



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Dacogen (decytabinum)

we wskazaniu:

zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9/C92.0)

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.35.2019

Data ukończenia: 16 maj 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Janssen-Cilag International NV).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag International NV o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag International NV

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AA	niedokrwistość aplastyczna (ang. anemia aplastica)
allo-HCT/ allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. allogenic haematopoietic stem cell transplantation)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia)
ANC	całkowita ilość neutrofilii (ang. absolute neutrophil count)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CML	przewlekła białaczka mielomonocytowa (ang. chronic myelomonocytic leukemia)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
ILD	śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease)
IPSS	Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (ang. International Prognostic Scoring System)
IPSS-R	Zmodyfikowany Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (ang. Revised International Prognostic Scoring System)
MDS	zespół mielodysplastyczny/zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndrome/s)
MDS-EB	zespół mielodysplastyczny z nadmiarem blastów (ang. myelodysplastic syndrome with excess blasts)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival)
RAEB	niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (ang. refractory anemia with excess of blasts)
RAEB-T	niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji (ang. refractory anemia with excess of blasts in transforming)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WPSS	Oparty na Klasyfikacji WHO Punktowy System Rokowniczy (ang. WHO classification-based Prognostic Scoring System)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.2. Technologia wnioskowana	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją	15
6. Analiza kliniczna	16
6.1. Opis metodyki.....	16
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	16
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	17
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	18
6.3. Wyniki.....	19
6.3.1. Analiza skuteczności	19
6.3.2. Analiza bezpieczeństwa	23
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	28
8. Konkurencyjność cenowa	29
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	30
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej.....	31
11. Piśmiennictwo	36
12. Załączniki.....	38
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	38
12.2. Diagram selekcji badań	43
12.3. Wskazania refundacyjne azacytydyny zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ	44
12.4. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie IWG (International Working Group)	45

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

23.04.2019 r., znaki pisma: PLD.46434.1956.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

Dacogen (decytabinum), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 50 mg

▪ Wnioskowane wskazanie:

zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9/ C92.0)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ /3 mies. (15 fiolek á 50 mg)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 08.04.2019 r., znak PLD.46434.1956.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 23.04.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Dacogen (decytabina) we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9/ C 92.0), w ramach dostępu do ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W załączniku do zlecenia przekazano informacje o chorobie pacjenta oraz kosztach leczenia.

Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez Ministerstwo Zdrowia populacja docelowa obejmuje pacjentów w wieku podeszłym, niekwalifikujących do intensywnej chemioterapii indukującej remisję oraz allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych krwiotworzenia, leczonych wcześniej azacytydyną, a obecnie w stanie progresji choroby.

Problem zdrowotny

Zespoły mielodysplastyczne (MDS) to nowotwory, których rozwój związany jest z nieprawidłowościami proliferacji, dojrzewania i apoptozy komórek hematopoezy. Etiologia pierwotnych MDS nie jest do końca znana. Objawy MDS nie są charakterystyczne i mogą występować również w przebiegu innych schorzeń. Do najczęściej stwierdzanych objawów MDS należy niedokrwistość, małopłytkowość oraz granulocytopenia.

MDS RAEB-2 (wg nowszej klasyfikacji MDS-EB-2) to jeden z podtypów zespołów mielodysplastycznych, związany z nadmiarem blastów, dający gorsze rokowania niż inne typy MDS. Klasyfikacja zespołów mielodysplastycznych FAB wyróżniała podtyp RAEB w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej oznaczany jako RAEB-T/MDS-EB-T. Podtyp ten nie widnieje w obecnej klasyfikacji WHO, gdyż został włączony do klasyfikacji ostrych białaczek szpikowych.

W Polsce zapadalność na zespoły mielodysplastyczne wynosi 3,8/100 tys. mieszkańców, a chorobowość wynosi 11,5/ 100 tys. mieszkańców. Podtyp RAEB-2 występuje u 15-18 % wszystkich pacjentów z MDS, a u 33% chorych z RAEB-2 następuje transformacja do AML. Mediana przeżycia całkowitego pacjentów z MDS-EB i MDS-EB-T wynosi 5-12 miesięcy.

Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje rekomendacji klinicznych (NCCN 2019, ESMO 2014, BCSH 2014) dotyczących leczenia zespołów mielodysplastycznych. Zgodnie z wytycznymi terapia pacjentów z MDS o wyższym stopniu ryzyka zależy od stanu zdrowia pacjenta oraz możliwości zastosowania u niego intensywnej terapii (allogenicznego przeszczepienia szpiku, intensywnej chemioterapii). U pacjentów niekwalifikujących się do intensywnego leczenia terapią pierwszego wyboru są leki o działaniu hipometylującym DNA (azacytydyna - preferowana i decytabina). Wytyczne z 2014 r. wskazują również na możliwość zastosowania chemioterapii (opcja bardzo rzadko stosowana, uznana za przestarzałą). Ponadto wszystkim pacjentom zalecane jest wdrożenie leczenia wspomagającego (leczenie m.in.: trombocytopenii, zwiększonego poziomu żelaza, anemii).

Z uwagi na charakterystykę populacji docelowej (pacjenci w wieku podeszłym, niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej remisję oraz allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych krwiotworzenia, wcześniej leczeni azacytydyną, a obecnie w stanie progresji choroby) za komparator decytabiny w niniejszym raporcie uznano brak aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego (BSC).

Skuteczność kliniczna

W ramach przeprowadzono przeglądu odnaleziono dwa otwarte badania randomizowane przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z MDS, dla których dostępne były wyniki w podgrupach chorych z podtypem RAEB-T (Kantarjian 2006, EORTC/GMDSSG 06011) w których porównywano decytabinę w skojarzeniu z BSC i BSC bez aktywnego leczenia. W badaniu EORTC/GMDSSG 06011 analizowano również wyniki w podgrupie chorych z AML wg kryteriów WHO z liczbą blastów w zakresie 20 – 30% w szpiku kostnym lub krwi obwodowej (podgrupa ta częściowo pokrywa się z subpopulacją chorych z podtypem MDS RAEB-t). W okresie obserwacji wynoszącym 30 mies. nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między decytabiną z BSC a BSC w zakresie przeżycia całkowitego w przypadku analizy ww. podgrup. Istotnie statystycznie niższe o 52% ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny stwierdzono natomiast w subpopulacji chorych z podtypem MDS RAEB-t w wieku 60-74 lat przy zastosowaniu cenzurowania danych w momencie alloHSCT (grupa uznana przez

badaczy za potencjalnych kandydatów do alloHSCT). W zakresie przeżycia bez progresji, nawrotu po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej/częściowej lub zgonu istotnie statystycznie różnice na korzyść decytabiny z BSC w porównaniu do BSC uzyskano zarówno w grupie RAEB-t (ryzyko niższe o 70%), jak i AML z liczbą blastów 20 – 30% (ryzyko niższe o 54%). W podgrupie RAEB-t zaobserwowano również istotnie statystycznie niższe o 51% ryzyko transformacji do ostrej białaczki szpikowej w grupie stosującej decytabinę. W badaniu Kantarjian 2006 nie zaobserwowano IS różnic między decytabiną w skojarzeniu z BSC i BSC bez aktywnego leczenia w zakresie częstości uzyskiwania całkowitej lub częściowej remisji choroby wg kryteriów IWG 2000 w subpopulacji chorych z RAEB-T. Natomiast w badaniu EORTC/GMDSSG 06011 różnica między interwencjami była istotna statystycznie w tym zakresie na korzyść decytabiny w podgrupie pacjentów z RAEB-T oraz w subpopulacji z AML i liczbą blastów 20 – 30%, jednak IS uzyskano jedynie w przypadku parametrów bezwzględnych (RD). W badaniu EORTC/GMDSSG 06011 pacjenci z grupy decytabiny względem chorych stosujących jedynie BSC w podgrupie RAEB-T IS rzadziej doznawali progresji choroby (szansa progresji niższa prawie 10-krotnie) oraz IS częściej uzyskiwali poprawę hematologiczną (wynik istotny jedynie dla parametru bezwzględnego – RD=0,15, 95% CI: 0,03; 0,27). Ok. 5-krotnie IS mniejszą szansę progresji choroby w grupie decytabiny względem grupy BSC zaobserwowano również w subpopulacji chorych z AML i liczbą blastów 20 – 30%.

Zgodnie z odnalezionymi doniesieniami w przypadku chorych, u których wystąpiło niepowodzenie terapii azacytydyną odsetek odpowiedzi na decytabinę wynosi od 0 do 28% (Harel 2015). W publikacji tej stwierdzono jednocześnie, że podawanie decytabiny pacjentom, u których doszło do niepowodzenia terapii azacytydyną nie powinno być rekomendowane. W innej publikacji (Apuri 2016) prezentującej wyniki takiego leczenia odpowiedź (w postaci całkowitej remisji w ocenie szpiku/poprawy hematologicznej) uzyskano u 19% spośród 21 chorych. Autorzy tego badania wnioskujeją jednak, że stosowanie decytabiny po niepowodzeniu terapii azacytydyną można rozważyć, jeśli nie ma możliwości włączenia pacjenta do badania klinicznego.

Bezpieczeństwo

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania decytabiny w populacji docelowej, w analizie uwzględniono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku w całej populacji pacjentów biorących udział w zakwalifikowanych badaniach (MDS stopnia IPSS \geq 0,5).

W obu włączonych do analizy badaniach wykazano, że terapia decytabiną w skojarzeniu z BSC w porównaniu z BSC bez aktywnego leczenia wiąże się z ponad 4-krotnie większym ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej 3. stopnia. Wyniki badań wskazują również na IS większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania decytabiny w skojarzeniu z BSC w porównaniu z BSC: neutropenii 3. stopnia, neutropenii 4. stopnia, trombocytopenii 4. stopnia, leukopenii 4. stopnia, infekcji z neutropenią 4. stopnia oraz przerwania leczenia z powodu toksyczności terapii.

Zgodnie z ChPL Dacogen do działań niepożądanych występujących bardzo często (\geq 1/10 przypadków) należą: zapalenia płuc, zakażenia dróg moczowych, wszystkie pozostałe zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, ból głowy, krwawienie z nosa, biegunka, wymioty, nudności oraz gorączka.

W ChPL Dacogen (zarówno europejskim i amerykańskim) zwrócono uwagę na ryzyko wystąpienia ciężkiej i prowadzącej do zgonu mielosupresji (anemia, neutropenia, trombocytopenia). Jest to najczęstsza przyczyna redukcji dawki, opóźnienia i dyskontynuacji leczenia lekiem Dacogen.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Dacogen (decytabinum) w analizowanej populacji.

Zlecenie MZ dotyczy refundacji 3-miesięcznej terapii produktem Dacogen (3 cykle). Koszt dla płatnika publicznego 3-miesięcznej terapii jednego pacjenta wg cen ze zlecenia MZ wynosi ██████ zł.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 08.04.2019 r., znak PLD.46434.1956.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 23.04.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Dacogen (decytabinum), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 50 mg

we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9/ C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez Ministerstwo Zdrowia populacja docelowa obejmuje pacjentów w wieku podeszłym z licznymi obciążeniami internistycznymi i kardiologicznymi, co uniemożliwia kwalifikację pacjentów do intensywnej chemioterapii indukującej remisję oraz allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych krwiotworzenia. Ponadto pacjenci byli leczeni wcześniej refundowaną azacytydyną, a terapia skutkowała uzyskaniem całkowitej odpowiedzi na leczenie. Obecnie pacjenci są w stanie progresji choroby.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, ang. myelodysplastic syndromes) stanowią heterogenną grupę nowotworów o różnym przebiegu naturalnym, których wspólnymi cechami są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, cytopenia jedno-, dwu- lub trójliniowa (pancytopenia) we krwi obwodowej i tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML, ang. acute myeloid leukemia) (raport OT.422.13.2018). MDS RAEB-2 (RAEB, ang. refractory anemia with excess of blasts) jest postacią zaawansowaną MDS i wskazuje na niedokrwistość oporną na leczenie z liczbą blastów wynoszącą 10–19%.

Kod ICD-10: D46.9 – Zespół mielodysplastyczny, nie określony (Mielodysplazja bliżej nie określona, Zespół przedbiałaczkowy bliżej nie określony)

Kod ICD-10: C92.0 – Ostra białaczka szpikowa.

Etiologia i patogenez

Rozwój MDS jest związany z nieprawidłowościami proliferacji, dojrzewania i apoptozy komórek hematopoezy. Szpik kostny jest zwykle normo- lub bogatokomórkowy, a mimo to we krwi stwierdza się cytopenię. Ta nieefektywna hematopoeza jest wynikiem nasilonej apoptozy komórek układu krwiotwórczego i występuje przede wszystkim we „wczesnych MDS”. W postaciach zaawansowanych, takich jak MDS z nadmiarem blastów (MDS-EB, ang. myelodysplastic syndrome with excess blasts) nasila się proliferacja i wydłuża czas przeżycia komórek. W rozwoju nieefektywnej hematopoezy podejrzewa się rolę autoreaktywnego klonu limfocytów T oraz niekorzystnego wpływu nasilonej angiogenezy. Progresja MDS do postaci bardziej zaawansowanych wiąże się ze skróceniem długości telomerów, nasiloną metylacją i inaktywacją genu *CDKN2B* (*p15INK4B*), który odgrywa zasadniczą rolę w regulacji cyklu komórkowego.

Wyróżnia się MDS pierwotne oraz wtórne do leczenia chemioterapią i/lub radioterapią (tMDS, ang. therapy related MDS). W pierwszym przypadku czynnik etiologiczny jest nieznany. Zwiększone ryzyko zachorowania na MDS może się wiązać z narażeniem na: związki chemiczne (benzen, toluen, ksylen, chloramfenikol, herbicydy, pestycydy, nawozy sztuczne, farby do włosów, alkohol), metale ciężkie czy dym tytoniowy. MDS może się także rozwinąć w przebiegu niedokrwistości aplastycznej (AA, ang. anemia aplastica). (raport OT.422.13.2018, Szczeklik 2017)

Klasyfikacja zespołów mielodysplastycznych

Od 1999 roku obowiązuje klasyfikacja WHO (Tabela 1), która jest modyfikacją systemu klasyfikacji FAB (ang. French-American-British), opierającej się na zawartości procentowej blastów w krwi obwodowej oraz charakterystyce morfologicznej.

