/L$ oraz brak blastów we krwi obwodowej przez co najmniej 4 tygodnie),
- PR – odpowiedź częściowa (wszystkie kryteria CR za wyjątkiem liczby blastów, które mogły występować od 5% do 25% blastów w szpiku bez wykrywalnych pałeczek Auer’a lub $\leq 5\%$ blastów w obecności pałeczek Auer’a),
- HI – hematologiczna poprawa w oparciu o kryteria IWG MDS,
- PD – progresja choroby (wzrost $> 50\%$ blastów w szpiku),
- ORR – całkowity odsetek odpowiedzi (suma CR, PR, HI),
- Niezależność od transfuzji – co najmniej 2 m-ce bez transfuzji,
- NR – brak odpowiedzi.

Do oceny efektywności włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 cykl leczenia AZA.

CR otrzymano u 4 chorych (20%), PR u 5 (25%), HI u 3 (15%). Mediana czasu do odpowiedzi wynosiła 3 m-ce (zakres od 2-5 m-cy). Mediana czasu trwania odpowiedzi (N=12) wynosiła 8 m-cy (zakres 3-33 m-ce). Mediana przeżycia dla pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wynosiła 15 m-cy (zakres 10-36 m-ce). Jeden z pacjentów osiągnął maksymalną PR i otrzymywał AZA po 36 m-cach leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia AZA osiemnastu pacjentów było zależnych od transfuzji KKCz i KKP. Jedenastu pacjentów stało się niezależnych od przetoczeń.

Źródło: Załącznik AW - 11

5.1.3.2. Bezpieczeństwo**5.1.3.2.1. Informacje z raportu**

W analizie bezpieczeństwa podmiotu odpowiedzialnego uwzględniono działania niepożądane ogółem oraz w stopniu 3 i 4, rezygnacje z leczenia, gorączki wymagające antybiotykoterapii oraz hospitalizacje. Wyniki podano dla populacji, która przyjęła co najmniej jedną dawkę leku oraz u których dokonano przynajmniej jednego pomiaru po podaniu leku (za wyjątkiem grupy BSC).

Tabela 19. Liczby i odsetki pacjentów u których wystąpiły działania niepożądane w stopniu 3 i 4 wg skali NCI-CTC (wg Tabeli 24, 25 z AEK producenta).

Działanie niepożądane	Interwencja	N	n(%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	p
Neutropenia	AZA	53	50 (94,3)	0,29 (0,05;1,29)	-	ns
	CCR	53	44 (83)			
Trombocytopenia	AZA	53	48 (90,6)	0,51 (0,12;1,86)	-	ns
	CCR	53	44 (83)			
Anemia	AZA	53	30 (56,6)	1,62 (0,68;3,88)	-	ns
	CCR	53	36 (67,9)			
Rezygnacja z badania ogółem	AZA	55	6 (11)	1,31 (0,37;4,92)	-	ns
	CCR	58	8 (14)			
Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych	AZA	55	4 (7,3)	0,70 (0,10;4,34)	-	ns
	CCR	58	3 (5,2)			

Źródło: Załącznik AW - 31

EMA – informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

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

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

Najczęściej 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).

Tabela 21. 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; • w miejscu podania: siniaki, krwiaki, stwardnienie, wysypka, świąd, stan zapalny, odbarwienie, guzki i krwotok; • złe samopoczucie; • zmniejszenie masy ciała. 	<ul style="list-style-type: none"> • reakcje nadwrażliwości.

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).

Wyniki badania Sudan 2006

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa autorzy analiz podmiotu odpowiedzialnego włączyli retrospektywne badanie Sudan 2006 oceniające stosowanie AZA jako terapii pierwszego rzutu u pacjentów z AML (zgodnie z definicją WHO).

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

Źródło: Załącznik AW - 11

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, żeby określić potrzebę jej uregulowania.

Źródło: Załącznik AW - 32

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: Załącznik AW - 33

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, podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy, uszkodzeń nerek, kwasicy kanalików nerkowych, hipokalemii, śpiączki wątrobowej. Najbardziej powszechnie występującymi działaniami niepożądanymi (podskórnymi lub dożylnymi) są: 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 może mieć działanie rakotwórcze dla ludzi. Zalecenie to koresponduje z klasyfikacją UE w kategorii 2 (obejmującej substancje, które powinny być uznane za rakotwórcze 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.zalecenia.med.pl/>

5.2. Analiza ekonomiczna

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności zastosowania azacytydyny (preparat Vidaza®) jako programu zdrowotnego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku według skali IPSS oraz z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. **Podmiot odpowiedzialny nie przedłożył odrębnej analizy ekonomicznej dla przedmiotowego wskazania (AML).**

W dodatkowej analizie ekonomicznej wykonanej dla wskazania zespoły mielodysplastyczne o pośrednim-2 i wysokim ryzyku wg skali IPSS złożonej przez podmiot odpowiedzialny w lutym 2011 r. oprócz porównań AZA do BSC, LDC, IC przedstawiono wyniki AE dla porównania AZA vs. CCR.

5.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Tabela 22. Metodyka analizy ekonomicznej dostarczonej przez producenta.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Źródła danych dot. efektywności klinicznej	Horyzont czasowy	Perspektywa	Technika analityczna
Augustyńska J. et al 2010, Instytut Arcana Analiza ekonomiczna producenta	Analiza opłacalności zastosowania azacytydyny (preparat Vidaza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku wg skali IPSS oraz ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją zgodnie z klasyfikacją WHO, niekwalifikujących się do HSCT	Fenaux 2009, protokół oraz wyniki próby klinicznej AZA-001, opinie ekspertów	dożywotni (max. 25 lat)	płatnika publicznego (NFZ)	Analiza kosztów – konsekwencji, kosztów – użyteczności (CUA), kosztów-efektywności (CEA)

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z **perspektywy płatnika publicznego (NFZ)** w **dożywotnim horyzoncie** czasowym (maksymalna długość 25 lat). Długość cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 5 tygodni (35 dni).

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z **zespołami mielodysplastycznymi** (RAEB-1 i RAEB-2 wg klasyfikacji WHO) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku według skali IPSS oraz z **ostrą białaczką szpikową** z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją wg klasyfikacji WHO, którzy nie kwalifikują się przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Analizę kosztów – konsekwencji, kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności wykonano z podziałem na predefiniowane w badaniu AZA-001 podgrupy:

- pacjentów z grupy zakwalifikowanej do najlepszego leczenia wspomagającego stosujących azacytydynę - tzw. AZA/BSC porównano z pacjentami leczonymi za pomocą BSC;
- pacjentów z grupy zakwalifikowanej do leczenia niskimi dawkami cytarabiny stosujących azacytydynę - tzw. AZA/LDC porównano z pacjentami leczonymi za pomocą LDC;
- pacjentów z grupy zakwalifikowanej do leczenia chemioterapią standardową stosujących azacytydynę - tzw. AZA/SDC porównano z pacjentami leczonymi za pomocą SDC.

Model decyzyjny Markova przygotowano w warunkach angielskich (jedenastu ekspertów medycznych), a następnie dostosowano do warunków polskich (weryfikacja danych przez dwóch polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii). Obejmuje on 3 stany: „MDS”, „AML” i „zgon”. Do modelowania wykorzystano dane z poziomu pacjenta pochodzące z próby klinicznej AZA-001 i jego przedłużenia (4,4 roku): przeżycie całkowite, liczba cykli chemioterapii (za wyjątkiem grupy IC), do których dopasowano linię trendu.

Miarą dla efektu zdrowotnego w analizie użyteczności-kosztów przyjęto zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY), a w analizie efektywności-kosztów – zyskane lata życia (LYG). W modelu ekonomicznym dane dotyczące **efektywności klinicznej** analizowanych opcji terapeutycznych obejmowały progresję choroby do AML oraz przeżycie całkowite pacjentów w poszczególnych grupach leczenia.