W oryginalnej skali FAB podtyp RAEB rozpoznawano u pacjentów z dysplazją szpiku z 5-20% blastów oraz ilością blastów we krwi obwodowej poniżej 6%. Podtyp RAEB-T (niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji, ang. refractory anemia with excess of blasts in transforming) diagnozowano, gdy zawartość blastów w szpiku kostnym wynosiła 2-29%, lub 5-29% blastów we krwi obwodowej, lub w przypadku obecności pałeczek Aurera. (Estey 1997)

Tabela 1. Klasyfikacja zespołów mielodysplastycznych wg WHO 2008 (źródło: Kata 2011)

Podtyp MDS	Krew obwodowa	Szpik
RCUD-refractory cytopenia with unilineage dysplasia (cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją) RA-refractory anemia; RN-refractory neutropenia; RT-refractory thrombocytopenia	Monocytopenia lub bicytopenia* Blasty <1%	Jednoliniowa dysplazja (≥ 10% komórek danej linii) blasty < 5%; < 15% pierścieniowatych sydroblastów
RARS-refractory anemia with ring sideroblasts (niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów)	Niedokrwistość Brak blastów	≥ 15% pierścieniowatych syderoblastów Dysplazja linii erytroidalnej < 5% blastów

Podtyp MDS	Krew obwodowa	Szpik
RCMD-refractory cytopenia with multilineage dysplasia (cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją)	Cytopenia(e) Blasty < 1% Brak pałeczek Auera < 1 G/l monocytów	Dysplazja ≥ 2 linii komórkowych (> 10% komórek) < 5% blastów Brak pałeczek Auera ± 15% pierścieniowatych syderoblastów
RAEB-1-refractory anemia with excess blasts (niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów)	Cytopenia(e) Blasty < 5% Brak pałeczek Auera < 1 x 1000/uL monocytów	Jedno lub wieloliniowa dysplazja 5-9% blastów Brak pałeczek Auera
RAEB-2-refractory anemia with excess of blasts (niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów)	Cytopenia(e) 5-19% blastów Pałeczki Auera ±** < 1 x 1000/uL monocytów	Jedno lub wieloliniowa dysplazja 10-19% blastów Pałeczki Auera ±**
MDS-U- MDS unclassified (MDS niesklasyfikowany)	Cytopenia(e) ≤ 1% blastów	Dysplazja < 10% komórek linii komórkowych. Obecność zmian cytogenetycznych potwierdzających rozpoznanie MDS < 5% blastów
MDS z izolowaną delecją 5q-	Niedokrwistość Prawidłowa lub zwiększona liczba płytek krwi Blasty < 1%	Prawidłowa lub zwiększona liczba megakariocytów z hypobulacją jąder < 5% blastów Izolowana delecja 5q Brak pałeczek Auera

*pacjenci z pancytopenią i jednoliniową dysplazją powinni być klasyfikowani jako MDS-U

**przypadki z obecnością pałeczek Auera, liczba blastów we krwi < 5% oraz blastów w szpiku < 10% powinny być klasyfikowane jako RAEB-2

W 2016 roku wprowadzono modyfikację klasyfikacji WHO. Wg nowej klasyfikacji niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB) została nazwana zespołem mielodysplastycznym z nadmiarem blastów (MDS-EB), w której wyróżnia się MDS-EB-1 i MDS-EB-2. Kryteria diagnostyczne MDS-EB zgodnie z aktualną wersją klasyfikacji WHO przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne zespołu mielodysplastycznego z nadmiarem blastów (źródło: Hong 2017)

Typ	Linie dysplastyczne	Cytopenie	Syderoblasty pierścieniowe w erytroidalnych elementach szpiku kostnego	Blasty	Cytogenetyka
MDS-EB-1	0-3	1-3	Brak lub dowolnie*	Krew obwodowa 2 ~ 4% lub szp k kostny 5 ~ 9%, bez pałeczek Auera	Dowolna
MDS-EB-2	0-3	1-3	Brak lub dowolnie*	Krew obwodowa 5 ~ 19% lub szp k kostny 10% ~ 19% lub pałeczki Auera	Dowolna

*w wersji angielskiej wskazano none or any

Eksperti tworzący wytyczne NCCN 2019 klasyfikują pacjentów, którzy mają 20-29% blastów w szpiku jako MDS-EB w procesie transformacji (MDS-EB-T), termin przeniesiony z oryginalnej klasyfikacji FAB. Panel ekspertów rekomenduje używanie klasyfikacji WHO z kwalifikatorem, że pacjenci oznaczeni jako MDS-EB-T powinni być rozważani jako pacjenci z MDS lub z AML. Aktualne wytyczne NCCN pozwalają, aby pacjenci z ilością blastów pomiędzy 20% a 29% i stabilnym stanem klinicznym przez co najmniej 2 miesiące byli traktowani jako pacjenci z MDS lub AML. (NCCN v.2 2019)

Objawy i diagnostyka

Objawy MDS nie są charakterystyczne i mogą występować również w przebiegu innych schorzeń. Do najczęściej stwierdzanych objawów MDS należy niedokrwistość (u około 60-80% chorych), małopłytkowość (40-60%) oraz granulocytopenia (50-60%). U połowy chorych w chwili rozpoznania stwierdza się kliniczne objawy cytopenii. U pozostałych pacjentów nie ma objawów klinicznych w chwili rozpoznania, a zmiany we krwi wykrywane są przypadkowo. Dla rozpoznania i klasyfikacji zespołów mielodysplastycznych znaczenie mają: morfologia krwi obwodowej, badanie cytologiczne szpiku, badanie trepanobiopsyjne szpiku oraz badanie cytogenetyczne (Sawczuk-Chabin 2003).

U chorych z podtypem RAEB-2 mogą występować następujące problemy: uporczywa anemia, uporczywa neutropenia lub uporczywa trombocytopenia. Częste infekcje, krwawienia z nosa lub dziąseł, konieczność częstszych transfuzji krwi mogą wskazywać na progresję choroby. (Leukemia Foundation 2019)

Epidemiologia

Na zespoły mielodysplastyczne dwukrotnie częściej chorują mężczyźni. Zapadalność w Europie szacuje się na 4-5/100 000, przy czym powyżej 70. roku życia wzrasta do 45-50/100 000 (Szczeklik 2017).

W Polsce zapadalność na zespoły mielodysplastyczne wynosi 3,8/100 tys. mieszkańców (z pominięciem pacjentów leczonych w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej, którzy nigdy nie pojawili się z rozpoznaniem w szpitalu), a chorobowość wynosi 11,5/ 100 tys. mieszkańców (Budziszewska 2017).

Podtyp RAEB-2 występuje u 15-18% wszystkich pacjentów z MDS. U około 33% chorych z RAEB-2 następuje transformacja do AML. (Canadian Cancer Society 2019, Rosweel Park).

Rokowanie

Analiza danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych — baza analiz systemowych i wdrożeniowych”, której celem była ocena zachorowalności i chorobowości na nowotwory mielopoetycznej części układu krwiotwórczego w Polsce, a także określenia całkowitego przeżycia (OS, ang. overall survival) chorych na te nowotwory, wykazała że mediana OS chorych na MDS wyniosł 30 miesięcy, prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiąga 45,8%, a 5-letniego OS — 36,1% chorych. Wraz z wiekiem prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego spada. Współczynnik OS u pacjentów w wieku 18-44 lata wyniósł 98%, u pacjentów w wieku 55-64 lata 86%, w grupie wiekowej 75-84 lata 58%, a 34% u pacjentów w wieku powyżej 85 r.ż. (Budziszewska 2017).

W badaniu Erasme mediana przeżycia całkowitego pacjentów z MDS o stopniu ryzyka IPSS pośrednim-2 lub wysokim u pacjentów, którzy otrzymali jedynie leczenie podtrzymujące wyniosła 8,44 miesięcy (95%CI: 4,3; 13,4). (Arnan 2015).

Wytyczne NCCN podają, że mediana przeżycia całkowitego u pacjentów z MDS-EB i MDS-EB-T wynosi 5-12 miesięcy, a u 40-50% chorych nastąpi transformacja do AML. Transformacja w ciągu pierwszego roku wystąpi u 25% pacjentów MDS-EB oraz u 55% u pacjentów MDS-EB-T. Transformacja w ciągu 2 lat wystąpi u 35% chorych z MDS-EB i 65% chorych z MDS-EB-T. (NCCN v.2 2019).

Istnieją czynniki pozwalające szacować rokowanie pacjenta i pomóc podjąć decyzję odnośnie intensywności leczenia. Zaliczamy do nich: typ zespołu mielodysplastycznego, liczbę cytopenii, % blastów w szpiku kostnym, rodzaj i liczbę zmian chromosomowych.

Najważniejsze systemy oceny rokowania pacjentów to:

- IPSS (ang. International Prognostic Scoring System),
- IPSS-R (ang. Revised International Prognostic Scoring System),
- WPSS (ang. WHO classification-based Prognostic Scoring System).

Skala IPSS opisana jest w tabeli poniżej. Skala ta jest dostępna również w formie kalkulatora na stronie internetowej, który po wprowadzeniu danych, oblicza punktację pacjenta, grupę ryzyka oraz szacuje czas przeżycia. Kalkulator jest dostępny na stronie: https://qxmd.com/calculate/calculator_123/mds-intnl-prognostic-scoring-sys-ipss. W skali tej grupy wysokiego ryzyka charakteryzuje wyższy poziom procentowy komórek blastycznych w szpiku kostnym, bardziej niekorzystne wyniki badania cytogenetycznego i wyższy stopień nasilenia cytopenii.

Tabela 3. Skala IPSS dla zespołów mielodysplastycznych (źródło: NCCN v.2 2019)

Punktacja	0	0,5	1	1,5	2
Czynniki prognostyczne					
% komórek blastycznych w szpiku kostnym	< 5%	5-10%		11-19%	20-30%***
Kariotyp*	Dobry	Pośredni	Zły		
Cytopenia**	0-1	2-3			
Kategoria ryzyka (% IPSS)#	Ogólny wynik	Mediana przeżycia przy braku leczenia, lata		25% transformacji w AML przy braku leczenia, lata	
Niskie (33)	0	5,7		9,4	
Pośrednio niskie (38)	0,5-1	3,5		3,3	

Pośrednio wysokie (22)	1,5-2	1,1	1,1
Wysokie (7)	≥2,5	0,4	0,2

*Kariotyp: „dobry” = prawidłowy, wyłącznie: del(5q), del(20q) lub -Y; „zły” = oznacza kariotyp złożony (≥ 3 więcej anomalii chromosomowych) lub anomalie chromosomu 7.; „pośredni” = inne anomalie [wyklucza to kariotypy t(8;21), inv16 oraz t(15;17), które są równoznaczne z rozpoznaniem AML]

** Cytopenia zdefiniowana jako: hemoglobina < 10 g/dL, neutrofile < 1,8*10⁹/L, płytki < 100*10⁹/L

***w klasyfikacji WHO ostra białaczka szpikowa

odsetek poszczególnych stopni ryzyka występowania MDS

Skala IPSS-R jest modyfikacją skali IPSS, która w ramach czynników prognostycznych uwzględnia: wyniki badania cytogenetycznego, procent komórek blastycznych w szpiku kostnym, poziom hemoglobiny, poziom płytek krwi i całkowitą ilość neutrofilów (ANC, ang. absolute neutrophil count). Skala ta, podobnie jak skala IPSS jest dostępna w wersji kalkulatora online pod adresem: <https://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/>.

Skala WPSS, przedstawiona w tabeli poniżej, to indeks prognostyczny MDS oparty na klasyfikacji WHO. Skala WPSS uwzględnia typ zespołu MDS wg klasyfikacji WHO, rodzaj zmian cytogenetycznych i konieczność przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), co pogarsza rokowanie. Wg powyższej skali podtyp RAEB zespołu mielodysplastycznego świadczy o wysokim ryzyku zgonu oraz progresji do ostrej białaczki szpikowej.

Tabela 4. Indeks prognostyczny zespołów mielodysplastycznych oparty na klasyfikacji WHO (WPSS) (źródło: raport OT.422.13.2018)

Punktacja	0	1	2	3
Podtyp MDS wg klasyfikacji WHO z 2008 r.	RCUD RARS Zespół 5q-	RCMD RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Kariotyp	Prawidłowy; del(5q); -Y; del(20q)	Inne zmiany	Złożony (≥ 3 nieprawidłowości), Zaburzenia chromosomu 7	-
Zapotrzebowanie na przetoczenia KKCz	Bez przetoczeń	Regularne przetoczenia*	-	-
Kategoria ryzyka	Ogólny wynik		Mediana przeżycia (lata)	
Bardzo niskie	0		> 10	
Niskie	1		> 5	
Pośrednie	2 lub 1 i włóknienie szpiku		4	
Wysokie	3-4 lub 2 i włóknienie szpiku		2	
Bardzo wysokie	5-6 lub 3-4 i włóknienie szpiku		1	

*Chorzy wymagający przetoczenia ≥ 1 j. kkc/8 tyg.

Skróty: KKCz – koncentrat krwinek czerwonych; MDS – zespoły mielodysplastyczne; RAEB – niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów; RARS – niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCMD – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją; RCMD-RS – cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCUD – cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia;

Leczenie

Leczenie chorych na MDS jest uzależnione od kategorii ryzyka według IPSS. Bierze się pod uwagę również wiek i stan pacjenta z uwagi na możliwość tolerowania określonych metod leczenia. Opcje terapeutyczne w MDS obejmują leczenie objawowe, cytoredukcyjne o niskiej i wysokiej intensywności oraz immunosupresyjne.

Wszyscy pacjenci powinni zostać poddani odpowiedniemu leczeniu objawowemu (przetaczanie ubogoleukocytarnych KKCz w przypadku objawowej niedokrwistości lub przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w przypadku ciężkiej trombocytopenii lub krwawień spowodowanych małopłytkowością). Leczenie cytoredukcyjne o niskiej intensywności obejmuje zastosowanie chemioterapeutyków i/lub leków modyfikujących odpowiedź biologiczną (inhibitory metylotransferazy DNA: azacytydyna oraz decytabina). Terapia cytoredukcyjna o wysokiej intensywności obejmuje chemioterapię indukującą remisję i/lub allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych. Leki modyfikujące odpowiedź biologiczną oraz leczenie immunosupresyjne obejmują: globulinę antytymocytową, cyklosporynę, talidomid, lenalidomid, białko fuzyjne anty-TNF oraz analogi witaminy D. (Warzocha 2010)

Chorzy z zespołem MDS typu RAEB-2 zaliczani są do chorych o wysokim stopniu ryzyka według kwalifikacji IPSS. Leczeniem z wyboru jest przeszczepienie szpiku, a w przypadku nawrotu choroby zastosowanie leków z grupy inhibitorów metylotransferazy. U chorych, u których wykonanie przeszczepienia szpiku jest niemożliwe, leczeniem z wyboru jest zastosowanie leków z grupy inhibitorów metylotransferazy. (Warzocha 2010)

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Dacogen, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 50 mg
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01BC08 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, antymetabolity, analogi pirymidyn
Substancja czynna	Decytabina
Wnioskowane wskazanie	Zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9/ C 92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
Dawkowanie	Dawkowanie ze zlecenia MZ: 20 mg/ m ² we wlewie dożylnym w ciągu 1 godziny, powtarzanym codziennie przez 5 kolejnych dni, cykl powtarzać co 4 tygodnie w zależności od odpowiedzi pacjenta i ewentualnej toksyczności. Sumarycznie 15 dawek leku, 34 mg na dawkę. Powyższe dawkowanie jest zgodne z przedstawionym w ChPL Dacogen, odnoszącym się do dawkowania w ostrej białaczce szpikowej. Ponadto w ChPL Dacogen wskazano, że całkowita dawka dobową nie może przekraczać 20 mg/m ² , a całkowita dawka w cyklu leczenia nie może przekraczać 100 mg/m ² . Zaleca się by pacjenci otrzymywali co najmniej 4 cykle; jednakże do uzyskania całkowitej lub częściowej remisji może być konieczne zastosowanie więcej niż 4 cykli. Leczenie można kontynuować tak długo, jak pacjent wykazuje odpowiedź, odnosi z niego korzyści lub wykazuje stabilizację, np. przy braku jawnej progresji. Jeśli po 4 cyklach, wartości hematologiczne u pacjenta (np. liczba płytek krwi lub bezwzględna liczba neutrofilii) nie wróciły do poziomów przed leczeniem lub jeśli następuje progresja choroby (zwiększa się liczba blastów na obwodzie lub zmniejsza się liczba blastów w szpiku kostnym) można uznać pacjenta za niereagującego na leczenie i należy rozważyć alternatywne leczenie.
Droga podania	Dacogen podaje się we wlewie dożylnym. Nie jest konieczny centralny port żylny.
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Decytabina (5-aza-2'-deoksycytydina) jest analogiem deoksynukleozydowym cytydyny, który w małych dawkach hamuje selektywnie metylotransferazy DNA, powodując hipometylację promotorów genów, co może skutkować reaktywacją genów supresorowych nowotworów, indukacją różnicowania komórkowego lub starzenia się komórek z następującą zaprogramowaną śmiercią komórki.