Założenia modelu:

- efekty kliniczne 3-letniego badania AZA-001 ekstrapolowano w celu uzyskania wyników w horyzoncie dożywotnim;
- wykorzystane w modelu dane na temat efektywności klinicznej analizowanych opcji terapeutycznych obejmowały progresję choroby do AML oraz przeżycie całkowitej pacjentów w poszczególnych grupach leczenia;
- długość cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 5 tygodni (35 dni), na podstawie średniej długości cyklu leczenia azacytydyną w badaniu AZA-001;
- liczba cykli chemioterapii, jaką otrzymują pacjenci w poszczególnych grupach leczenia została ustalona na podstawie danych o liczbie odbytych cykli chemioterapii w badaniu AZA-001;
- w przypadku zaprzestania leczenia aktywnego za pomocą chemioterapii (gałęzie: AZA, LDC, SDC) pacjent otrzymuje tylko najlepsze leczenie wspomagające, na które składają się transfuzje elementów morfotycznych (zużycie zasobów jak dla danej gałęzi leczenia) oraz opieka specjalistyczna, POZ i leczenie działań niepożądanych (zużycie zasobów jak dla gałęzi BSC);
- pacjenci po przejściu do stanu 'AML' przeżywają (średnio) taki sam okres niezależnie od rodzaju stosowanej terapii w stanie 'MDS' (brak efektu terapeutycznego AZA, BSC, LDC i SDC ujawniającego się w stanie 'AML') -wynosi on około 8 cykli;
- z powodu braku dowodów, iż wcześniejsze leczenie wpływa na czas spędzony w stanie 'AML' po wystąpieniu progresji choroby, w modelu założono, iż wszyscy pacjenci spędzają taki sam czas w stanie 'AML';
- w stanie 'AML' pacjenci przyjmują tylko leczenie wspomagające (zużycie zasobów jak dla gałęzi BSC);
- zgon może wystąpić zarówno w stanie 'MDS', jak i w stanie 'AML';
- w modelu uwzględniono ogólną śmiertelność z przyczyn naturalnych - jeśli prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych było większe niż wynikające z krzywej przeżycia z badania AZA-001;
- rodzaj oraz częstość występowania działań niepożądanych, pochodzące z badania AZA-001, zostały przedstawione jako odsetek na pacjenta na cykl;
- w modelu wliczane są koszty leczenia działań niepożądanych jako osobne kategorie dla pacjentów z grupy AZA, LDC i BSC; w przypadku SDC, działania niepożądane są leczone w trakcie hospitalizacji związanej z przyjmowaniem chemioterapii standardowej (której długość wynosi 28 dni), dlatego nie generują dodatkowych kosztów;
- w przypadku BSC występowanie działań niepożądanych jest stałe w czasie, z tego powodu w modelu przyjęto stały odsetek niezależny od długości leczenia;
- w przypadku schematu AZA i LDC w badaniu AZA-001 zaobserwowano malejące wraz z czasem leczenia występowanie działań niepożądanych; w celu odzwierciedlenia tej tendencji przyjęto malejący odsetek wraz z ilością przebytych cykli chemioterapii;
- po zakończeniu leczenia z udziałem chemioterapii (gałęzie: AZA, LDC, SDC) doliczane są koszty działań niepożądanych związane z najlepszym leczeniem wspomagającym;
- z powodu braku danych odnośnie wpływu działań niepożądanych na jakość życia pacjentów z MDS, w modelu nie uwzględniono spadku użyteczności spowodowanej działaniami niepożdanymi;
- 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;
- uwzględnione zostały tylko koszty bezpośrednie medyczne: koszty chemioterapeutyków i elementów morfotycznych, koszty wizyt lekarskich, porad ambulatoryjnych oraz hospitalizacji;
- koszty pośrednie (koszty utraconej produktywności) nie zostały skalkulowane w modelu z powodu zaawansowanego wieku pacjentów (średni początkowy wiek chorych waha się pomiędzy 63 a 71 rokiem życia).

Wskazano następujące **źródła danych kosztowych:**

- Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia: 62/2009/DSOZ, 66/2009/DGL, 16/2010/DGL, 52/2010/DGL, 32/2010/DSOZ, 72/2009/DOZ
- Informator o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia (<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnF:2&dzialnr::1%20&artnr=1483>)
- Portal Medycyna Praktyczna www.mp.pl
- Apteka internetowa.

Należy zaznaczyć, iż wszystkie obliczenia zawarte w AE wykonano dla obniżonej przez producenta cenie przedmiotowej substancji czynnej (Koszt 1 opakowania Vidazy® (100mg) z perspektywy NFZ to **2011,60 PLN**, a w scenariuszu nowym **1 468,26 PLN**).

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzono **metodą mikrokosztów** (bezpośrednie dane z protokołu do próby klinicznej AZA-001) oraz **metodą kosztów ogólnych**.

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

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników przeprowadzono deterministyczną, probabilistyczną analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

W **deterministycznej analizie wrażliwości** testowano wpływ następujących parametrów i założeń: krzywe przeżycia całkowitego typu: Weibulla, log-logistycznego, wykładniczego, Gompertza dla wszystkich opcji terapeutycznych; krzywe kontynuacji leczenia typu log-logistycznego dla schematu AZA i LDC; wystąpienie czasu do progresji na 7 cykli oraz 9 cykli przed zgonem; nie uwzględnienie śmiertelności z przyczyn naturalnych; maksymalny i minimalny koszt Vidazy®; dodatkowa wizyta w poradni hematologicznej na cykl; koszty leczenia działań niepożądanych $\pm 50\%$; wszystkie koszty $\pm 10\%$ i $\pm 20\%$; użyteczność \pm błąd standardowy dla odpowiednio AZA, BSC, LDC oraz SDC; użyteczność w stanie AML+0,10 (0,77) oraz -0,10 (0,57); skorygowane użyteczności dla AZA 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 typu: 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 oceniono wpływ zmiany parametrów powodujących zmniejszenie współczynników ICER i ICUR (tj.: najniższa cena preparatu Vidaza®, brak śmiertelności z przyczyn naturalnych, użyteczność +błąd standardowy dla AZA, użyteczność -błąd standardowy dla BSC, LDC i IC; ponadto, w przypadku porównania AZA vs LDC: krzywe przeżycia całkowitego typu Gompertza), natomiast w scenariuszu pesymistycznym – zwiększenie współczynników ICER i ICUR (tj.: najwyższa cena preparatu Vidaza®, użyteczność -błąd standardowy dla AZA, użyteczność +błąd standardowy dla BSC, LDC i IC, krzywe przeżycia całkowitego typu wykładniczego).

Źródło: Załącznik AW - 29

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. Zwrócono natomiast uwagę na pewne ograniczenia.

- Pismem z dnia 29.12.2010r. podmiot odpowiedzialny dla produktu Vidaza® przekazał następującą opinię (Załącznik AW - 16): „(..) pragniemy zwrócić uwagę, iż pojawienie się ww. wskazań [MDS i AML – przyp. *analitka*] jako odrębnych jednostek jest wynikiem reklasyfikacji pierwotnie jednorodnej grupy chorych zakwalifikowanych do badania AZA-001, jako chorzy na zespół mielodysplastyczny, już po jego ukończeniu. Po wyodrębnieniu obu wskazań z populacji uwzględnionej w badaniu AZA-001 okazuje się, że liczebność grupy z ostrą białaczką szpikową jest dość niska, co może **zaburzać analizę statystyczną dla celów farmakoekonomicznych.**” W związku

z tym analiza ekonomiczna przekazana przez podmiot odpowiedzialny i oceniona w niniejszym raporcie opiera się na wynikach badania Fenaux 2009, a więc **dotyczy wszystkich 3 wskazań rejestracyjnych azacytydyny: pacjentów z MDS, AML i CMML.**[patrz pkt. 5.1.2 raportu]

Otrzymana dodatkowa AE, dla „(...)zastosowania azacytydyny w leczeniu zespołów mielodysplastycznych - grupa wysokiego ryzyka” zawiera wyniki identyczne z wynikami AE przekazanej w październiku 2010 r. (uzupełniono je o wyniki porównania AZA vs. CCR).

- W AE podano dane liczbowe 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.: ilość transfuzji elementów morfotycznych, najczęściej stosowane schematy SDC i zużycie leków w schemacie cytarabina i idarubicyna, liczba badań monitorujących na cykl oraz % pacjentów podlegających tym badaniom, schemat leczenia działań niepożądanych oraz odsetek pacjentów leczonych z powodu poszczególnych działań niepożądanych) opierano się na opinii tylko 1 eksperta klinicznego (dr K. Mądrego), pozyskanej na drodze bezpośrednich konsultacji. Ponieważ do AE nie dołączono kwestionariusza zawierającego zadane pytania oraz udzielone odpowiedzi nie można było przeprowadzić ich weryfikacji. Należy mieć również na uwadze, że niniejsze dane włączone do modelu mogą odbiegać od rzeczywistego zużycia. Podkreślono również brak polskich rejestrów zawierających dane odnośnie realnego zużycia zasobów w leczeniu MDS.
- W związku z brakiem danych dotyczących jakości życia w badaniu AZA-001 do modelu ekonomicznego włączono dane pochodzące z publikacji: Kornblith 2002 [11] – badanie CALGB 9221 (dla schematu AZA i BSC) oraz Sekeres 2004 [19] (dla schematu LDC i SDC), w których charakterystyka wyjściowa pacjentów różniła się od tej z badania AZA-001. W związku z czym skorygowano wyniki dotyczące użyteczności dla AZA i BSC przy wykorzystaniu regresji liniowej (w oparciu o dane wyjściowe z poziomu indywidualnego pacjenta) i testowano je w analizie wrażliwości (nie wykazano istotnego wpływu na użyteczność). W badaniu CALGB 9221 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 [13]). Należy mieć na uwadze, że uzyskane w ten sposób wartości mogą być związane z większą niepewnością niż w przypadku, gdy do walidowania algorytmu użyto by danych dotyczących pacjentów z MDS. Wartości użyteczności z publikacji Sekeres 2004 [19] odwzorowano ze skali SF-12 na skalę SF-6D (badanie Brazier 2004 [1]) oraz EQ-5D (badanie Franks 2004 [22] i Gray 2006 [23]). Ostatecznie do modelu ekonomicznego włączono wartości użyteczności, odwzorowane na skalę SF-6D, które były najbardziej zbliżone do użyteczności wyjściowych dla AZA i BSC.
- 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. kapitacyjnej 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 kapitacyjnej 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 KAPITACYJNYCH, 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 realizowanych 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. (źródło: www.nfz.gov.pl)

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.
- W celu oszacowania kosztów związanych z leczeniem MDS, zużycie zasobów oparto o dane z poziomu pacjenta pochodzące z protokołu do próby klinicznej AZA-001 (średnie dzienne dawki leków, ilość transfuzji elementów morfotycznych), które mogą odbiegać od rzeczywistego zużycia; w celu jak najdokładniejszego oszacowania kosztów powyższe dane zweryfikowano poprzez konsultacje z polskimi ekspertami medycznymi.
- 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.
- 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 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).”

Źródło: Załącznik AW – 28, Załącznik - 29, Załącznik AW - 30

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 (AZA) względem następujących schematów leczenia: najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), niskich dawek cytarabiny (LDC), standardowej chemioterapii (IC).

ANALIZA KOSZTÓW - EFEKTYWNOŚCI

Tabela 23. Wyniki analizy efektywności kosztów dla porównania AZA vs BSC, AZA vs LDC, AZA vs IC (wg Tabeli 44, 45, 46 z AE producenta).

Parametr	Schemat leczenia					
	AZA/BSC	BSC	AZA/LDC	LDC	AZA/IC	IC
Koszt [PLN]	227 328	27 494	236 135	80 232	229 318	80 402
Różnica w kosztach [PLN]	199 834		155 903		148 915	
Efekt [LYG]	3,847	1,863	4,166	2,033	3,839	1,482
Różnica w efektach [LYG]	1,984		2,133		2,357	
ICER [PLN/LYG]	100 737		73 097		63 179	

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi przez podmiot odpowiedzialny stosowanie AZA wiąże się z wyższymi kosztami oraz większymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do każdego innego analizowanego schematu leczenia: BSC, LDC i IC.

Wartość współczynnika ICER dla porównania AZA vs. BSC, LDC, IC oszacowano odpowiednio na poziomie: ponad 100 737 PLN/LYG, 73 097 PLN/LYG oraz 63 179 PLN/LYG, co oznacza, że zastępując powyższe schematy leczenia azacytydyną, uzyskanie dodatkowego roku życia (w horyzoncie dożywnym) kosztuje NFZ odpowiednio: ponad 100 tys. PLN, 73 tys. PLN i 63 tys. PLN.

ANALIZA KOSZTÓW - UŻYTECZNOŚCI

Tabela 24. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla AZA vs BSC, AZA vs LDC, AZA vs IC (wg Tabeli 47, 48, 49 z AE producenta).

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

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi przez podmiot odpowiedzialny stosowanie AZA wiąże się z wyższymi kosztami oraz większymi efektami zdrowotnymi w porównaniu do każdego innego analizowanego schematu leczenia: BSC, LDC i IC.

Wartość współczynnika ICUR dla porównania AZA vs. BSC, LDC, IC oszacowano odpowiednio na poziomie: 119 344 PLN/QALY, 85 846 PLN/QALY i 77 860 PLN/QALY, co oznacza, że zastępując powyższe schematy leczenia azacytydyną uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (w horyzoncie dożywnym) kosztuje NFZ odpowiednio: ponad 119 tys. PLN, 85 tys. PLN i 77 tys. PLN.

W dodatkowej analizie ekonomicznej złożonej przez podmiot odpowiedzialny w lutym 2011 r. oprócz omówionych wyżej porównań AZA do BSC, LDC, IC przedstawiono wyniki AE dla porównania AZA vs. CCR.

Wartość współczynnika ICER dla porównania azacytydyny względem leczenia standardowego (na które składają się BSC, LDC, IC) oszacowano na poziomie 87 159 PLN (uzyskanie dodatkowego roku życia kosztuje płatnika publicznego ponad 87 tys. PLN), wartość współczynnika ICUR dla tego samego porównania oszacowano na poziomie 103 634 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY).

ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Poniżej przedstawiono tabele z wynikami deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania azacytydyny z odpowiednio: najlepszym leczeniem wspomagającym, niskimi dawkami cytarabiny oraz standardową chemioterapią.