Źródło: ChPL Dacogen, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 6. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 20.09.2012, EMA Data przedłużenia pozwolenia: 22.05.2017
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Dacogen jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych z nowo rozpoznaną po raz pierwszy lub kolejną ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML), zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), którzy nie kwalifikują się do standardowej indukcji chemioterapii.
Status leku sierocego	Dacogen (decytabina) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (nr decyzji: EU/3/06/370, data wydania: 08.06.2006) Dacogen (decytabina) w leczeniu zespołu mielodysplastycznego (nr decyzji: EU/3/03/135, data wydania: 14.02.2003)

<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Konieczność przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu. <p><u>Wnioski naukowe dotyczące zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</u></p> <p>Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji decytabina, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:</p> <p>Podmiot odpowiedzialny dostarczył kompleksowy skumulowany przegląd przypadków kardiomiopatii z analizą i omówieniem danych. Ogółem wskazano 19 przypadków kardiomiopatii. Chociaż większość z nich miała ograniczone dane lub czynniki zakłócające, niektóre dostarczyły dowodów na możliwy związek przyczynowy z podawaniem decytabiny. Analiza nieproporcjonalności wskazała również na wyższe ryzyko kardiomiopatii podczas stosowania decytabiny. Ponadto, istnieje biologiczne podłoże dla tego działania niepożądanego, a kardiomiopatia jest wymieniona w Informacji o Produkcie w USA oraz w niektórych drukach informacyjnych innych analogów pirymidyny. Ze względu na powyższe PRAC zalecił dodanie kardiomiopatii do ChPL z częstotnością niezbyt częste oraz aktualizację zapisów w ChPL dotyczących pacjentów z ciężką chorobą serca w wywiadzie wykluczonych z badań klinicznych poprzez dodanie ostrzeżenia dotyczącego tego ryzyka.</p> <p>Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC. Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji decytabina komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną decytabina pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.</p>
--	---

Zródło: ChPL Dacogen

Komentarz analityków:

Produkt leczniczy Dacogen w Stanach Zjednoczonych jest dopuszczony do obrotu w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) włączając leczone i nieleczone, pierwotne i wtórne MDS zgodne z klasyfikacją FAB (RA, RARS, RAEB, RAEB-T i przewlekłej białaczkę mielomonocytovej (ang. chronic myelomonocytic leukemia, CML) w stopniu ryzyka pośrednim-1, pośrednim-2 oraz wysokim wg IPSS. (Dacogen, FDA 2018). Tym samym w Stanach Zjednoczonych wskazanie rejestracyjne obejmuje wskazanie ze zlecenia MZ.

Zgodnie z ChPL ze strony FDA lek Dacogen w leczeniu MDS można podawać w dwóch schematach:

- Schemat 3-dniowy

Lek Dacogen podawać w dawce 15 mg/m² we wlewie dożylnym trwającym przez 3 godziny, powtarzanym co 8 godzin przez 3 dni. Powtarzać cykle co 6 tygodni do poprawy parametrów hematologicznych (ANC co najmniej 1,000/μL i płytki co najmniej 50,000/μL), należy zastosować co najmniej 4 cykle. Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie może zająć dłużej niż 4 cykle.

- Schemat 5-dniowy

Lek Dacogen podawać w dawce 20 mg/m² we wlewie dożylnym trwającym ponad godzinę codziennie przez 5 dni. Powtarzać cykle co 4 tygodnie do uzyskania poprawy hematologicznej (ANC co najmniej 1,000/μL i płytki co najmniej 50,000/μL), należy zastosować co najmniej 4 cykle. Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie może zająć dłużej niż 4 cykle.

Tym samym dawkowanie przedstawione w zleceniu MZ jest zgodne z jednym z zarejestrowanych przez FDA w leczeniu MDS w okresie transformacji.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (Dacogen, FDA 2018)

Spośród całkowitej liczby pacjentów stosujących Dacogen w kontrolowanym badaniu klinicznym 61 z 83 pacjentów było w wieku 65 lat i więcej, a 21 z 83 pacjentów było w wieku 75 lat i więcej. Nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w bezpieczeństwie lub skuteczności pomiędzy tymi pacjentami a młodszymi pacjentami. Ponadto nie wykazano różnic w odpowiedziach między pacjentami w podeszłym wieku i młodszymi, ale nie można wykluczyć większej wrażliwości niektórych starszych osób (Dacogen, FDA 2018).

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania decytabiny we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.05.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1. Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjenci z zespołem mielodysplastycznym (MDS) RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej/pacjenci z zespołem mielodysplastycznym (MDS) RAEB-T/ pacjenci z ostrą białaczką szpikową (AML) z liczbą blastów w szpiku kostnym w zakresie 20 – 30%.

Interwencja: decytabina podawane we wlewie dożylnym w dawce 20 mg/m² w ciągu 1 godz., powtarzanym codziennie przez 5 kolejnych dni – powtarzalność cyklu co 4 tyg. Ze względu na fakt, że amerykańska agencja FDA, w której lek Dacogen został zarejestrowany we wskazaniu obejmującym wnioskowane, przewiduje również podawanie decytabiny w cyklach 3-dniowych co 6 tyg. we wlewie 15 mg/m² przez 3 godz. co 8 godz., do niniejszego opracowania włączano również badania, w której ocenianą interwencją podawano w takim schemacie dawkowania.

Komparator: najlepsza terapia wspomagająca (BSC, ang. best supportive care).

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania decytabiny w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opis przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyższej jakości.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

Klasyfikacja FAB (The French-American-British Co-Operative Group) wyróżnia niedokrwistość oporną na leczenie z nadmiarem blastów w okresie transformacji (RAEB-T) jako podtyp MDS, charakteryzujący się m.in. liczbą blastów w szpiku kostnym w zakresie 20 – 30%. Wg aktualnej klasyfikacji WHO charakterystyka pacjentów z podtypem RAEB-T odpowiada AML. Jednak w doniesieniach naukowych dot. chorych z MDS opublikowanych po zmianie klasyfikacji WHO wyróżnia się podgrupy z RAEB-T. Z tego względu w ramach przeprowadzonego przeglądu poszukiwano populacji pacjentów definiowanej jako pacjenci z MDS RAEB-2 w okresie transformacji do AML, pacjenci z MDS RAEB-T lub pacjenci z AML i liczbą blastów w szpiku kostnym w zakresie 20 – 30%.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa badania pierwotne przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z MDS, dla których dostępne były wyniki w podgrupach chorych z podtypem RAEB-T (Kantarjian 2006, EORTC/GMDSSG 06011) w których porównywano decytabinę w skojarzeniu z BSC i BSC bez aktywnego leczenia. Dodatkowo w badaniu EORTC/GMDSSG 06011 analizowano również wyniki w podgrupie chorych z AML wg kryteriów WHO z liczbą blastów w zakresie 20 – 30% w szpiku kostnym lub krwi obwodowej. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki dla podgrup pacjentów z podtypem RAEB-T i AML z liczbą blastów 20 – 30%.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 7. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Kantarjian 2006 <u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Badanie randomizowane, prowadzone w schemacie otwartym. Centralna randomizacja ze stratyfikacją pod względem grupy ryzyka wg IPSS i typu MDS (pierwotny lub wtórny).</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> Decytabina w dawce 15 mg/m² podawana dożylnie w ciągu 3 godzin co 8 godzin przez 3 dni (dawka 135 mg/m² na cykl); cykl powtarzany co 6 tygodni + najlepsze leczenie wspomagające*.</p> <p>Mediana cykli decytabiny wyniosła 3 (zakres 0 – 9).</p> <p><u>Komparator:</u> Najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care*).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> terapia była powtarzana co 6 tygodni, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie i toksyczności. Okres obserwacji w badaniu wynosił ok. 90 tygodni.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; potwierdzona diagnoza MDS (pierwotnego lub wtórnego) pasującego do dowolnego typu MDS zgodnie z klasyfikacją FAB, stopień IPSS $\geq 0,5$ określony na podstawie pełnej morfologii krwi, oceny szp ku kostnego i badania cytogenetycznego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> diagnoza ostrej białaczki szpikowej (odsetek blastów $\geq 30\%$) lub inny postępujący nowotwór. <p>Pacjentów wycofano z badania w przypadku progresji choroby, transformacji do AML zgodnie z kryteriami FAB, braku uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie po 6 cyklach terapii decytabiną lub braku odpowiedzi na leczenie po 8 cyklach terapii decytabiną.</p> <p>Badanie było skonstruowane tak, aby przerywać terapię po 2 cyklach utrzymywania całkowitej odpowiedzi.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 170 (analiza ITT)</p> <p>Grupa decytabiny: 89, w tym 17 pacjentów z RAEB-T</p> <p>Grupa terapii wspomagającej: 81, w tym 14 pacjentów z RAEB-T</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR) ocenionych zgodnie z kryteriami International Working Group (IWG) (odpowiedź całkowita i odpowiedź częściowa), czas do transformacji do AML lub zgonu. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź cytogenetyczna, przeżycie całkowite, jakość życia, konieczność podania erytropoetycznych czynników wzrostu lub przetoczeń KKCz, bezpieczeństwo. <p>Ocena aspiratów i biopsji szp ku kostnego była przeprowadzona przez badaczy oraz zaślepionego, niezależnego hematologa. Data progresji do AML była zaczerpnięta od niezależnego recenzenta lub badacza, w zależności od tego, kto postawił wcześniejszą diagnozę.</p>
<p>EORTC/GMDSSG 06011 NCT00043134 (Becker 2015, Lübbert 2011) <u>Źródło finansowania:</u> MGI Pharma, Johnson & Johnson.</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy prowadzone w schemacie otwartym.</p> <p>Hipoteza: bd</p> <p><u>Interwencja:</u> decytabina we wlewie 15 mg/m² przez 4 godz. (w dwóch dawkach po 2 godz.) co 8 godz. przez 3 dni, cykl powtarzany co 6 tyg. + BSC (w przypadku niewystarczającej regeneracji parametrów hematologicznych względem wartości wyjściowych przerwa między cyklami mogła zostać przedłużona do 10 tyg.). Leczenie kontynuowano przez 8 cykli (10, jeśli odpowiedź całkowita wystąpiła po 8. cyklu) lub do momentu progresji choroby, transformacji do AML lub wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych.</p> <p><u>Komparator:</u> BSC w postaci:</p> <ul style="list-style-type: none"> kotrimoksazol/ciprofloksacyna lub norfloksacyna w postaci doustnej w przypadku WBC 	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 60 r.ż., pierwotny lub związany z leczeniem MDS lub przewlekła białaczka mielomonocytoza niezależnie od liczby leukocytów, ryzyko wg klasyfikacji IPSS: pośrednie-1, pośrednie-2 lub wysokie; brak możliwości poddania pacjenta terapii intensywnej (z powodów tj. choroby współistniejące, zły stan sprawności, niekorzystny profil cytogenetyczny, stanowisko pacjenta, brak wsparcia społecznego, brak dawcy identycznego pod względem HLA, brak dostępu do centrum transplantacyjnego); liczba blastów w szp ku kostnym 11 – 30% lub $\leq 10\%$ i niekorzystny profil cytogenetyczny; stan sprawności w skali ECOG 0 – 2 <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> poważne choroby sercowo-naczyniowe; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny lub ostatniego wyniku obserwacji (pacjenci cenzurowani). <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), definiowane jako czas od randomizacji do progresji, nawrotu po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej/częściowej lub zgonu; przeżycie wolne od ostrej białaczki szp kowej (ang. AML-free survival, AMLFS), definiowane jako czas od randomizacji do transformacji do AML lub zgonu z dowolnej przyczyny;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>< 2,0 x 10⁹/l, ANC < 0,5 x 10⁹/l lub jeśli w poprzednim cyklu wystąpiły poważne infekcje;</p> <ul style="list-style-type: none"> • przetoczenie krwinek czerwonych (dwie jednostki) w przypadku Hb < 8 g/dl; • przetoczenie krwinek płytkowych w przypadku spadku liczby płytek krwi < 10 x 10⁹/l (przy liczbie płytek w zakresie 10 – 15 x 10⁹/l lub w momencie wystąpienia problemów z krwawieniem badacz mógł również podjąć decyzję o przetoczeniu); • w przypadku neutropenii: hospitalizacja i leczenie antybiotykami skierowanymi przeciwko bakteriom Gram ujemnym o szerokim spektrum, • w przypadku neutropenii (ANC < 0,2 x 10⁹/l) z gorączką (temp. > 38,5°C) lub potwierdzoną infekcją: G-CSF w dawce 300 µg (masa ciała do 80 kg) lub 480 µg (masa ciała > 80 kg) – podawane 1 raz dziennie do 2 tyg. przy utrzymującej się neutropenii związanej z MDS (terapię G-CSF należy wstrzymać w momencie osiągnięcia WBC > 1,0 x 10⁹/l lub ANC > 0,2 x 10⁹/l) <p><u>Okres obserwacji:</u> Ogółem: Liczba cykli decytabiny – mediana: 4, co odpowiada ok. 6 mies. leczenia Podgrupa RAEB-T: Liczba cykli decytabiny – mediana: 2,5 (zakres: 0 – 10), co odpowiada ok. 4 mies. leczenia Podgrupa AML z liczbą blastów 20-30%: Liczba cykli decytabiny – mediana: 3 (zakres: 0 – 8) Na podstawie wykresów Kaplana-Meiera można stwierdzić, że okres obserwacji w badaniu wynosił 30 mies.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie MDS za pomocą standardowej chemioterapii lub czynników hipometylujących. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 233 Grupa decytabiny: 119 Grupa BSC: 114</p> <p><u>Podgrupa chorych z RAEB-T:</u> 75 Grupa decytabiny: 40 Grupa BSC: 35</p> <p><u>Podgrupa chorych z AML i liczbą blastów 20-30%:</u> 50 Grupa decytabiny: 27 Grupa BSC: 23</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> Grupa decytabiny: mediana 69 lat (zakres: 60-90) Grupa BSC: mediana 70 lat (zakres: 60-86)</p> <p><u>Wiek pacjentów – podgrupa RAEB-T:</u> Grupa decytabiny: mediana 69,5 (zakres: 61-90) Grupa BSC: mediana 69 (zakres: 61-80)</p> <p><u>Wiek pacjentów – podgrupa AML z liczbą blastów 20-30%:</u> Grupa decytabiny: mediana 70 (zakres: 61-78) Grupa BSC: mediana 70 (zakres: 61-79)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • współczynnik najlepszych odpowiedzi (odpowiedź oceniano na podstawie kryteriów IWG); • jakość życia oceniana za pomocą EORTC Quality of Life Questionnaire C30 (wersja 3.0).; • toksyczność leczenia.