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy kosztów-uzteczność i kosztów-efektywność dla porównania AZA vs BSC, AZA vs LDC i AZA vs IC [wg tabeli 51-52 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 vs BSC							
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 vs LDC							
Krzywe przeżycia całkowitego typu Gompertza	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 vs IC							
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)

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

1) porównanie **AZA 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)”;
- od **-35 398 PLN/QALY (-30%)** dla parametru: „użyteczność + błąd standardowy dla Vidazy®”, do **306 619 PLN/QALY (+257%)** dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”;

2) porównanie **AZA vs LDC**:

- od **-19 020 PLN/LYG** (-26%) dla parametru: „krzywe przeżycia całkowitego typu Gompertza”, do **261 832 PLN/LYG** (+358%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”;
 - od **-25 685 PLN/QALY** (-30%) dla parametru: „użyteczność + błąd standardowy dla Vidazy®”, do **267 511 PLN/QALY** (+312%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”;
- 3) porównanie **AZA vs IC**:
- od **-16 022 PLN/LYG** (-25%) dla parametru: „stopa dyskontowa: 5% dla kosztów, 0% dla efektów”, do **267 177 PLN/LYG** (+423%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”;
 - od **-21 077 PLN/QALY** (-27%) dla parametru: „użyteczność + błąd standardowy dla Vidazy®”, do **278 961 PLN/QALY** (+358%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”.

Tabela 26. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości [wg tabeli 53 AE producenta].

Parametry modelu	AZA vs BSC		AZA vs LDC		AZA vs IC	
	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 AZA pozostaje terapią droższą i zarazem bardziej efektywną: średnia wartość współczynnika ICUR dla porównań AZA ze schematami BSC, LDC i IC 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 IC w scenariuszach optymistycznym i pesymistycznym.

Tabela 27. Wyniki analizy koszt-efektywność i analizy koszt-użyteczność dla scenariusza optymistycznego oraz pesymistycznego [wg tabeli 54- 57 z AE producenta].

Parametry modelu	Preselekcja do BSC		Preselekcja do LDC		Preselekcja do IC	
	AZA	BSC	AZA	LDC	AZA	IC
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 z BSC, LDC i IC 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** zmiana 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 z BSC, LDC i IC.

Natomiast dla **scenariusza pesymistycznego** w stosunku do wartości analizy podstawowej przedstawia się następująco: **727 041 PLN/QALY** (+609,20%), **383 952 PLN/OALY** (+447,25%) i **730 515 PLN/QALY** (+938,24%), odpowiednio dla porównanych schematów leczenia.

Źródło: Załącznik AW - 29

5.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia kontynuacji refundacji preparatu Vidaza® (azacytydyna) w programie leczenia ostrej białaczki szpikowej z 20-30% blastów i wieloliniowa dysplazją w ramach chemioterapii niestandardowej. Oceniono również konsekwencje organizacyjne dla systemu ochrony zdrowia oraz implikacje etyczne i społeczne.

5.3.1. Metodologia oceny

W przedstawionej analizie porównano koszty leczenia pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) za pomocą azacytydyny w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) względem obecnie stosowanych opcji terapeutycznych tj., najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), leczenia niską dawką cytarabiny (LDC) wraz z BSC oraz standardową chemioterapią (IC) w połączeniu z BSC. Mianem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) określono: przetoczenia preparatów krwi i/lub płytek krwi, antybiotykoterapię oraz stosowanie innych leków wspomagających w zależności od stanu pacjenta.

Założono dawkowanie Vidazy® (azacytydyna) według schematu zgodnego z Fenaux 2010 oraz Charakterystyką Produktu Leczniczego (75mg/m²/dziennie/s.c.). Długość cyklu ustalono na 5 tygodni (35 dni) na podstawie mediany długości cyklu leczenia azacytydyną w badaniu Fenaux 2010.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z **perspektywy płatnika publicznego** (NFZ) dla **2-letniego horyzontu czasowego** (2012 - 2013).

Analizę przeprowadzono na podstawie **liczby pacjentoterapii** (cykli) oszacowanej z wykorzystaniem liczebności populacji określonej w oparciu o przyjęte założenia [patrz pkt. 2.2.3. niniejszego raportu] oraz danych dotyczących przeżycia i kontynuacji terapii.

Tabela 28. Prognozowana liczba pacjentoterapii w podziale na leczenie aktywne i BSC (wg modelu BIA producenta)

Rodzaj terapii	Liczba pacjentoterapii - I rok		Liczba pacjentoterapii - II rok	
	Leczenie aktywne	BSC	Leczenie aktywne	BSC
AZA + BSC	140	34	185	107
BSC	0	481	0	495
LDC + BSC	188	66	188	166
IC + BSC	78	166	74	326

W analizie uwzględniono następujące **bezpośrednie koszty medyczne** zgodne z przyjętą perspektywą:

- **koszt chemioterapeutyków:** azacytydyna, cytarabina 20mg/m²/d (14dni, cykl 4-tyg.), cytarabina 100-200mg/m²/d + daunorubicyna 45-60mg/m²/d (7+3dni), cytarabina 100-200mg/m²/d + idarubicyna 9-12mg/m²/d (7+3dni), cytarabina 100-200mg/m²/d + mitoksantron 8-12mg/m²/d (7+3dni)
- **koszt podania chemioterapii** (hospitalizacja związana z wykonaniem programu, hospitalizacja hematologiczna u dorosłych)
- **koszt transfuzji elementów morfotycznych** (przetoczenie KKC i KKP, hospitalizacja; dotyczy kosztów po zakończeniu fazy aktywnego leczenia),
- **koszt monitorowania leczenia** (porady specjalistyczne, podstawowa opieka zdrowotna)
- **koszt leczenia działań niepożądanych:** neutropenii, leukopenii, gorączki neutropenicznej, gorączki, zapalenia płuc i posocznicy (hospitalizacja rozliczana jako JGP S05).

Nie uwzględniono kosztów pośrednich (utracona produktywność) ze względu na zaawansowany wiek przedmiotowej populacji.

Dane wykorzystane do obliczeń pochodziły z publikacji Fenaux 2010 (retrospektywna analiza subpopulacji pacjentów z AML objętej badaniem AZA-001) oraz raportu z badania AZA-001, zarządzeń Prezesa NFZ, portalu Medycyna Praktyczna i apteki internetowej (ceny leków). Wykorzystano również prognozę firmy Celgene dotyczącą liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia azacytydyną oraz dane epidemiologiczne. Przy opracowywaniu analizy BIA część danych oparto na opinii polskich ekspertów klinicznych: prof. dr hab. n med. Jadwigi Dwilewicz-Trojaczek i dr Krzysztofa Mądrego (opinie uzyskane na drodze bezpośrednich konsultacji).

Cenę produktu Vidaza® obliczono w oparciu o cenę ex-factory (bez podatku oraz bez marż) podaną przez producenta. Koszt 1 opakowania Vidazy® (100mg) z perspektywy NFZ w scenariuszu istniejącym to **2011,60 PLN**, a w scenariuszu nowym **1 468,26 PLN**. Na podstawie raportu z badania AZA-001 założono, iż średnia dobową dawkę wyniesie 134,9mg.

W analizie uwzględniono dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący** tj. finansowanie azacytydyny w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej
- **scenariusz nowy**, tj. kontynuacja finansowania azacytydyny w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej przy obniżonej cenie za opakowanie.

Przedstawiono warianty analizy: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny. W scenariuszu minimalnym założono cenę AZA na podstawie najniższego kursu euro (3,8356 PLN) oraz minimalną populację docelową 120 pacjentów. W scenariuszu maksymalnym założono cenę AZA na podstawie najwyższego kursu euro (4,1770 PLN) oraz maksymalną wartość populacji docelowej: 200 osób.