*leczenie wspomagające ustalano w obu ramionach zgodnie z ogólnymi wytycznymi i uwzględniało przetoczenia KKCz, płytek krwi i podawanie czynników stymulujących kolonie krwiotwórcze.

Skróty: AML – ang. acute myeloblastic leukemia, ostra białaczka szpikowa; ANC – ang. absolute neutrophil count, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochnonnych; EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GMDSSG – German MDS Study Group IPSS – międzynarodowy system oceniania prognostycznego (ang. International Prognostic Scoring System); IWG – International Working Group; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie; RAEB-T – ang. refractory anemia with excess blasts in transformation, anemia oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji; WBC – ang. white blood cell, krwinki białe

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań, w których cała populacja byłaby zgodna z populacją docelową niniejszego raportu. W ramach zakwalifikowanych badań można wyróżnić jednak podgrupę pacjentów z zespołem mielodysplastycznym w czasie transformacji do AML – RAEB-T (18% w badaniu Kantarjian 2006, 32,2% w badaniu EORTC/GMDSSG 06011) oraz podgrupę chorych z AML wg klasyfikacji WHO z liczbą blastów 20 – 30% (21,5% uczestników badania EORTC/GMDSSG 06011). Należy przy tym podkreślić, że subpopulacje z badania EORTC/GMDSSG 06011 częściowo się pokrywają, gdyż w zależności od klasyfikacji, u pacjenta można rozpoznać MDS lub AML;
- schemat dawkowania zastosowany w obu włączonych badaniach (15 mg/m² we wlewie trwającym 3/4 godz. co 8 godz. przez 5 dni co 6 tyg.) jest niezgodny ze schematem wskazanym we wniosku, odpowiada jednak jednemu ze schematów leczenia zarejestrowanych przez FDA dla ocenianego wskazania. Należy wskazać, że autorzy publikacji Kantarjian 2006 w dyskusji stwierdzają, że optymalnym schematem dawkowania może jednak być podawanie decytabiny w dawce 20 mg/m² we wlewie trwającym 1 godz. przez 5 dni co 4 tyg., tzn. schemat wskazany we wniosku;
- odnalezione badania były przeprowadzone metodą otwartą, jednakże w obu badaniach aspiraty i biopsje szpiku kostnego były oceniane dodatkowo przez niezależnego, zaślepionego recenzenta;
- w badaniu EORTC/GMDSSG 06011 częstość oceny szpiku kostnego różniła się między ramionami – w grupie decytabiny oceny dokonywano po każdym cyklu leczenia, natomiast w grupie BSC w 24. i 48. tygodniu obserwacji, ocenę przeprowadzano również w przypadku podejrzenia progresji. Mniejsza częstość ocen szpiku w grupie BSC może prowadzić do zawyżenia skuteczności w tej grupie;
- autorzy publikacji Kantarjian 2006 wskazują, że zastosowany w badaniu schemat leczenia może nie być optymalny – przyjęto, że w przypadku utrzymywania się odpowiedzi przez dwa cykle przerywano terapię. Ostatecznie mediana liczby przyjętych cykli w całej kohorcie z grupy decytabiny wyniosła 3. Powołując się na wyniki badań fazy II, badacze stwierdzili, że dłuższe stosowanie ocenianej interwencji mogłoby przełożyć się na lepsze wyniki w grupie badanej. Podobne wnioski wskazali również autorzy publikacji Becker 2015.

Jakość badań analitycy Agencji ocenili za pomocą narzędzia do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Ryzyko popełnienia błędu w obu badaniach w domenie „zaślepienie badaczy i pacjentów” oceniono na wysokie, natomiast w domenie „zaślepienie oceny efektów” oceniono jako niejasne. Jak wskazano w publikacjach w ocenie najlepszej odpowiedzi na leczenie brali udział niezależni eksperci, co wskazuje na fakt, że w tym zakresie ryzyko popełnienia błędu systematycznego było niskie. Jednakże w ocenie pozostałych punktów końcowych brali udział niezaślepieni badacze. Ryzyko związane z metodą randomizacji w badaniu EORTC/GMDSSG 06011 również oceniono jako niejasne, gdyż nie odnaleziono informacji o metodzie randomizacji.

Tabela 8. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Rodzaj błędu						
	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane nt. efektów	Selektywne raportowanie	Inny
Kantarjian 2006	niskie	niskie	wysokie	niejasne*	niskie	niskie	niskie
EORTC/GMDSSG 06011	niejasne	niskie	wysokie	niejasne*	niskie	niskie	niskie

*efekt leczenia był oceniany przez niezaślepionych badaczy, jednakże ocena szpiku była przeprowadzana przez niezależnego, zaślepionego recenzenta w przypadku badania Kantarjian 2006 oraz centralnie w badaniu EORTC/GMDSSG 06011

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności

W niniejszym rozdziale zaprezentowane jedynie wyniki analizy skuteczności dotyczące podgrupy chorych z podtypem RAEB-T.

Istotne klinicznie punkty końcowe

Przeżycie całkowite

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w podgrupie RAEB-T oraz podgrupie AML z liczbą blastów 20 – 30% były dostępne jedynie w przypadku badania EORTC/GMDSSG 06011. Przedstawiono je w poniższej tabeli.

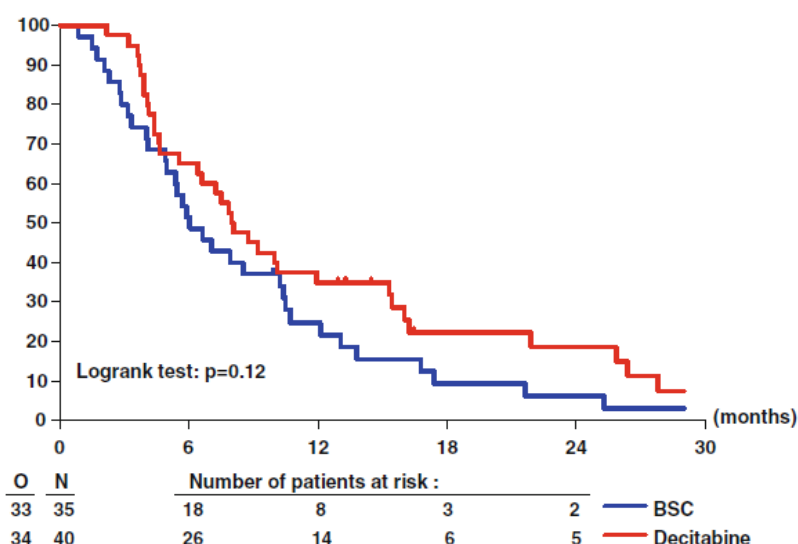
Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) na podstawie badania EORTC/GMDSSG 06011

Punkt końcowy	Populacja/analiza	Decytabina + BSC N=40	BSC N=35	HR (95%CI), wartość p
		Mediana (95% CI)	Mediana (95% CI)	
OS (mies.)	RAEB-T	8,0 (bd)	6,0 (bd)	0,68 (0,42; 1,11), p=0,12
	RAEB-T, cenzurowanie danych pacjentów w momencie alloHSCT	8,0 (bd)	5,9 (bd)	0,63 (0,38; 1,04), p=0,07
	RAEB-T w wieku 60-74 lat, cenzurowanie danych pacjentów w momencie alloHSCT	8,0 (bd)	5,8 (bd)	0,48 (0,26; 0,89), p=0,018
	AML, 20-30% blastów	9,8 (bd)	5,9 (bd)	0,85 (0,46;1,54), p=0,58
	AML, 20-30% blastów, cenzurowanie danych pacjentów w momencie alloHSCT	9,8 (bd)	5,8 (bd)	0,73 (0,38; 1,39), p=0,34

alloHSCT – ang. allogenic hematopoietic stem cell transplantation; RAEB-T – ang. refractory anemia with excess blasts in transformation, anemia oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji

Analiza OS w podgrupie pacjentów z podtypem MDS RAEB-T oraz podgrupie AML z liczbą blastów 20 – 30% wykazała brak IS różnic między chorymi stosującymi decytabinę i BSC a pacjentami przyjmującymi jedynie BSC, niezależnie od cenzurowania danych pacjentów, u których wykonano przeszczepienie alloHSCT po progresji (analiza obejmująca cenzurowanie danych ww. pacjentów została przeprowadzona z uwagi na możliwość znacznego wpływu alloHSCT na przeżycie). Istotnie statystycznie niższe o 52% ryzyko zgonu w grupie decytabiny uzyskano natomiast w przypadku analizy pacjentów z podgrupy RAEB-T w wieku 60 – 74 lata z uwzględnieniem cenzurowania danych chorych, u których wykonano alloHSCT. Podgrupa ta została wybrana do analizy eksploracyjnej przez autorów badania ze względu na fakt, że chorzy z podgrupy RAEB-T, którzy przeszli alloHSCT po leczeniu decytabiną lub BSC znajdowali się w tym przedziale wiekowym. W związku z tym pacjentów w tym wieku uznano za grupę potencjalnych kandydatów do alloHSCT po leczeniu kondycjonującym o zredukowanej intensywności (w tym przypadku decytabiną z BSC lub samym BSC).

Poniżej przedstawiono wykres analizy przeżycia dla OS w populacji pacjentów RAEB-T, nieuwzględniającej cenzurowania danych w momencie alloHSCT.



Rysunek 1. Wykres analizy przeżycia dla OS w populacji pacjentów RAEB-T, nieuwzględniającej cenzurowania danych w momencie alloHSCT

W publikacji Becker 2015 podano również odsetek pacjentów pozostających przy życiu po 6 mies. obserwacji. W przypadku analizy całej kohorty z podtypem RAEB-T wyniósł on 65,0% w grupie decytabiny i 51,4% w grupie BSC. W analizie cenzurującej dane w momencie alloHSCT odsetki te wyniosły odpowiednio 66,7% i 48,1%, natomiast w przypadku podgrupy w wieku 60 – 74 lata i uwzględnienia cenzurowania – 63,1% i

41,2%. W podgrupie chorych z AML i liczbą blastów 20 – 30% odsetek ten wyniósł 74,1% w grupie decytabiny i 47,8% w grupie BSC, a w przypadku cenzurowania danych w momencie alloHSC – odpowiednio 74,1% i 41,3%.

Należy podkreślić eksploracyjny charakter analizy w podgrupie pacjentów stanowiących potencjalnych kandydatów do alloHSC, w związku z czym jej wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Jakość życia

Nie odnaleziono wyników dotyczących oceny jakości życia w podgrupach RAEB-T i AML z liczbą blastów 20 – 30%.

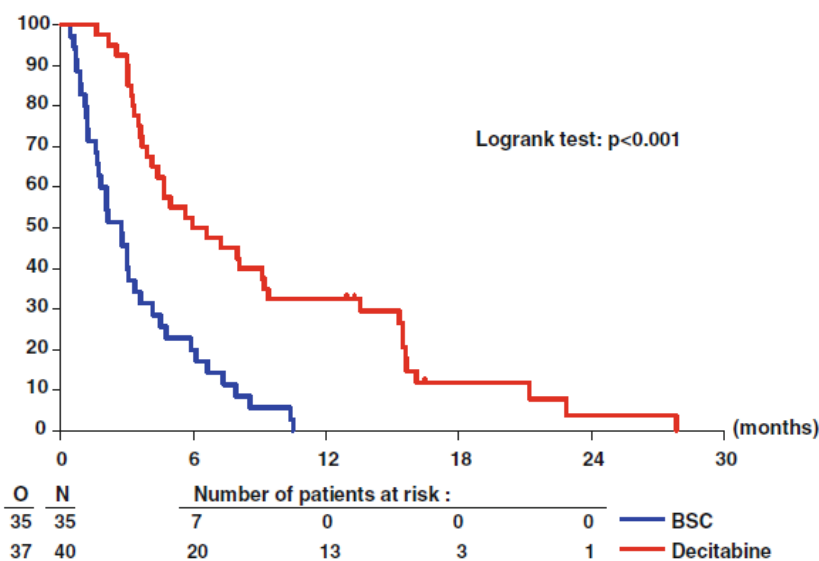
Pozostałe punkty końcowe

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Wyniki dotyczące przeżycia bez progresji w subpopulacji RAEB-T oraz podgrupie AML z liczbą blastów 20 – 30% dostępne były jedynie dla badania EORTC/GMDSSG 06011. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli oraz na rysunku Rysunek 1.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie bez progresji choroby (PFS) na podstawie badania EORTC/GMDSSG 06011

Punkt końcowy	Subpopulacja	Decytabina + BSC N=40	BSC N=35	HR (95%CI) wartość p
		Mediana (95%CI)	Mediana (95%CI)	
PFS (mies.)	RAEB-T	6,2 (bd)	2,8 (bd)	0,30 (0,18; 0,51), p<0,001
	AML, 20-30% blastów	6,2 (bd)	2,8 (bd)	0,46 (0,26; 0,83), p=0,008



Rysunek 2. Wykres analizy przeżycia dla PFS w populacji pacjentów RAEB-T

Analiza w podgrupie RAEB-T wykazała IS mniejsze o 70% ryzyko progresji choroby, nawrotu po osiągnięciu odpowiedzi całkowitej/częściowej lub zgonu w grupie chorych stosujących decytabinę i BSC względem pacjentów leczonych jedynie BSC. Odsetek pacjentów bez progresji/nawrotu po 6 mies. obserwacji wyniósł 50,0% w grupie decytabiny oraz 20,0% w grupie BSC. IS różnicę między grupami na korzyść ocenianej interwencji uzyskano również w subpopulacji chorych z AML wg WHO i liczbą blastów 20 – 30% – ryzyko mniejsze o 54%. Odsetek chorych bez progresji/nawrotu wyniósł 51,9% w grupie decytabiny i 21,7% w grupie BSC.

Przeżycie bez AML

Wyniki analizy przeżycia bez AML (definiowanej wg kryteriów klasyfikacji FAB) w grupie chorych z podtypem RAEB-T na podstawie publikacji Becker 2015 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie bez AML (AML-FS) w subpopulacji pacjentów RAEB-T na podstawie badania EORTC/GMDSSG 06011

Punkt końcowy	Decytabina + BSC N=40	BSC N=35	HR (95%CI) wartość p
	Mediana (95%CI)	Mediana (95%CI)	
AML-FS	7,0 (bd)	3,7 (bd)	0,49 (0,30; 0,80), p=0,003

Analiza w podgrupie RAEB-T wykazała IS mniejsze o 51% ryzyko transformacji do ostrej białaczki szpikowej lub zgonu wśród chorych przyjmujących decytabinę i BSC względem pacjentów stosujących BSC. Odsetek pacjentów, u których nie doszło do transformacji do AML po 6 mies. obserwacji wyniósł 52,5% w grupie decytabiny oraz 31,4% w grupie BSC.

Odpowiedź na leczenie według kryteriów IWG

Zarówno w badaniu EORTC/GMDSSG 06011, jak Kantarjian 2006 oceny odpowiedzi na leczenie dokonywano za pomocą kryteriów IWG. Wyniki dla podgrupy chorych z RAEB-T były dostępne dla obydwu badań i zostały przedstawione w poniższej tabeli. W publikacji Becker 2015 przedstawiono również wyniki w subpopulacji chorych z AML i liczbą blastów 20 – 30%.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie w subpopulacji pacjentów RAEB-T na podstawie badań: EORTC/GMDSSG 06011 i Kantarjian 2006

Punkt końcowy	Badanie	Subpopulacja	Decytabina + BSC		BSC		OR (95% CI)^, wartość p	RD (95% CI), wartość p
			N	n (%)	N	n (%)		
Całkowita lub częściowa remisja	Kantarjian 2006	RAEB-T	17	3 (17,6%)	14	0 (0,0%)	7 (0,33; 148), p=0,211	0,18 (-0,03; 0,38), p=0,09
	EORTC/GMDSSG 06011**	RAEB-T	40	6 (15,0%)	35	0 (0,0%)	13,38 (0,73; 246,63), p=0,081	0,15 (0,03; 0,27), p=0,013
		AML, 20-30% blastów	27	6 (22,2%)	23	0 (0,0%)	14,21 (0,75; 267,52), p=0,076	0,22 (0,06; 0,39), p=0,009
Całkowita remisja (CR)	EORTC/GMDSSG 06011	RAEB-T	40	4 (10,0%)	35	0 (0,0%)	8,75 (0,45; 168,59), p=0,151	0,1 (0,0; 0,2), p=0,057
		AML, 20-30% blastów	27	3 (11,1%)	23	0 (0,0%)	6,71 (0,33; 137,14), p=0,216	0,11 (-0,02; 0,25), p=0,107
Częściowa remisja (PR)		RAEB-T	40	2 (5,0%)	35	0 (0,0%)	4,61 (0,21; 99,36), p=0,329	0,05 (-0,03; 0,13), p=0,236
		AML, 20-30% blastów	27	3 (11,1%)	23	0 (0,0%)	6,71 (0,33; 137,14), p=0,216	0,11 (-0,02; 0,25), p=0,107
Poprawa hematologiczna (HI)		RAEB-T	40	6 (15,0%)	35	0 (0,0%)	13,38 (0,73; 246,63), p=0,081	0,15 (0,03; 0,27), p=0,013
		AML, 20-30% blastów	27	3 (11,1%)	23	0 (0,0%)	6,71 (0,33; 137,14), p=0,216	0,11 (-0,02; 0,25), p=0,107
Stabilna choroba		RAEB-T	40	12 (30,0%)	35	5 (14,3%)	2,57 (0,8; 8,23), p=0,112	0,16 (-0,03; 0,34), p=0,093
		AML, 20-30% blastów	27	4 (14,8%)	23	5 (21,7%)	0,63 (0,15; 2,68), p=0,527	-0,07 (-0,28; 0,15), p=0,529
Progresja		RAEB-T	40	12 (30,0%)	35	28 (80,0%)	0,11 (0,04; 0,31), p<0,001	-0,5 (-0,69; -0,31), p<0,001
		AML, 20-30% blastów	27	10 (37,0%)	23	17 (73,9%)	0,21 (0,06; 0,7), p=0,011	-0,37 (-0,62; -0,11), p=0,005
Hipoplazja*	RAEB-T	40	2 (5,0%)	35	0 (0,0%)	4,61 (0,21; 99,36), p=0,329	0,05 (-0,03; 0,13), p=0,236	
	AML, 20-30% blastów	27	3 (11,1%)	23	0 (0,0%)	6,71 (0,33; 137,14), p=0,216	0,11 (-0,02; 0,25), p=0,107	
Brak możliwości oceny	RAEB-T	40	2 (5,0%)	35	2 (5,7%)	0,87 (0,12; 6,51), p=0,891	-0,01 (-0,11; 0,1), p=0,891	
	AML, 20-30% blastów	27	1 (3,7%)	23	1 (4,3%)	0,85 (0,05; 14,33), p=0,908	-0,01 (-0,12; 0,1), p=0,908	

*hipoplazja nie jest wymieniana jako możliwość odpowiedzi wg kryteriów IWG 2000

**wyniki w zakresie tego punktu końcowego zostały oszacowane przez analityków Agencji poprzez zsumowanie liczby pacjentów z remisją całkowitą i remisją częściową
^oszacowanie własne analityków Agencji

W badaniu Kantarjian 2006 nie zaobserwowano IS różnic między decytabiną i BSC a BSC bez aktywnego leczenia w zakresie częstości uzyskiwania całkowitej lub częściowej remisji choroby wg kryteriów IWG 2000 w subpopulacji chorych z RAEB-T. Natomiast w badaniu EORTC/GMDSSG 06011 różnica między interwencjami była istotna statystycznie w tym zakresie na korzyść decytabiny w podgrupie pacjentów z RAEB-T oraz w subpopulacji z AML i liczbą blastów 20 – 30%, jednak IS uzyskano jedynie w przypadku parametrów bezwzględnych (RD). W badaniu EORTC/GMDSSG 06011 pacjenci z grupy decytabiny względem chorych stosujących BSC w podgrupie RAEB-T IS rzadziej doznawali progresji choroby (szansa progresji niższa prawie 10-krotnie) oraz IS częściej uzyskiwali poprawę hematologiczną (wynik istotny jedynie dla parametru bezwzględnego – RD=0,15, 95% CI: 0,03; 0,27). Ok. 5-krotnie IS mniejszą szansę progresji choroby w grupie decytabiny względem grupy BSC zaobserwowano również w subpopulacji chorych z AML i liczbą blastów 20 – 30%.

Skuteczność decytabiny w nawrocie po odpowiedzi na azacytydynie

W publikacji Harel 2015 opisano wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego oceniającego skuteczność decytabiny stosowanej u pacjentów z MDS wysokiego ryzyka lub CMML (przewlekła białaczka mielomonocytoza), u których doszło do wcześniejszego niepowodzenia terapii azacytydyną. Spośród 36 chorych włączonych do badania, 11 (30,6%) w momencie rozpoczęcia terapii decytabiną zostało scharakteryzowanych jako RAEB-T wg WHO, co odpowiada ocenianemu wskazaniu. Niepowodzenie terapii azacytydyną było związane z brakiem odpowiedzi u 19 (52,8%) chorych, progresją choroby u 2 (5,6%) pacjentów i nawrotem po początkowej odpowiedzi w przypadku 15 (41,7%) badanych. Mediana liczby terapii zastosowanych między leczeniem azacytydyną a podaniem decytabiny wyniosła 0 (zakres 0 – 3): 5 chorych zastosowało niską dawkę cytarabiny, 5 pacjentów intensywną chemioterapię, 5 badanych klofarabinę, a 3 rigosertib. Dwudziestu (55,6%) pacjentów otrzymało decytabinę bezpośrednio po niepowodzeniu terapii azacytydyną. Analizowana kohorta przyjęła od 1 do 27 cykli decytabiny (mediana 3).

Odpowiedź na leczenie decytabiną zgodnie z kryteriami IWG (rewizja z 2006 r.), uzyskano w przypadku 7 chorych (19,4%), spośród których 6 otrzymało ≥ 1 terapię przed zastosowaniem decytabiny (u żadnego pacjenta nie stwierdzono całkowitej remisji). Zaobserwowane odpowiedzi stanowiły całkowitą remisję w ocenie szpiku lub stabilną chorobę z poprawą hematologiczną. Wśród chorych, u których uzyskano odpowiedź, 3 zostało sklasyfikowanych jako AML (w publikacji chorzy z podtypem RAEB-T są klasyfikowani wg WHO jako pacjenci z AML, w tym przypadku nie wskazano jednak by byli to pacjenci z tej podgrupy). W publikacji zaznaczono, że otrzymane odpowiedzi były krótkotrwałe. Mediana OS wyznaczona względem rozpoczęcia leczenia decytabiną w całej kohorcie wyniosła 7,3 mies. – nie stwierdzono IS różnic między chorymi, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, a chorymi, u których odpowiedź nie wystąpiła.

Autorzy publikacji Harel 2015 wskazują, że w ramach dostępnych dowodów odsetek odpowiedzi na decytabinę zastosowaną po niepowodzeniu leczenia azacytydyną wynosi od 0 do 28% (za odpowiedź nie uznawano stabilnej choroby). Wg nich podawanie decytabiny pacjentom, u których doszło do niepowodzenia terapii azacytydyną nie powinno być rekomendowane. Autorzy publikacji prezentującej wyniki takiego leczenia w podobnej populacji Apuri 2016, w której odpowiedź (w postaci całkowitej remisji w ocenie szpiku/poprawy hematologicznej) uzyskano u 19% spośród 21 chorych, podkreślają, że postępowanie takie można rozważyć, jeśli nie ma możliwości włączenia pacjenta do badania klinicznego.

6.3.2. Analiza bezpieczeństwa

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania decytabiny w populacji docelowej, w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla całej populacji pacjentów biorących udział w zakwalifikowanych badaniach. W publikacji Kantarjian 2006 przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów.

Zgony

W badaniu Kantarjian 2006 nie odnotowano istotnej statystycznie (IS) różnicy pod względem częstości występowania zgonów.

Tabela 13. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony

Badanie	Decytabina + BSC			BSC			RR (95%CI) [^] p	RD (95%CI) [^] p
	n	N	%	n	N	%		
Kantarjian 2006	12	83	14	18	81	22	0,65 (0,34; 1,26) p=0,2040	-7,76 (-19,56; 4,03) p=0,1971

[^]oszacowanie własne analityków Agencji

Skróty: RR – ryzyko względne (ang. relative risk), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia

W obu włączonych do analizy badaniach wykazano, że terapia decytabiną i BSC w porównaniu z BSC bez aktywnego leczenia wiąże się z ponad 4-krotnie większym ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej 3. stopnia. Wyniki badań wskazują również na IS większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania decytabiny i BSC w porównaniu z BSC: neutropenii 3. stopnia, neutropenii 4. stopnia, trombocytopenii 4. stopnia, leukopenii 4. stopnia, infekcji z neutropenią 4. stopnia oraz przerwania leczenia z powodu toksyczności terapii. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Ponadto w publikacji Lubbert 2011 wskazano, że oprócz zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia odnotowano również większą częstość występowania nudności i wymiotów 1. i 2. stopnia w grupie decytabiny.

Tabela 14. Analiza bezpieczeństwa – najczęściej występujące oraz wybrane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Decytabina + BSC			BSC			RR (95%CI) [^] p	RD (95%CI) [^] p	
		n	N	%	n	N	%			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Kantarjian 2006	57	83	69	45	81	56	1,24 (0,97; 1,58) p=0,0873	13,12 (-1,60; 27,84) p=0,0807	
Zdarzenia niepożądane 3. stopnia										
Hematologiczne	Neutropenia	Kantarjian 2006	8	83	10	20	81	25	0,39 (0,18; 0,84) p=0,0154	-15,05 (-26,39; -3,72) p=0,0092
	Trombocytopenia	Kantarjian 2006	18	83	22	22	81	27	0,80 (0,46; 1,37) p=0,4162	-5,47 (-18,61; 7,66) p=0,4139
	Anemia	Kantarjian 2006	9	83	11	11	81	14	0,80 (0,35; 1,82) p=0,5933	-2,74 (-12,76; 7,28) p=0,5924
	Gorączka neutropeniczna	Kantarjian 2006	14	83	17	3	81	4	4,55 (1,36; 15,25) p=0,0140	13,16 (4,12; 22,21) p=0,0043
		Lubbert 2011	25	114	21,9	6	114	5,3	4,17 (1,78; 9,77) p=0,0010	16,67 (8,04; 25,30) p=0,0002
Leukopenia	Kantarjian 2006	7	83	8	4	81	5	1,71 (0,52; 5,61) p=0,3779	3,50 (-4,12; 11,11) p=0,3684	
Niehematologiczne	Gorączka	Kantarjian 2006	4	83	5	0	81	0	8,79 (0,48; 160,62) p=0,1427	4,82 (-0,28; 9,92) p=0,0641
	Hiperbilirubinemia	Kantarjian 2006	4	83	5	0	81	0	8,79 (0,48; 160,62) p=0,1427	4,82 (-0,28; 9,92) p=0,0641
	Zapalenie płuc	Kantarjian 2006	11	83	13	6	81	7	1,79 (0,69; 4,61) p=0,2283	5,85 (-3,41; 15,11) p=0,2160
	Nudności	Kantarjian 2006	1	83	1	3	81	4	0,33 (0,03; 3,06) p=0,3263	-2,50 (-7,23; 2,24) p=0,3010
		Lubbert 2011	2	114	1,8	1	114	0,9	2,00 (0,18; 21,75) p=0,5692	0,88 (-2,08; 3,83) p=0,5608
	Zaparcia	Kantarjian 2006	2	83	2	1	81	1	1,95 (0,18; 21,11) p=0,5820	1,18 (-2,91; 5,26) p=0,5727
	Biegunka	Kantarjian 2006	0	83	0	1	81	1	0,33 (0,01; 7,87) p=0,4898	-1,23 (-4,57; 2,10) p=0,4680
		Lubbert 2011	4	114	3,5	5	114	4,4	0,80 (0,22; 2,90) p=0,7344	-0,88 (-5,93; 4,18) p=0,7337
	Ból brzucha	Kantarjian 2006	2	83	2	3	81	4	0,65 (0,11; 3,79) p=0,6327	-1,29 (-6,57; 3,98) p=0,6305
Wybroczyny w błonie śluzowej jamy ustnej	Kantarjian 2006	2	83	2	1	81	1	1,95 (0,18; 21,11) p=0,5820	1,18 (-2,91; 5,26) p=0,5727	