Źródło: Załącznik AW - 13

5.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dostarczona przez podmiot odpowiedzialny jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych, jednakże zwrócono uwagę na następujące ograniczenia:

- 1) Problem decyzyjny dotyczy usunięcia lub zmiany sposobu finansowania świadczenia. **Analizowany w BIA producenta 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.
- 2) Wątpliwości budzi sposób oszacowania liczebności populacji docelowej (liczba pacjentów; liczba pacjentoterapii) ze względu na:
 - oszacowanie odsetka pacjentów stosujących określony rodzaj terapii na podstawie opinii jednego eksperta (tymczasem zwraca uwagę duża rozpiętość wartości podanych przez ekspertów w toku przygotowywania niniejszego raportu, co może świadczyć o ograniczonej wiarygodności przyjętego podejścia) oraz prognozie firmy Celgene odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii azacytydyną (informacje nieweryfikowalne; nieznanne dane źródłowe, na których oparto prognozę),
 - pominięcie pacjentów z CMML (5,9% populacji w badaniu AZA) ze względu na ich niewielki odsetek (populacji docelowej nie stanowią wszyscy chorzy, u których azacytydyna może być stosowana),
 - uwzględnione przeżycia: mediany z publikacji Fenaux 2010. Do modelu włączono dane łączne dla 3 podgrup pochodzących z preselekcji pacjentów w grupie AZA (24,5 miesiąca) oraz dane dla poszczególnych podgrup zgodnie z preselekcją w badaniu AZA-001 (13,4 miesiąca w grupie BSC, 17 miesięcy w grupie LDC oraz 14,2 miesiąca w grupie IC. Przeżycia modelowano z zastosowaniem rozkładu log-normalnego.
- 3) Wiele danych włączonych do modelu BIA pochodzi z **opinii 1 eksperta klinicznego** (np. udział poszczególnych terapii w leczeniu AML, odsetek pacjentów stosujących dany schemat IC, dawka chemioterapeutyków nieuwzględnionych w badaniu AZA-001 - Fenaux 2010, 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.

- 4) W zestawieniu kosztów założono, iż czas hospitalizacji dla SDC wynosi 28 dni wg dr. K. Mądrego. Natomiast w arkuszu Excel w komentarzu znajduje się informacja, iż czas hospitalizacji wg prof. J. Dwilewicz-Trojaczek wynosi 14-21 dni. Nie podano uzasadnienia wyboru dłuższego czasu hospitalizacji, który ma duże znaczenie w zwiększeniu kosztów podania IC.
- 5) 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 KAPITACYJNYCH, 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.
- 6) 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. Cena przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych i koncentratu płytkowego została oszacowana, 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.
- 7) Nie uwzględniono zmniejszenia częstości występowania działań niepożądanych wraz z czasem leczenia, obserwowanego u pacjentów stosujących AZA oraz LDC (jak w AE)
- 8) Nie odniesiono się do kwestii ewentualnego zastosowania preparatów G-CSF w grupach stosujących chemioterapię, co mogło mieć wpływ na oszacowane koszty.

Źródło: Załącznik AW - 13

5.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

5.3.3.1. Informacje z raportu

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników wydatków płatnika publicznego w zaproponowanych przez wnioskodawcę scenariuszach: istniejącym (finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej) i prognozowanym (finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej po obniżonej cenie) w latach 2012-2013r. (łącznie koszty leczenia **144** niekwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych **pacjentów** z AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją z perspektywy NFZ):

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet (wg Tabel 41, 42, 43 z BIA producenta)

Rodzaj terapii	2012 r.			2013 r.		
	Leczenie aktywne	Tylko BSC	Leczenie aktywne + BSC	Leczenie aktywne	Tylko BSC	Leczenie aktywne + BSC
Scenariusz istniejący [PLN]						
AZA + BSC	3 372 265	41 028	3 413 293	4 469 141	129 163	4 598 305
BSC	0	701 894	701 894	0	721 443	721 443

LDC + BSC	1 777 589	120 407	1 897 996	1 785 867	305 013	2 090 880
IC + BSC	1 738 549	504 620	2 243 169	1 668 446	988 059	2 656 505
Suma	6 888 403	1 367 949	8 256 352	7 923 454	2 144 678	10 067 132
Scenariusz nowy [PLN]						
AZA + BSC	2 655 715	41 028	2 696 743	3 519 523	129 163	3 648 686
BSC	0	701 894	701 894	0	721 443	721 443
LDC + BSC	1 777 589	120 407	1 897 996	1 785 867	305 013	2 090 880
IC + BSC	1 738 549	504 620	2 243 169	1 668 446	988 059	2 656 505
Suma	6 172	1 367 949	7 539 801	6 973 835	2 144 678	9 117 513
Koszt inkrementalny [PLN]	- 716 551			-949 619		

Zgodnie z przedstawioną przez podmiot odpowiedzialny analizą wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku kontynuacji finansowania leczenia AML azacytydyną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej na niezmiennych warunkach wydatki płatnika w pierwszym roku wynosiłyby ponad 8,2 mln PLN przy czym na leczenie AZA+BSC płatnik wydałby około 3,4 mln PLN. W drugim roku całkowite wydatki to ponad 10 mln PLN, w tym na leczenie AZA + BSC niecałe 5 mln PLN.

W przypadku scenariusza nowego i **obniżenia przez podmiot odpowiedzialny ceny azacytydyny** całkowite wydatki na leczenie pacjentów z AML będą wynosiły ponad 7,5 mln PLN w tym na leczenie AZA + BSC około 2,7 mln PLN, a w drugim roku ponad 9 mln PLN (około 3,6 mln PLN za leczenie pacjentów w grupie AZA + BSC). W przypadku obniżenia ceny AZA **wydatki** budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia **zmniejszyłyby się** w stosunku do scenariusza istniejącego o **0,72 mln PLN** w pierwszym roku oraz o **0,95 mln PLN** w drugim roku.

Analiza scenariuszy skrajnych wykazała, iż w przypadku scenariusza minimalnego w dwóch latach przyjętego horyzontu czasowego oszczędności dla budżetu NFZ wyniosą odpowiednio: **796 tys. PLN i 1,055 mln PLN**, natomiast w przypadku scenariusza maksymalnego odpowiednio **631 tys. PLN** oraz **836 tys. PLN**.

Źródło: Załącznik AW - 13

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

Cytaty z analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny:

„Produkt leczniczy Vidaza® należy podawać pod ścisłym nadzorem lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. 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 ostrej białaczce szpikowej 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”.

„W terapii ostrej białaczki szpikowej ważny aspekt odgrywa poprawa jakości życia pacjentów i poprawa zdolności wysiłkowej.”

„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 przez 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 AML 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 pci lub rodzinnych. Większość chorych akceptuje postępowanie wymagane w czasie terapii azacytydyną.

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

wpływałyby 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: Załącznik AW - 13

6. Podsumowanie

6.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Cytaty z analiz i korespondencji podmiotu odpowiedzialnego:

„W świetle wyników przeprowadzonej analizy [AEK] można stwierdzić, że azacytydyna podawana w dawce 75 mg/m²/dobę (7-dniowe cykle, co 28 dni) przyjmowana w postaci podskórnych iniekcji jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów dorosłych z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją wg klasyfikacji WHO, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Przeprowadzona analiza główna w oparciu o badanie AZA-001 oraz o wyniki z dodatkowej oceny bezpieczeństwa pozwalają uznać azacytydynę na terapię efektywną klinicznie.”

„Pozytywna decyzja o kontynuacji refundacji w odniesieniu do preparatu Vidaza® umożliwi chorym na AML dalsze skuteczne i bezpieczne leczenie, które poprawi jakość życia oraz istotnie przedłuży życie, dodatkowo generując znaczne oszczędności dla budżetu płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne.”

„Po wyodrębnieniu obu wskazań z populacji uwzględnionej w badaniu AZA-001 okazuje się, że liczebność grupy z ostrą białaczką szpikową jest dość niska, co może zaburzać analizę statystyczną dla celów farmakoekonomicznych. Jednak nieuwzględnienie tego wskazania w obrębie świadczeń gwarantowanych przez płatnika z dużym prawdopodobieństwem byłoby ze szkodą dla pacjentów, co podkreślają polscy eksperci.”

Źródło: Załącznik AW - 13, 16

6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tabela 30. Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych azacytydyny w leczeniu AML wskazane przez ekspertów klinicznych.

Ekspert	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	„Azacytydyna jest lekiem, który w pewnym stopniu normalizuje zachowanie komórek białaczkowych i ma zastosowanie u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia intensywnego. Wszystkie możliwości lecznicze nie są jeszcze znane, w szczególności stosowanie leku w skojarzeniu z innymi lekami. Chorzy, którzy nie kwalifikują się do leczenia intensywnego to przede wszystkim chorzy starsi (powyżej 65 roku życia, a zwłaszcza chorzy powyżej 75 roku życia). U tych chorych jest to leczenie pierwszej linii i nie ma tu wielu innych możliwości leczniczych. Co więcej dla tej grupy chorych znaczenie ma także toksyczność leczenia i ta jest tu stosunkowo niewielka. Natomiast pozostaje jeszcze grupa młodych chorych z nawrotową i oporną na chemioterapię białaczką. Tacy chorzy mogą zyskać kilka miesięcy życia. Z powyższych względów uważam za celowe finansowanie tego leczenia ze środków publicznych.”
[REDAKTOWANE]	<i>Ekspert nie wskazał argumentów</i>
[REDAKTOWANE]	„-Brak leków, które pozwalałyby uzyskać remisję w sposób bezpieczny u chorych na MDS, którzy należą najczęściej do grupy starszej wiekiem; - Vidaza pozwala uzyskać odpowiedź u 40-55% chorych (w tym 20% CR) - Wydłuża całkowity czas przeżycia chorych (Onco Targets Ther 2010.3.157-165)”
[REDAKTOWANE]	„Ostra białaczka szpikowa z obecnością 20-30% blastów szpiku (wg klasyfikacji WHO 2008), zaliczana poprzednio do zespołów mielodysplastycznych wg klasyfikacji FAB(Refractory anemia with excess of blasts in transformation-RAEB-t), gorzej poddaje się chemioterapii niż inne typy ostrych białacek. Często jest wtórna do zespołu mielodysplastycznego. Udowodniono (badanie AZA001), że zastosowanie azacytydyny w tym typie choroby daje lepsze efekty w porównaniu z klasyczną chemioterapią typową dla leczenia ostrych białacek lub z leczeniem małymi dawkami azacytydyny (wydłuża dwukrotnie czas przeżycia). Na tę postać białaczki stosunkowo często chorują osoby starsze z uszkodzeniem serca i nie można u nich zastosować chemioterapii typowej dla ostrej białaczki, która zawiera antracykliny.”
[REDAKTOWANE]	„- Wyniki prospektywnego randomizowanego badania klinicznego wskazujące na wydłużenie przeżycia u chorych na ostrą białaczkę szpikową z liczbą blastów w szpiku ≤30%, nie kwalifikujących się do alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych, - skrócenie czasu hospitalizacji u chorych jw.”

* [REDAKTOWANE] przesłał stanowisko jedynie w formie elektronicznej

** [REDAKTOWANE] zgłosił konflikt interesów.

Źródło: Załącznik AW - 5-8, 12

Tabela 31. Argumenty przeciwko finansowaniu azacytydyny ze środków publicznych wskazane przez ekspertów klinicznych.

Ekspert	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	Ekspert nie wskazał argumentów
[REDAKTOWANE]	Ekspert nie wskazał argumentów
[REDAKTOWANE]	Ekspert nie wskazał argumentów
[REDAKTOWANE]	„W tej wybranej grupie chorych nie ma takich przeciwwskazań, poza chorymi, którzy kwalifikują się tylko do leczenia wspomagającego. Chorzy należący do tej grupy, jeśli kwalifikują się do alograftacji komórek krwiotwórczych powinni wcześniej otrzymać chemioterapię typową dla Obsz (wg aktualnej wiedzy).”
[REDAKTOWANE]	„Znaczny koszt terapii”

* [REDAKTOWANE] przesłał stanowisko jedynie w formie elektronicznej

* * [REDAKTOWANE] zgłosił konflikt interesów.

Źródło: Załącznik AW - 5-8, 12

Tabela 32. Stanowiska własne ekspertów klinicznych w sprawie finansowania azacytydyny ze środków publicznych.

Ekspert	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	„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.”
[REDAKTOWANE]	„Uważam, że produkt leczniczy Vidaza (azacytydyna) powinna być finansowana w pewnych postaciach ostrej białaczki szpikowej tzn. w tych, gdzie odsetek komórek blastycznych w szpiku nie przekracza 30%, szczególnie u chorych, gdzie stwierdza się aberracje cytogenetyczne. Wg dawnej nomenklatury hematologicznej dotyczyłoby to szczególnie zespołów mielodysplastycznych w transformacji.”
[REDAKTOWANE]	„Leczenie Vidazą jest powszechnie uznanym sposobem leczenia chorych na MDS zarówno w USA jak i Europie Zachodniej, także u chorych z transformacją MDS do ostrej białaczki szpikowej oraz u chorych na AML po przeszczepieniu alogenicznym w fazie nawrotu choroby.”
[REDAKTOWANE]	„Wybrana grupa chorych na ostre białaczki szpikowe(20-30%blastów w szpiku) kwalifikuje się do leczenia azacytydyną. Wykluczyć należałoby chorych, zakwalifikowanych jedynie do leczenia wspomagającego lub do alograftacji komórek krwiotwórczych.”
[REDAKTOWANE]	„Uważam, że uzasadnione jest finansowanie terapii z zastosowaniem azacytydyny 75mg/m ² /d przez 7 dni co 28 dni, łącznie co najmniej 6 kursów, u chorych na ostrą białaczkę szpikową z liczbą blastów w szpiku ≤30%, nie kwalifikujących się do alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych.”

* [REDAKTOWANE] przesłał stanowisko jedynie w formie elektronicznej

* * [REDAKTOWANE] zgłosił konflikt interesów.

Źródło: Załącznik AW - 5-8, 12

6.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczyło 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 ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza® (azacytydyna).**

Odnaleziono **6 pozytywnych rekomendacji klinicznych** odnośnie stosowania azacytydyny w AML z 5 krajów (Stany Zjednoczone, Kanada, Hiszpania, Niemcy, Holandia). Zidentyfikowano 5 rekomendacji **finansowych** odnośnie stosowania azacytydyny w zarejestrowanych wskazaniach, w tym 4 **pozytywne** z 3 krajów (Nowa Zelandia, Australia, Francja) i 1 **negatywną** (Szkocja).

Analiza efektywności klinicznej

Celem przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy AEK było odpowiedź na pytanie czy zastosowanie **azacytydyny** w terapii pacjentów z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją wg klasyfikacji WHO niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych jest skuteczniejsze i posiada lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z leczeniem standardowym rozumianym jako najlepsze leczenie wspomagające, standardowa chemioterapia i niskie dawki cytarabiny oraz w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym.

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

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

Mediany całkowitego czasu przeżycia w grupie pacjentów przyjmujących AZA wydłużyły się o 8,5 miesiąca, 5,7 miesiąca i 7,5 miesiąca vs odpowiednio CCR, BSC i LDC. Nie wykazano istotności statystycznej w przypadku stosowania azacytydyny vs intensywna chemioterapia (HR=0,97 [95% CI:0,19; 5,10]).

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

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

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

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

Wyniki przeprowadzonej dodatkowej analizy skuteczności w oparciu o badanie Silverman 2006 wykazały, że 37% i 35% pacjentów stosujących AZA doświadczyło całkowitej, częściowej lub hematologicznej odpowiedzi na leczenie. Wyniki badania CALGB 9221 potwierdzają u 7% pacjentów uzyskanie odpowiedzi na leczenie przy równoczesnym jej braku w grupie BSC. Zastosowanie AZA wydłuża czas przeżycia do 19,3 m-ca (mediana) w porównaniu z BSC gdzie jest równa 12,9 m-ca (mediana).