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Decytabina + BSC			BSC			RR (95%CI) [^] p	RD (95%CI) [^] p	
		n	N	%	n	N	%			
Infekcje	Lubbert 2011	44	114	38,6	45	114	39,5	0,98 (0,71; 1,35) p=0,8920	-0,88 (-13,54; 11,79) p=0,8920	
Infekcje z neutropenią 4. stopnia	Lubbert 2011	35	114	30,7	33	114	28,9	1,06 (0,71; 1,58) p=0,7723	1,75 (-10,12; 13,63) p=0,7721	
Krwotoki	Lubbert 2011	15	114	13,2	14	114	12,3	1,07 (0,54; 2,12) p=0,8425	0,88 (-7,77; 9,53) p=0,8424	
Zmęczenie	Lubbert 2011	5	114	4,4	12	114	10,5	0,42 (0,15; 1,14) p=0,0895	-6,14 (-12,91; 0,63) p=0,0756	
Wymioty	Lubbert 2011	1	114	0,9	1	114	0,9	1,00 (0,06; 15,79) p=1,0000	0,00 (-2,42; 2,42) p=1,0000	
Zdarzenia niepożądane 4. stopnia										
Hematologiczne	Neutropenia	Kantarjian 2006	64	83	77	20	81	25	3,12 (2,10; 4,65) p<0,0001	52,42 (39,38; 65,45) p<0,0001
	Trombocytopenia	Kantarjian 2006	52	83	63	13	81	16	3,90 (2,31; 6,60) p<0,0001	46,60 (33,48; 59,72) p<0,0001
	Anemia	Kantarjian 2006	1	83	1	1	81	1	0,98 (0,06; 15,34) p=0,9862	-0,03 (-3,39; 3,33) p=0,9862
	Gorączka neutropeniczna	Kantarjian 2006	5	83	6	0	81	0	10,74 (0,60; 191,12) p=0,1061	6,02 (0,47; 11,58) p=0,0334
		Lubbert 2011	4	114	3,5	2	114	1,8	2,00 (0,37; 10,70) p=0,4180	1,75 (-2,39; 5,90) p=0,4073
Leukopenia	Kantarjian 2006	12	83	14	2	81	2	5,86 (1,35; 25,35) p=0,0181	11,99 (3,70; 20,28) p=0,0046	
Niehematologiczne	Gorączka	Kantarjian 2006	1	83	1	1	81	1	0,98 (0,06; 15,34) p=0,9862	-0,03 (-3,39; 3,33) p=0,9862
	Hiperbilirubinemia	Kantarjian 2006	1	83	1	0	81	0	2,93 (0,12; 70,86) p=0,5086	1,20 (-2,09; 4,50) p=0,4736
	Zapalenie płuc	Kantarjian 2006	2	83	2	2	81	2	0,98 (0,14; 6,76) p=0,9803	-0,06 (-4,78; 4,66) p=0,9803
	Nudności	Kantarjian 2006	0	83	0	0	81	0	-	0,00 (-2,35; 2,35) p=1,0000
	Zaparcia	Kantarjian 2006	0	83	0	0	81	0	-	0,00 (-2,35; 2,35) p=1,0000
	Biegunka	Kantarjian 2006	0	83	0	1	81	1	0,33 (0,01; 7,87) p=0,4898	-1,23 (-4,57; 2,10) p=0,4680
	Ból brzucha	Kantarjian 2006	0	83	0	0	81	0	-	0,00 (-2,35; 2,35) p=1,0000
	Wybroczyny w błonie śluzowej jamy ustnej	Kantarjian 2006	0	83	0	0	81	0	-	0,00 (-2,35; 2,35) p=1,0000
	Infekcje	Lubbert 2011	22	114	19,3	12	114	10,5	1,83 (0,95; 3,52) p=0,0692	8,77 (-0,41; 17,95) p=0,0610
	Infekcje z neutropenią 4. stopnia	Lubbert 2011	19	114	16,7	7	114	6,1	2,71 (1,19; 6,20) p=0,0179	10,53 (2,39; 18,66) p=0,0112
	Krwotoki	Lubbert 2011	5	114	4,4	4	114	3,5	1,25 (0,34; 4,54) p=0,7344	0,88 (-4,18; 5,93) p=0,7337
Zmęczenie	Lubbert 2011	5	114	4,4	4	114	3,5	1,25 (0,34; 4,54) p=0,7344	0,88 (-4,18; 5,93) p=0,7337	
Przerwanie leczenia z powodu toksyczności terapii	Lubbert 2011	23	119	19	0	114	0	45,04 (2,77; 732,95) p=0,0075	19,33 (12,13; 26,53) p<0,0001	

[^]oszacowanie własne analityków Agencji

Skróty: RR – ryzyko względne (ang. relative risk), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Dacogen:

Do działań niepożądanych decytabiny występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą: zapalenia płuc, zakażenia dróg moczowych, wszystkie pozostałe zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, ból głowy, krwawienie z nosa, biegunka, wymioty, nudności oraz gorączka.

Do działań występujących często ($\geq 1/100$) należą: wstrząs septyczny, posocznica, zapalenie zatok, nadwrażliwość, w tym reakcja anafilaktyczna, zapalenie jamy ustnej oraz hiperbilirubinemia.

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$) po podaniu Dacogenu obserwowano: pancytopenię, kardiomiopatię i ostrą gorączkową neutrofilową dermatozę (zespół Sweet'a).

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) jest częstość występowania następujących działań niepożądanych: śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, w tym neutropeniczne zapalenie okrężnicy i zapalenie kątnicy (obejmując zdarzenia zakończone zgonem).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Dacogen

- Supresja szpiku

Podczas leczenia produktem Dacogen może dochodzić do supresji szpiku i powikłań supresji szpiku, w tym zakażeń i krwawień, które występują u pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Dlatego u pacjentów istnieje zwiększone ryzyko ciężkich infekcji (jakimikolwiek patogenami bakteryjnymi, grzybiczymi lub wirusowymi), z możliwym skutkiem śmiertelnym.

W badaniach klinicznych większość pacjentów miało supresję szpiku stopnia 3. lub 4. U większości pacjentów z wyjściowymi nieprawidłowościami stopnia 2. stwierdzano pogorszenie supresji oraz znacznie częściej niż u pacjentów z wyjściowymi nieprawidłowościami stopnia 1. lub 0. Supresja szpiku powodowana przez produkt Dacogen jest odwracalna.

- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

U pacjentów otrzymujących decytabinę zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ILD, ang. interstitial lung disease) (w tym nacieki w płucach, organizujące się zapalenie płuc i włóknienie płuc) bez objawów o etiologii zakaźnej.

- Choroby serca

Pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca, klinicznie niestabilną chorobą serca, byli wykluczeni z badań klinicznych i z tego powodu nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Dacogen u tych pacjentów. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki kardiomiopatii z dekomensacją czynności serca, w niektórych przypadkach odwracalną po przerwaniu leczenia, zmniejszeniu dawki lub leczeniu wspomagającym.

Ostrzeżenia i środki ostrożności specyficzne dla MDS na podstawie ChPL Dacogen ze strony FDA

- Mielosupresja

U pacjentów stosujących Dacogen może wystąpić ciężka i prowadząca do śmierci mielosupresja (anemia, neutropenia, trombocytopenia). Jest to najczęstsza przyczyna redukcji dawki, opóźnienia i dyskontynuacji leczenia. Neutropenia dotyka 90% pacjentów leczonych preparatem Dacogen, a u 87% pojawia się neutropenia w stopniu 3. lub 4. Trombocytopenia pojawia się u 89% pacjentów, u 85% pacjentów jest to trombocytopenia w stopniu 3. lub 4. Gorączka neutropeniczna w stopniu 3. lub 4. dotyka 23% pacjentów. Anemia pojawia się u 82 % pacjentów.

Należy wykonać morfologię z początkowym oznaczeniem płytek krwi przed każdym cyklem oraz w razie potrzeby w celu monitorowania odpowiedzi na leczenie i toksyczności. Z toksycznością można sobie radzić za pomocą opóźniania dawki, zmniejszania dawki, czynników wzrostu i leczeniem przeciwważnym w razie potrzeby. Mielosupresja i pogorszenie neutropenii może częściej pojawiać się w pierwszym lub drugim cyklu leczenia, i niekoniecznie oznacza progresję leżącego u podstaw terpii MDS.

- Toksyczność śmiertelna dla płodu (ang. embryo-fetal toxicity)

Dacogen podawany kobietom w ciąży może spowodować skutki śmiertelne. Wynika to z mechanizmu działania – lek Dacogen zmienia syntezę DNA i stąd podejrzewa się, że skutkuje to działaniami niepożądanymi w obszarze reprodukcji. W badaniach przedklinicznych na myszach i szczurach decytabina była teratogenna.

WHO:

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Dacogen (decytabina).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to:

- zaburzenie krwi i układu chłonnego (1055 przypadków), w tym najczęściej raportowano gorączkę neutropeniczną (308 przypadków), neutropenię (286 przypadków) i trombocytopenię (196 przypadków);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (784 przypadków), w tym najczęściej raportowano gorączkę (216 przypadków), astenię (161 przypadków) i zmęczenie (81 przypadków);
- zaburzenia żołądka i jelit (719 przypadków), w tym najczęściej raportowano nudności, zaparcia i biegunki (kolejno: 277, 120, 117 przypadków).

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Dacogen na stronach URPL.

EMA

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Dacogen, ani istotnych kwestii dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego wykraczających poza ChPL.

FDA

6 listopada 1989 roku złożono wniosek o dopuszczenie do obrotu na terenie USA produktu leczniczego Dacogen w leczeniu białaczki, a 1 listopada 2004 w w leczeniu dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) włączając leczone i nieleczone, pierwotne i wtórne MDS zgodne z klasyfikacją FAB (RA, RARS, RAEB, RAEB-T i przewlekłej białaczce mielomonocytovej (ang. chronic myelomonocytic leukemia, CML) w stopniu ryzyka pośrednim-1, pośrednim- 2 oraz wysokim wg IPSS. 2 maja 2006 roku zaakceptowano wniosek w leczeniu pacjentów z MDS, tym samym lek Dacogen został dopuszczony do obrotu w obecnym wskazaniu.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne leku Dacogen obejmuje leczenie pacjentów dorosłych z nowo rozpoznaną po raz pierwszy lub kolejny ostrą białaczką szpikową zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), którzy nie kwalifikują się do standardowej indukcji chemioterapii.

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy wskazania: zespół mielodysplastyczny RAEB-2 w okresie transformacji do ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: D46.9/C92.0).

Wytyczne NCCN 2019 wskazują, że podział zespołów mielodysplastycznych i ostrych białaczek szpikowych pozostaje wciąż w sferze debat ekspertów. Wytyczne wskazują, że pacjenci, którzy mają pomiędzy 20 a 30% blastów w szpiku kostnym i stabilny klinicznie stan zdrowia przez co najmniej 2 miesiące, mogą być traktowani jako pacjenci chorujący na zespół mielodysplastyczny lub ostrą białaczkę szpikową. Tacy pacjenci mogą być leczeni w sposób ustalony dla MDS lub AML.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Dacogen w terapii ostrej białaczki szpikowej została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, co przedstawiono w tabeli poniżej.

W dokumentach umieszczonych na stronie FDA nie odnaleziono oceny relacji korzyści do ryzyka stosowania terapii lekiem Dacogen u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym. W dokumentacji FDA wskazano, że nie zebrano wystarczającej ilości informacji, aby dokonać oceny korzyści dla ryzyka.¹

Tabela 15. Ocena EMA relacji korzyści do ryzyka stosowania terapii lekiem Dacogen u pacjentów z ostrą białaczką szpikową

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
<p>Stosowanie leku Dacogen było przedmiotem oceny jednego głównego badania obejmującego 485 osób dorosłych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową, u których nie można było zastosować standardowej chemioterapii.</p> <p>Dacogen był porównywany do leczenia objawowego/ podtrzymującego (jakiegokolwiek leki lub techniki pomagające pacjentom, z wyłączeniem leków przeciwnowotworowych i chirurgii) lub cytarabiny (innego leku przeciwnowotworowego).</p> <p>Leczenie podawano tak długo, jak było to z korzyścią dla pacjenta. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite.</p> <p>Mediana czasu całkowitego przeżycia w populacji ITT wyniosła 7,7 miesięcy u osób leczonych produktem Dacogen w porównaniu do 5,0 miesięcy u osób w grupie kontrolnej.</p>	<p>Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Dacogen (obserwowane częściej niż u 35% pacjentów) to: gorączka, anemia i trombocytopenia. Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane (obserwowane u ponad 20% pacjentów) to: zapalenie płuc, trombocytopenia, neutropenia, gorączka neutropeniczna i anemia.</p>	<p>Europejska Agencja Leków uznała, że poprawa przeżycia u pacjentów z ostrą białaczką szpikową była niewielka, ale znacząca, jako że korzyści obecnego leczenia są ograniczone u pacjentów, u których nie można zastosować standardowej chemioterapii.</p> <p>Nie zaobserwowano dużych problemów związanych z bezpieczeństwem i ogólny profil bezpieczeństwa był podobny jak u pacjentów stosujących niskie dawki cytarabiny. Niektóre działania niepożądane takie jak infekcje i neutropenia były częściej obserwowane w grupie otrzymującej Dacogen.</p> <p>EMA zdecydowała, że korzyści ze stosowania leku Dacogen przewyższają ryzyko i że może on być dopuszczony do stosowania w UE.</p>

¹ <https://www.fda.gov/media/84169/download>

8. Konkurencyjność cenowa

Jako komparator dla ocenianej interwencji wybrano brak aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). Ze względu na zindywidualizowane i zależne od sytuacji klinicznej postępowanie włączane w ramach najlepszej terapii wspomagającej odstąpiono od szacowania kosztów BSC w ramach niniejszego raportu.

Koszt terapii produktem Dacogen, wg informacji zawartych w zleceniu MZ, obejmuje wykorzystanie 15 fiolek po 50 mg decytabiny, podawanej we wlewie dożylnym w dawce 20 mg/m² powierzchni ciała, powtarzanym codziennie przez 5 kolejnych dni (5 fiolek na 1 cykl). Cykl należy powtarzać co 4 tygodnie w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta i stwierdzanej toksyczności. Jako wartość pojedynczej dawki wskazano 34 mg. Zlecenie MZ dotyczy refundacji 3 cykli leczenia.

W przeprowadzonych oszacowaniach wykorzystano koszt decytabiny na podstawie zlecenia MZ. W związku z faktem, iż produkt Dacogen nie jest obecnie finansowany na terenie Polski, brak jest dodatkowych danych refundacyjnych i sprzedażowych umożliwiających weryfikację przedstawionych w zleceniu kosztów oraz przeprowadzenie alternatywnego oszacowania.

Koszt 3-miesięcznej terapii (3 cykle) decytabiną ponoszony przez płatnika na 1 pacjenta wyniesie ok. [REDACTED] przy uwzględnieniu sposobu dawkowania oraz ceny ze zlecenia MZ.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty terapii bazując na cenie brutto oszacowanej na podstawie Zlecenia MZ.