Wyniki analizy Sudan 2006 potwierdziły uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie u 20% chorych, częściowej u 25% oraz poprawę hematologiczną u 15%. Mediana przeżycia dla pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wynosiła 15m-cy. Ponadto 11 pacjentów spośród 18 uniezależniło się transfuzji krwi.

Bezpieczeństwo

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

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

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

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

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

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

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

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi przez podmiot odpowiedzialny stosowanie AZA wiąże się z **wyższymi kosztami oraz większymi efektami zdrowotnymi** w porównaniu do każdego innego analizowanego schematu leczenia: BSC, LDC i IC.

Wartość współczynnika **ICER** dla porównania AZA vs. BSC, LDC, IC oszacowano odpowiednio na poziomie: ponad **100 737 PLN/LYG**, **73 097 PLN/LYG** oraz **63 179 PLN/LYG**, co oznacza, że zastępując powyższe schematy leczenia azacytydyną, uzyskanie dodatkowego roku życia (w horyzoncie dożywnym) kosztuje NFZ odpowiednio: ponad **100 tys. PLN**, **73 tys. PLN** i **63 tys. PLN**.

Wartość współczynnika **ICUR** dla porównania AZA vs. BSC, LDC, IC oszacowano odpowiednio na poziomie: **119 344 PLN/QALY**, **85 846 PLN/QALY** i **77 860 PLN/QALY**, co oznacza, że zastępując powyższe schematy leczenia azacytydyną uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (w horyzoncie dożywnym) kosztuje NFZ odpowiednio: ponad **119 tys. PLN**, **85 tys. PLN** i **77 tys. PLN**.

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

4) porównanie **AZA 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)”;
- od **-35 398 PLN/QALY** (-30%) dla parametru: „użyteczność + błąd standardowy dla Vidazy®”, do **306 619 PLN/QALY** (+257%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”;

5) porównanie **AZA vs LDC**:

- od **-19 020 PLN/LYG** (-26%) dla parametru: „krzywe przeżycia całkowitego typu Gomperta”, do **261 832 PLN/LYG** (+358%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”;
- od **-25 685 PLN/QALY** (-30%) dla parametru: „użyteczność + błąd standardowy dla Vidazy®”, do **267 511 PLN/QALY** (+312%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”;

6) porównanie **AZA vs SDC**:

- od **-16 022 PLN/LYG** (-25%) dla parametru: „stopa dyskontowa: 5% dla kosztów, 0% dla efektów”, do **267 177 PLN/LYG** (+423%) dla parametru: „3-letni horyzont analizy (horyzont badania klinicznego)”;
- od **-21 077 PLN/QALY** (-27%) dla parametru: „użyteczność + błąd standardowy dla Vidazy®”, do **278 961 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 AZA pozostaje terapią droższą i zarazem bardziej efektywną**: średnia wartość współczynnika

ICUR dla porównań AZA ze schematami BSC, LDC i IC wynosi odpowiednio: **115 740 PLN/QALY, 85 719 PLN/QALY i 66 600 PLN/QALY.**

W **scenariuszach skrajnych** zmiana wartości współczynnika **ICER** dla **scenariusza optymistycznego** w stosunku do wariantu podstawowego dla porównania AZA z BSC, LDC i IC 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** zmiana 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 z BSC, LDC i IC.

Natomiast dla **scenariusza pesymistycznego** w stosunku do wartości analizy podstawowej przedstawia się następująco: **727 041 PLN/QALY (+609,20%), 383 952 PLN/OALY (+447,25%) i 730 515 PLN/QALY (+938,24%),** odpowiednio dla porównanych schematów leczenia.

Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia kontynuacji refundacji preparatu Vidaza® (azacytydyna) w programie leczenia ostrej białaczki szpikowej z 20-30% blastów i wieloliniowa dysplazją w ramach chemioterapii niestandardowej. Oceniono również konsekwencje organizacyjne dla systemu ochrony zdrowia oraz implikacje etyczne i społeczne.

Zgodnie z przedstawioną przez podmiot odpowiedzialny analizą wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku kontynuacji finansowania leczenia AML azacytydyną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej **na niezmiennych warunkach** wydatki płatnika w pierwszym roku wynosiłyby ponad **8,2 mln PLN** przy czym na leczenie AZA+BSC płatnik wydałby około **3,4 mln PLN**. W drugim roku całkowite wydatki to ponad **10 mln PLN**, w tym na leczenie AZA + BSC niecałe **5 mln PLN**.

W przypadku scenariusza nowego i **obniżenia przez podmiot odpowiedzialny ceny azacytydyny** całkowite wydatki na leczenie pacjentów z AML będą wynosiły ponad **7,5 mln PLN** w tym na leczenie AZA + BSC około **2,7 mln PLN**, a w drugim roku ponad **9 mln PLN** (około 3,6 mln PLN za leczenie pacjentów w grupie AZA + BSC). W przypadku obniżenia ceny AZA **wydatki** budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia **zmniejszyłyby się** w stosunku do scenariusza istniejącego o **0,72 mln PLN** w pierwszym roku oraz o **0,95 mln PLN** w drugim roku.

Analiza scenariuszy skrajnych wykazała, iż w przypadku scenariusza minimalnego w dwóch latach przyjętego horyzontu czasowego oszczędności dla budżetu NFZ wyniosą odpowiednio: **796 tys. PLN i 1,055 mln PLN**, natomiast w przypadku scenariusza maksymalnego odpowiednio **631 tys. PLN** oraz **836 tys. PLN**.

7. Spis tabel

Tabela 1. Podział ostrych białaczek szpikowych według WHO 2008

Tabela 2. Liczba i struktura zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki szpikowe u dorosłych w latach 2004-2006 [Seferyńska 2007].

Tabela 3. Liczebność populacji wg podmiotu odpowiedzialnego (wg Tabeli 5, 6, 7, 10 z BIA)

Tabela 4. Komparatory dla azacytydyny w leczeniu AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją zgodnie z klasyfikacją WHO u pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania HSCT.

Tabela 5. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie wg ekspertów klinicznych

Tabela 6. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Tabela 7. Interwencje, które mogą zastąpić wnioskowaną interwencję wg ekspertów klinicznych

Tabela 8. Najtańsza interwencja stosowana w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Tabela 9. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Tabela 10. Interwencja rekomendowana w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Tabela 11. Odnalezione rekomendacje kliniczne i finansowe

Tabela 12. Dane DGL NFZ – liczba złożonych wniosków i zgód na chemioterapię niestandardową z zastosowaniem azacytydyny (Vidaza®) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych oraz koszt jej finansowania w latach 2009 – 2010.

Tabela 13. Metodyka analiz przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny.

Tabela 14. Charakterystyka badania włączonego do oceny skuteczności klinicznej azacytydyny (Vidaza®)

Tabela 15. Wyniki porównania efektywności klinicznej azacytydyny i komparatorów dla punktu końcowego: mediana całkowitego czasu przeżycia

Tabela 16. Wyniki porównania efektywności klinicznej azacytydyny i komparatorów dla punktu końcowego: 2-letni wskaźnik przeżycia

Tabela 17. Wyniki porównania efektywności klinicznej azacytydyny i komparatorów dla punktu końcowego: całkowita odpowiedź na leczenie

Tabela 18. Wyniki porównania efektywności klinicznej azacytydyny i komparatorów dla punktu końcowego: uniezależnienie od transfuzji

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

Tabela 20. Liczba działań niepożądanych zgłoszonych wg MedDRA System Organ Class – medycznie potwierdzonych (wymieniono malejąco dla okresu objętego PSUR 7).