Tabela 16. Koszty terapii dacytabiną w przeliczeniu na 1 pacjenta na podstawie cen ze zlecenia MZ

Dane kosztowe	Dacogen (decytabinum), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 50 mg [brutto PLN]
Koszt opakowania	[REDACTED]
Koszt 1 mg leku	[REDACTED]
Koszt 1 cyklu terapii	[REDACTED] (5 fiolek, 1 tyg. terapii)
Koszt 3 cykli terapii	[REDACTED] (15 fiolek, 3 mies. terapii)

Komentarz Agencji

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ, wniosek obejmuje refundację 15 fiolek produktu Dacogen po 50 mg decytabiny (trzy 5-cio dniowe cykle). Jednocześnie pojedyncza dawka wskazana we wniosku wynosi 34 mg. Zgodnie z informacją z ChPL produkt po otwarciu należy przechowywać maksymalnie do 7 godzin po rekonstytucji w temp. 2°C -8°C oraz roztwór po rozcieńczeniu w temp. pokojowej najwyżej do 2 godzin po otwarciu, w związku z powyższym brak jest możliwości ponownego zastosowania fiołki.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Do dnia zakończenia prac nad zleceniem nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów klinicznych. Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Dacogen (decytabinum) we wnioskowanym wskazaniu w populacji docelowej.

Poniżej przedstawiono koszty jednego pacjenta. Zlecenie MZ dotyczy refundacji 3 cykli leczenia, tj. 3 miesięcznej terapii. Jednocześnie zgodnie z ChPL leku Dacogen zaleca się by pacjenci otrzymywali co najmniej 4 cykle. Ponadto, wskazuje się, iż do uzyskania całkowitej lub częściowej remisji może być konieczne zastosowanie więcej niż 4 cykli, a leczenie można kontynuować tak długo, jak pacjent wykazuje odpowiedź, odnosi z niego korzyści lub wykazuje stabilizację, np. przy braku jawnej progresji. Na podstawie badania Lubert 2011 maksymalna ilość cykli zastosowana u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym wynosi 10 cykli. Wartość tę wykorzystano zatem do oszacowań maksymalnych całkowitych kosztów leczenia wnioskowanym lekiem jednego pacjenta.

Tabela 17. Dane kosztowe dla technologii ocenianej, maksymalny koszt terapii jednego pacjenta

Dane kosztowe	Koszt terapii lekiem Dacogen (decytabinum) [brutto PLN]
Koszt 3 miesięcy terapii (3 cykle)	■
Koszt 4 miesięcy terapii (4 cykle)*	■
Koszt rocznej terapii (10 cykli)**	■

*Zgodnie z ChPL zaleca się by pacjenci otrzymywali co najmniej 4 cykle;

**wariant maksymalny liczby cykli na podstawie badania Lubert 2011

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- European Society for Medical Oncology (ESMO);
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

oraz bazę publikacji medycznych Medline (via PubMed). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.05.2019 r. W celu odnalezienia najbardziej aktualnych zaleceń ograniczono się do rekomendacji opublikowanych po 2013 roku. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje wytycznych klinicznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN v.2 2019 (USA) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczą zespołu mielodysplastycznego (MDS). Ze względu na temat niniejszego raportu (transformujący RAEB-2) ograniczono się do zaleceń dla pacjentów z zespołem mielodysplastycznym o wyższym stopniu ryzyka.</p> <p><u>Terapia pacjentów wysokiego ryzyka</u> (wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba, że wskazano inaczej)</p> <p>Leczenie pacjentów o wyższym ryzyku zależy od ich stanu zdrowia oraz możliwości zastosowania u nich intensywnej terapii (allogenicznego przeszczepienia szpiku (allo-HCT, ang. allogeneic hematopoietic stem cells transplant), intensywnej chemioterapii). Jednakże wszystkim pacjentom należy wdrożyć leczenie wspomagające (leczenie trombocytopenii, zwiększonego poziomu żelaza, anemii).</p> <p>U pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia szpiku, zalecany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • allo-HCT – przeszczep pochodzący od najbardziej odpowiedniego dawcy, poprzedzony standardowym schematem kondycjonującym lub o zmniejszonej intensywności; • azacytydyna, decytabina, chemioterapia o wysokiej intensywności a następnie allo-HCT poprzedzony standardowym schematem kondycjonującym lub o zmniejszonej intensywności – azacytydyna, decytabina lub inna terapia mogą być stosowane jako pomost do transplantacji podczas oczekiwania na dawcę przeszczepu. Jednakże powyższe leki nie powinny być stosowane w celu odsunięcia HCT w czasie jeśli jest możliwość przeprowadzenia przeszczepienia. <p>W przypadku nawrotu po allo-HCT lub braku odpowiedzi na przeszczepienie zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozważenie drugiego allo-HCT lub wlewu limfocytów dawcy – u pacjentów, którzy mieli przedłużoną remisję po pierwszym przeszczepieniu; • azacytydyna, decytabina*; • badanie kliniczne. <p>U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia szpiku zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • azacytydyna (preferowana) (kategoria 1)*; • decytabina*; • badanie kliniczne. <p>* w badaniach III fazy odsetki odpowiedzi na leczenie były zbliżone dla obu leków, jednak korzyść względem przeżycia została odnotowana tylko w badaniu azacytydyny. Terapia azacytydyną lub decytabiną powinna być kontynuowana przez 4-6 cykli. U pacjentów, którzy osiągnęli korzyść kliniczną, należy kontynuować leczenie powyższymi lekami jako terapię podtrzymującą.</p> <p>U pacjentów o niekorzystnych cechach klinicznych lub z progresją choroby pomimo leczenia i przy braku innej możliwej do zastosowania terapii przeciwnowotworowej, należy kontynuować terapię wspomagającą.</p> <p>Siła zaleceń: <i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów dowolnej jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest odpowiednia</i></p>
<p>ESMO 2014 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia chorych na zespoły mielodysplastyczne. Ze względu na temat niniejszego raportu (transformujący RAEB-2) ograniczono się do zaleceń dla pacjentów z zespołem mielodysplastycznym o wyższym stopniu ryzyka.</p> <p>Pomimo tego, że schemat podziału pacjentów jest umowny, od czasu publikacji skali IPSS zwyczajowo dzieli się MDS na niższego ryzyka oraz wyższego ryzyka. Pacjenci z MDS wyższego ryzyka (IPSS pośredni-2 lub wysoki) są bardziej narażeni na ryzyko progresji choroby do AML i krótkie przeżycie. Celem leczenia tych pacjentów, w każdym możliwym przypadku, jest modyfikacja rozwoju naturalnego choroby włączając allogeniczne przeszczepienie szpiku, leki hipometylujące DNA (HMA, ang. hypomethylating agents) i rzadziej chemioterapię (głównie intensywne kombinacje antracykliny i Ara-C). W zespołach mielodysplastycznych o najwyższym stopniu ryzyka leki o działaniu hipometylującym DNA są leczeniem referencyjnym pierwszej linii.</p> <p><u>Leczenie hipometylujące</u></p> <p>W leczeniu zespołów mielodysplastycznych IPSS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka, bez poważnych chorób współistniejących i nie kwalifikujących się do allogenicznego przeszczepienia szpiku, rekomenduje się zastosowanie azacytydyny [I, A]. Azacytydyna może być rekomendowana w odróżnieniu od decytabiny, ponieważ w randomizowanym badaniu klinicznym azacytydyna wykazała przewagę nad standardowymi schematami leczenia (leczenie wspomagające, Ara-C w niskich dawkach i chemioterapia taka, jak stosowana w przebiegu ostrej białaczki szpikowej), podczas gdy decytabina nie wykazała wyraźnej przewagi pod względem przeżycia nad standardowym leczeniem w dwóch badaniach III fazy.</p> <p>Jako, że większość pacjentów odpowiada na leczenie po kilku cyklach terapii, rekomenduje się stosowanie co najmniej 6 cykli azacytydyny w następującym schemacie: azacytydyna 75 mg/m²/dzień podskórnie przez 7 dni, co 28 dni [II, B].</p> <p><u>HMA a przeszczepienie szpiku kostnego</u></p> <p>Trwają dyskusje, czy leczenie, którego celem jest obniżenie liczby blastów przed przeszczepieniem szpiku kostnego powinno być przeprowadzane z zastosowaniem chemioterapii takiej, jak podczas leczenia AML, lub z zastosowaniem leków hipometylujących. Taką opcję rozważa się gdy blasty w szpiku stanowią >10%, w szczególności dla niemieloablacyjnego allogenicznego przeszczepu szpiku.</p> <p>Jakość dowodów:</p> <p><i>I: dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub dobrze przeprowadzonych meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II: Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologii) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>III: Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV: Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V: Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p><i>A: silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowany</i></p> <p><i>B: silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i></p> <p><i>C: Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (działania niepożądane, koszty...), opcjonalny</i></p> <p><i>D: Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niepożądany wpływ, generalnie nie rekomendowany</i></p> <p><i>E: Silne dowody przeciwko skuteczności lub na niepożądany wpływ, nigdy nie rekomendowany</i></p>
<p>BCSH 2014 (Wielka Brytania)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia pacjentów z ostrymi zespołami mielodysplastycznymi. Poniżej ograniczono się do zaleceń dla pacjentów z zespołem mielodysplastycznym o wysokim stopniu ryzyka.</p> <p>Pacjenci wysokiego ryzyka, u których można zastosować przeszczepienie komórek macierzystych</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku kwalifikujących się pacjentów z MDS wysokiego ryzyka należy rozważyć wczesne allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych poprzedzone chemioterapią indukcyjną lub bez niej. Stopień 2B 2. Kwalifikacja do przeszczepienia komórek macierzystych powinna opierać się bardziej na HCT-CI (ang. Haematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index) i stanie sprawności niż wieku. Klasa 2B 3. Pacjenci, u których występuje powyżej 10% blastów powinni otrzymać 1-2 cykle intensywnej chemioterapii, aby wywołać remisję przed transplantacją. Stopień 2B <p>Ostatnie retrospektywne, nierandomizowane badania w MDS porównujące azacytydynę i intensywną chemioterapię stosowaną przed transplantacją, wykazały że terapia azacytydyna wiązała się zarówno z</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>mniejszą toksycznością, jak i porównywalnymi wynikami potransplantacyjnymi. Badania te wydają się interesujące, ale mają ograniczenia metodologiczne. Z tego powodu azacytydyna nie może być rutynowo rekomendowana przed transplantacją szpiku u pacjentów z MDS wysokiego ryzyka, poza badaniami klinicznymi.</p> <p>Pacjenci wysokiego ryzyka, u których nie można zastosować allogenicznego przeszczepienia szpiku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U starszych pacjentów w dobrym stanie fizycznym, bez niekorzystnego kariotypu powinno się rozważyć zastosowanie azacytydyny lub intensywnej chemioterapii. Stopień 2B 2. Azacytydyna jest rekomendowana jako terapia pierwszego wyboru dla pacjentów, u których nie można przeprowadzić przeszczepienia komórek macierzystych z zespołem mielodysplastycznym w stopniu ryzyka IPSS umiarkowanym-2 i wysokim, przewlekłą białaczką mielomonocytową 2 (CMML-2) lub u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) z liczbą blastów 20-30%. Stopień 1A 3. Rekomendowana dawka azacytydyny to 75 mg/m² dziennie przez 7 kolejnych dni, ale schemat 5-2-2 jest również akceptowalny, gdy nie można zastosować terapii przez 7 kolejnych dni. Stopień 2B 4. Pacjenci odpowiadający na terapię azacytydyną powinni kontynuować leczenie do momentu utraty odpowiedzi na leczenie. Stopień 1A. 5. Decyzja o zatrzymaniu lub kontynuacji terapii azacytydyną u pacjentów, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie po 6 cyklach, ale którzy mają stabilną chorobę, zależy od lekarza i preferencji pacjenta. Stopień 2B <p>Dodatkowo, wytyczne wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azacytydyna jest rekomendowana przed decytabiną ze względu na pozytywne wyniki badania fazy 3 AZA001. Stosowanie decytabiny powinno być ograniczone do badań klinicznych. • Intensywną chemioterapię rozważamy u pacjentów bez kariotypu wysokiego ryzyka, w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących. • Intensywna chemioterapia może być stosowana w celu uzyskania odpowiedzi na leczenie i poprawy przeżycia. Pacjenci powinni być włączani do badań klinicznych, jeśli tylko to możliwe. Rekomenduje się, aby wyniki cytogenetyczne były dostępne przed włączeniem do intensywnej chemioterapii starszych pacjentów z MDS, jako że nie ma dowodów, aby opóźnienie terapii było szkodliwe. Stopień 2B • Chemioterapia w niskich dawkach: pomimo, że cytarabina w niskich dawkach (LDAC) wykazuje aktywność zarówno w MDS niskiego, jak i wysokiego ryzyka, wyższość azacytydyny nad LDAC w badaniu klinicznym AZA 001 sprawiła, że zastosowanie LDAC u pacjentów z MDS wysokiego ryzyka jest uznane za przestarzałe. • Jeśli inne, alternatywne formy leczenia nie są dostępne, możliwe jest podanie niskich doustnych dawek melfalanu u pacjentów z hipokomórkowym szpikiem kostnym, kariotypem w normie i odsetkiem blastów powyżej 5%. • Lenalidomid nie jest obecnie zalecany u pacjentów: z del(5q) i liczbą blastów w szpiku kostnym >5%, licznymi (złożonymi) nieprawidłowościami cytogenetycznymi w połączeniu z del(5q), pacjentów z IPSS pośrednim-2/wysokim lub z mutacją genu TP53. Stopień 2B • Leczenie wspomagające powinno być filarem leczenia u wszystkich pacjentów z MDS. Stopień 1A <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji zostały określone z użyciem skali GRADE, ale autorzy nie opisali jej poszczególnych stopni.</i></p>

Skróty: allo-HCT - allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (ang. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation), AML - ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia), FDA - Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration), MDS - zespół mielodysplastyczny (ang. myelodysplastic syndrome), HCT-CI - ocena chorób współistniejących (ang. Haematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index), CMML-2 - podtyp przewlekłej białaczki mielomonocytowej (ang. chronic myelomonocytic leukemia, CMML), HMA - leki hipometylujące (ang. hypomethylating agents), Ara-C - cytarabina (arabinozyd cytozyny)

Odnalezione wytyczne nie przedstawiają oddzielnych zaleceń dla pacjentów z MDS RAEB-2 w procesie transformacji do AML. W zaleceniach NCCN podano, że w poprzednim systemie klasyfikacji FAB (ang. French-American-British) z 1985 roku MDS transformujący do białaczki oznaczany był jako RAEB-T. Klasyfikacja uznawała za MDS przypadki pacjentów z obecnością blastów do 30%. Jednakże zgodnie z obecną klasyfikacją WHO z 2016 r. transformujący RAEB-2 oznaczany jest jako AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją. Klasyfikacja WHO z 2001 r. ustaliła górny próg odsetka blastów u pacjentów z MDS na poziomie 19%.