Tabela 21. Działania niepożądane przyczynowo związane z leczeniem azacytydyną (wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem).

Tabela 22. Metodyka analizy ekonomicznej dostarczonej przez producenta.

Tabela 23. Wyniki analizy efektywności kosztów dla porównania AZA vs BSC, AZA vs LDC, AZA vs IC (wg Tabeli 44, 45, 46 z AE producenta).

Tabela 24. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla AZA vs BSC, AZA vs LDC, AZA vs IC (wg Tabeli 47, 48, 49 z AE producenta).

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczność i kosztów-efektywność dla porównania AZA C vs BSC, AZA C vs LDC i AZA C vs IC [wg tab. 51-52 z AE producenta].

Tabela 26. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości [wg tab. 53 AE producenta].

Tabela 27. Wyniki analizy koszt-efektywność i analizy koszt-użyteczność dla scenariusza optymistycznego oraz pesymistycznego [wg tab. 54- 57 z AE producenta].

Tabela 28. Prognozowana liczba pacjentoterapii w podziale na leczenie aktywne i BSC (wg modelu BIA producenta)

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet (wg Tabeli 41, 42, 43 z BIA producenta)

Tabela 30. Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych azacytydyny w leczeniu AML wskazane przez ekspertów klinicznych.

Tabela 31. Argumenty przeciwko finansowaniu azacytydyny ze środków publicznych wskazane przez ekspertów klinicznych.

Tabela 32. Stanowiska własne ekspertów klinicznych w sprawie finansowania azacytydyny ze środków publicznych.

8. Piśmiennictwo

1. Brazier et al. The estimation of a preference-based index from the SF-12. *Medical Care* 2004,42,9,851-859
2. Clinical Study Report No. AZA-CSR-005 Phamion Protocol No. AZA PH GL 2003 CL 001
3. Fenaux P, Mufti G.J., Hellstrom-Lindberg E., Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia, *Journal of Clinical Oncology* 2010, February 1, nr 4, vol 28.
4. Fenaux et al. International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009 Mar;10(3):223-32.
5. Fey MF, Greil R, Jost LM; ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of acute myeloblastic leukemia (AML) in adult patients. *Ann Oncol.* 2005; 16 Suppl 1:48-9.
6. Gil et al. Nowe metody farmakoterapii ostrej białaczki szpikowej, *Współczesna Onkologia* (2007) vol. 11; 4 (181-185)
7. Hołowiecki et al. Ostre białaczki szpikowe. *Acta Haematologica Polonica* 2009,40,2. 545-559
8. Hołowiecki. Wskazania do przeszczepienia komórek krwiotwórczych. *Pol Arch Med Wewn.* 2008; 118 (11): 658-663
9. Hołowiecki J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2009 r. Nowotwory układów krwiotwórczego i limfoidalnego. Ostre białaczki szpikowe. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/wydanie.phtml?id=4&VSID=7e0d3f54de473a4dc32ca99d179988c8>
10. Kiełbiński et al. Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, (str. 451). Warszawa: Via Medica. 2009
11. Kornblith et al. Impact of azacitidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol.* 2002 May 15;20(10):2441-52.
12. Mądry et al. Epidemiology of Myelodysplastic syndrome, *Advances in Clinical and experimental medicine* 18 (5) 2009.
13. McKenzie et al. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALY's without generic preference data. *Value Health.* 2009 Jan-Feb;12(1):167-71
14. Moszyńska A., Robak T. (Red.). Podstawy hematologii. Wyd. Czelej, Lublin 2008
15. Szczeklik A, red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Kraków 2010
16. Seferyńska et al. Epidemiologia ostrych białaczek, *Acta Haematologica Polonica* 2005,36, Nr 3 str. 269 – 281
17. Seferyńska et al. Epidemiologia zachorowań na ostre białaczki u ludzi dorosłych w Polsce w latach 2004-2006, *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 7-8/2007, p. 268-275
18. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL et al: 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
19. Sekeres et al. Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. *Leukemia* (2004) 18, 809–816
20. Sudan N, Rossetti JM, Shadduck RK, et al: Treatment of acute myelogenous leukemia with outpatient azacitidine. *Cancer.* 2006 Oct 15; 107(8): 1839-43.
21. Wetzler M. Ostra i przewlekła białaczka szpikowa. *Onkologia i hematologia*, 2010
22. 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
23. 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

9. Załączniki

- Załącznik AW - 1 Pisma Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3.01.2011 znak: NFZ/CF/DGL/2010/073/0419/W/26357/AKW; z dnia 28.02.2011 znak: NFZ/CF/DGL/2011/073/0419/W/05404/AKW
- Załącznik AW - 2 Korespondencja MZ: pisma z dnia 19.04.2010 r., znak: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10, z dnia 22.11.2010 r. znak: MZ-PLE-460-8365-351/GB/10
- Załącznik AW - 3 Zalecenie PUO: Ostre białaczki szpikowe Jerzy Hołowiecki (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych — PALG); Zespoły mielodysplastyczne Wiesław Wiktor Jędrzejczak, Kazimierz Kuliczkowski, Maria Podolak-Dawidziak, Donata Urbaniak-Kujda <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- Załącznik AW - 4 NCCN – Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute myeloid leukemia. Version 2.2011
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- Załącznik AW - 9 Fenau P et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III trial, *Lancet Oncol* 2009; 10: 223-32; Clinical Study Report AZA001
- Załącznik AW - 10 Fenau P et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):562-9. Epub 2009 Dec 21.
- Załącznik AW - 11 Kowalska M. et al. Analiza porównawcza efektywności klinicznej azacytydyny (Vidaza) ze standardowymi schematami leczenia w terapii pacjentów z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją wg kwalifikacji WHO. Instytut Arcana, Kraków 2010,
- Załącznik AW - 12 Stanowisko Prof. dr hab. n. med. Andrzeja Hellmanna – Kierownika Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
- Załącznik AW - 13 Augustyńska J. et al. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: azacytydyna (Vidaza) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją. Instytut Arcana, Kraków 2010.
- Załącznik AW - 14 ChPL_EMA
- Załącznik AW - 15 EPAR_EMA
- Załącznik AW - 16 Korespondencja z podmiotem odpowiedzialnym
- Załącznik AW - 17 Hiszpania, Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH), 2010
- Załącznik AW - 18 Niemcy, German MDS Study Group, 2010
- Załącznik AW - 19 Kanada, Health Canada (HC), 2010
- Załącznik AW - 20 Kanada, Canadian Consortium on Evidence-Based Care in MDS (CCEBC-MDS), 2010
- Załącznik AW - 21 Holandia, College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2009
- Załącznik AW - 22 Nowa Zelandia, The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), 2010
- Załącznik AW - 23 Cancer Treatments Subcommittee of The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (CaTSoP), 2009
- Załącznik AW - 24 Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC), 2010
- Załącznik AW - 25 Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2009
- Załącznik AW - 26 Francja, Haute Autorité de Santé (HAS), 2009
- Załącznik AW - 27 Rekomendacja American Society of Hematology
- Załącznik AW - 28 Projekt rekomendacji NICE 2010-2011
- Załącznik AW - 29 Augustyńska J. et al. Analiza ekonomiczna zastosowania azacytydyny w leczeniu pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o pośrednim-2 i wysokim ryzyku wg skali IPSS oraz ostrą białaczką szpikową. Instytut Arcana, Kraków 2010,
- Załącznik AW - 30 Strategia wyszukiwania AOTM, arkusz zgodności z wytycznymi
- Załącznik AW - 31 PSUR 7 Vidaza®
- Załącznik AW - 32 FDA_AERS_azacytydyna_2010