Zgodnie z wytycznymi NCCN z 2019 r. pacjenci z 20-29% blastów w szpiku kostnym i stabilnym klinicznym przebiegiem choroby przez co najmniej 2 miesiące mogą być klasyfikowani jako pacjenci z MDS lub AML i mogą być bardziej podobni do MDS (klasyfikacja FAB RAEB-T) niż do AML. Eksperti tworzący wytyczne NCCN 2019 klasyfikują pacjentów, którzy mają 20-29% blastów w szpiku jako MDS-EB w procesie transformacji (MDS-EB-T). Zdaniem ekspertów decyzja o leczeniu tych pacjentów intensywną terapią przeznaczoną dla pacjentów z AML powinna być kompleksowa i zindywidualizowana. Lekarz przy wyborze

terapii powinien rozważyć czynniki takie jak: wiek, czynniki poprzedzające, cytogenetyka, choroby współistniejące, tempo choroby, stan ogólny chorego. Pacjenci określani jako MDS-EB-T mogą być leczeni w sposób ustalony dla MDS lub AML, mając jednak na uwadze, że AML rozwijający się z MDS (AML-MDS) jest często bardziej oporny na chemioterapię cytotoksyczną niż AML rozwijający się bez poprzedzających zaburzeń hematologicznych i może mieć bardziej indolentny przebieg.

Ze względu na trudności w klasyfikacji pacjentów z populacji docelowej. W niniejszym raporcie ograniczono się do przedstawiania zaleceń dotyczących terapii MDS.

W odnalezionych wytycznych decytabina jest zalecana do leczenia pacjentów z zespołem mielodysplastycznym ryzyka pośredniego-2 i wysokiego:

- niekwalifikujących się do przeszczepienia szpiku,
- kwalifikujących się do przeszczepienia szpiku oczekujących na dawcę,
- w przypadku nawrotu po allo-HCT lub braku odpowiedzi na przeszczepienie.

W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia szpiku z MDS wyższego ryzyka, zbliżonej do populacji docelowej, oprócz decytabiny zalecana jest azacytydyna. Azacytydyna jest rekomendowana jako terapia pierwszego wyboru przez wszystkie odnalezione wytyczne, ze względu na fakt, iż w randomizowanym badaniu klinicznym azacytydyna wykazała przewagę nad standardowymi schematami leczenia, podczas gdy decytabina nie wykazała wyraźnej przewagi pod względem przeżycia nad standardowym leczeniem w dwóch badaniach III fazy.

Ponadto w wytycznych ESMO z 2014 roku oprócz stosowania leków hipometylujących w populacji docelowej zalecana jest również, choć rzadziej, chemioterapia. Brytyjskie wytyczne BCSH z 2014 roku wskazują, że intensywną chemioterapię rozważamy u pacjentów bez kariotypu wysokiego ryzyka, w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących. Wytyczne BCSH z 2014 roku wspominają również o terapii cytarabiną w niskich dawkach, którą określają jako terapię przestarzałą w stosunku do azacytabiny u pacjentów z MDS wysokiego ryzyka oraz o podawaniu doustnie melfalanu w niskich dawkach, tylko u niektórych pacjentów, gdy nie jest dostępne inne leczenie alternatywne. Jednakże najnowsze wytyczne (NCCN 2019) nie wspominają chemioterapii i podawaniu melfalanu jako opcji terapeutycznych u pacjentów z MDS wysokiego ryzyka.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują ponadto na konieczność zastosowania u pacjentów z MDS terapii wspomagającej. Na terapię wspomagającą zgodnie z wytycznymi NCCN składają się m.in.: przetoczenia KKCz w przypadku objawowej anemii, przetoczenia płytek krwi w przypadku krwawień, antybiotyki w przypadku infekcji bakteryjnych, kwas aminokapronowy lub inny lek antyfibrynolityczny w przypadku krwawień opornych na przetoczenia płytek krwi oraz zastosowanie cytokin (epoetyn lub czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów).

Status rejestracyjny i refundacyjny potencjalnych komparatorów

Azacytabina (produkt Vidaza) została zarejestrowana w Polsce w 2008 roku w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. haematopoietic stem cell transplantation, HSCT), z:

- zespołami mielodysplastycznymi (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. International Prognostic Scoring System, IPSS)
- przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. chronic myelomonocytic leukaemia, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,
- ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO),
- AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO.

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. azacytabina (Vidaza) jest objęta refundacją w grupie leków stosowanych w ramach chemioterapii we wskazaniach przedstawionych w załączniku 12.3 niniejszego opracowania. Zakres wskazań objętych refundacją według ICD-10 obejmuje zatem wskazania, których dotyczy zlecenie (ICD-10: D46.9, C 92.0), a także kod ICD-10:D46.3 (oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych).

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Biorąc pod uwagę informacje otrzymane od Ministerstwa Zdrowia o charakterystyce populacji docelowej oraz fakt, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej, komparatorem ocenianej interwencji nie może być azacytydyna. Jako technologię alternatywną wobec ocenianej w niniejszej analizie przyjęto brak aktywnego leczenia przy równoczesnym stosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. best supportive care).

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Kantarjian 2006	Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. <i>Cancer</i> . 2006 Apr 15;106(8):1794-803.
Becker 2015	Becker H, Suci S, Rüter BH, et al. Decitabine versus best supportive care in older patients with refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEBt) - results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group (GMDSSG). <i>Ann Hematol</i> . 2015 Dec;94(12):2003-13.
Lübbert 2011	Lübbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. <i>J Clin Oncol</i> . 2011 May 20;29(15):1987-96.
Rekomendacje kliniczne	
NCCN v.2 2019	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Version 2 .2019.
BCSH 2014	Killick B, S, Carter C, Culligan D, et. al. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. <i>British Journal of Haematology Guideline</i> , 2014, 164, 503–525.
ESMO 2014	Fenaux P, Haase D, Sanz GF, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 25 (Supplement 3): iii57–iii69, 2014.
Pozostałe publikacje	
Arnan 2017	Arnan M, Coll R, Tormo M; Impact of Treatment on Overall Survival (OS) in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): A Report from the Erasme Study; <i>Blood</i> 2015 126:5240. http://www.bloodjournal.org/content/126/23/5240 ; data dostępu 13.05.2019
Budziszewska 2017	Budziszewska BK et al.; Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych — baza analiz systemowych i wdrożeniowych”; <i>Hematologia</i> 2017, tom 8, nr 2, 89–104.
Canadian Cancer Society 2019	https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/leukemia/leukemia/myelodysplastic-syndromes/?region=on , data dostępu: 13.05.2019 r.
Cheson 2000, IWG	Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, et al. World Health Organization(WHO) international working group. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. <i>Blood</i> . 2000 Dec 1;96(12):3671-4.
ChPL Dacogen	Charakterystyka produktu leczniczego Dacogen
Dacogen, FDA 2018	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dacogen, USA Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021790s021_bl.pdf
Estey 1997	Estey E, Thall P, Beran M et al.; Effect of Diagnosis (Refractory Anemia With Excess Blasts, Refractory Anemia With Excess Blasts in Transformation, or Acute Myeloid Leukemia [AML]) on Outcome of AML-Type Chemotherapy; <i>Blood</i> 1997 90:2969-2977;
Hong 2017	Hong M, He G; The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myelodysplastic Syndromes; <i>J Transl Int Med</i> . 2017 Sep; 5(3): 139–143.
Kata 2011	Kata D., Kyrz-Krzemień S. Zespoły mielodysplastyczne – współczesna diagnostyka, klasyfikacja i leczenie Część I: Diagnostyka, klasyfikacja i stratyfikacja prognostyczna zespołów mielodysplastycznych. <i>Postępy Nauk Medycznych</i> 6/2011, s. 499-503 Źródło: http://www.czytelniamedyczna.pl/3671,zespoły-mielodysplastyczne-współczesna-diagnostyka-klasyfikacja-i-leczenie-czes.html [dostęp 10.05.2019]
Leukemia Foundation 2019	https://www.leukaemia.org.au/disease-information/myelodysplastic-syndromes/types-mds/raeb/ , data dostępu: 13.05.2019 r.
Raport OT.422.13.2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Exjade (deferasirox) we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ICD10: 46). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.13.2018. Data ukończenia: 27.04.2018.
Roswell Park	Roswell Park. About MDS https://www.roswellpark.org/cancer/myelodysplastic-syndrome/about data dostępu: 13.05.2019 r.
Sawczuk-Chabin 2003	Sawczuk-Chabin I.; Leczenie zespołów mielodysplastycznych; <i>Borgis - Postępy Nauk Medycznych</i> 3-4/2003, s. 93-98. http://www.czytelniamedyczna.pl/2927,leczenie-zespolow-mielodysplastycznych.html
Szczeklik 2017	Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017

Warzocha 2010

Warzocha K.; Praktyczne zalecenia leczenia zespołów mielodysplastycznych ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania lenalidomidu w przypadku obecności del(5q); Hematologia 2010, tom 1, nr 1, 71–79

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 10.05.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search "Decitabine"[Mesh]	3136
2	Search decitabine[Title/Abstract]	1490
3	Search Dacogen[Title/Abstract]	39
4	Search NSC 127716[Title/Abstract]	6
5	Search NSC-127716[Title/Abstract]	6
6	Search NSC127716[Title/Abstract]	0
7	Search (((("Decitabine"[Mesh] OR decitabine[Title/Abstract] OR Dacogen[Title/Abstract] OR NSC 127716[Title/Abstract] OR NSC-127716[Title/Abstract] OR NSC127716[Title/Abstract]	3787
8	Search "Myelodysplastic Syndromes"[Mesh]	19905
9	Search (syndrome[Title/Abstract] OR syndromes[Title/Abstract])	932040
10	Search (Myelodysplastic[Title/Abstract] OR dysmyelopoietic[Title/Abstract])	17010
11	Search (((syndrome[Title/Abstract] OR syndromes[Title/Abstract])) AND ((Myelodysplastic[Title/Abstract] OR dysmyelopoietic[Title/Abstract]))	16246
12	Search (myelodysplasia[Title/Abstract] OR myelodysplasias[Title/Abstract])	3449
13	Search Hematopoetic[Title/Abstract]	667
14	Search (((myelodysplasia[Title/Abstract] OR myelodysplasias[Title/Abstract])) AND Hematopoetic[Title/Abstract])	1
15	Search MDS[Title/Abstract]	15800
16	Search (((("Myelodysplastic Syndromes"[Mesh] OR (((syndrome[Title/Abstract] OR syndromes[Title/Abstract])) AND ((Myelodysplastic[Title/Abstract] OR dysmyelopoietic[Title/Abstract])))) OR (((myelodysplasia[Title/Abstract] OR myelodysplasias[Title/Abstract])) AND Hematopoetic[Title/Abstract])) OR MDS[Title/Abstract])	31194
17	Search Transformation[Title/Abstract]	184266
18	Search "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]	52401
19	Search (leukemia[Title/Abstract] OR leukemias[Title/Abstract])	213086
20	Search (((myeloid[Title/Abstract] OR myeloblastic[Title/Abstract] OR myelogenous[Title/Abstract] OR myelocytic[Title/Abstract] OR nonlymphoblastic[Title/Abstract])	109723
21	Search acute[Title/Abstract]	1112299
22	Search ((acute[Title/Abstract] AND (((myeloid[Title/Abstract] OR myeloblastic[Title/Abstract] OR myelogenous[Title/Abstract] OR myelocytic[Title/Abstract] OR nonlymphoblastic[Title/Abstract])) AND ((leukemia[Title/Abstract] OR leukemias[Title/Abstract])))	42189
23	Search (AML[Title/Abstract] OR ANNL[Title/Abstract])	29453
24	Search (((Transformation[Title/Abstract] OR "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR ((acute[Title/Abstract] AND (((myeloid[Title/Abstract] OR myeloblastic[Title/Abstract] OR myelogenous[Title/Abstract] OR myelocytic[Title/Abstract] OR nonlymphoblastic[Title/Abstract])) AND ((leukemia[Title/Abstract] OR leukemias[Title/Abstract])))) OR ((AML[Title/Abstract] OR ANNL[Title/Abstract]))	259218
25	Search (((((((("Decitabine"[Mesh] OR decitabine[Title/Abstract] OR Dacogen[Title/Abstract] OR NSC 127716[Title/Abstract] OR NSC-127716[Title/Abstract] OR NSC127716[Title/Abstract])) AND (((("Myelodysplastic Syndromes"[Mesh] OR (((syndrome[Title/Abstract] OR syndromes[Title/Abstract])) AND ((Myelodysplastic[Title/Abstract] OR dysmyelopoietic[Title/Abstract])))) OR (((myelodysplasia[Title/Abstract] OR myelodysplasias[Title/Abstract])) AND Hematopoetic[Title/Abstract])) OR MDS[Title/Abstract])) AND (((Transformation[Title/Abstract] OR "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR ((acute[Title/Abstract] AND (((myeloid[Title/Abstract] OR myeloblastic[Title/Abstract] OR myelogenous[Title/Abstract] OR myelocytic[Title/Abstract] OR nonlymphoblastic[Title/Abstract])) AND ((leukemia[Title/Abstract] OR leukemias[Title/Abstract])))) OR ((AML[Title/Abstract] OR ANNL[Title/Abstract]))	336
26	Search (((((((((((Evaluation*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR ((studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) AND Cohor*[Title/Abstract])) OR ((Longitudina*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR ((Follow-Up[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR ((Prospectiv*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR ((Retrospect*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR ((Case-	7454055

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	Control[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR ((Cross-Section*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR (((Comparat*[Title/Abstract] OR Case[Title/Abstract]) AND ((report*[Title/Abstract] OR ((studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]) AND Cohor*[Title/Abstract]))) OR ((((((Case Reports" [Publication Type] OR "Clinical Trial" [Publication Type] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR "Evaluation Studies" [Publication Type] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR "Drug Approval"[Mesh]))	
27	Search (("Review" [Publication Type] OR ((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]))	2575492
28	Search (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR Meta Analysis[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract])	162275
29	Search ((((((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))	2703854
30	Search (((((((((((((((Evaluation*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR (((studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]) AND Cohor*[Title/Abstract]) OR ((Longitudina*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR ((Follow-Up[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR ((Prospectiv*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR ((Retrospect*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR ((Case-Control[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR ((Cross-Section*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR (((Comparat*[Title/Abstract] OR Case[Title/Abstract]) AND ((report*[Title/Abstract] OR ((studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]) AND Cohor*[Title/Abstract]))) OR ((((((Case Reports" [Publication Type] OR "Clinical Trial" [Publication Type] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR "Evaluation Studies" [Publication Type] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR "Drug Approval"[Mesh])) OR ((("Review" [Publication Type] OR ((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR Meta Analysis[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))	10799297
31	Search (((((((((((("Decitabine"[Mesh] OR decitabine[Title/Abstract] OR Dacogen[Title/Abstract] OR NSC 127716[Title/Abstract] OR NSC-127716[Title/Abstract] OR NSC127716[Title/Abstract])) AND (((("Myelodysplastic Syndromes"[Mesh] OR ((syndrome[Title/Abstract] OR syndromes[Title/Abstract])) AND ((Myelodysplastic[Title/Abstract] OR dysmyelopoietic[Title/Abstract])) OR (((myelodysplasia[Title/Abstract] OR myelodysplasias[Title/Abstract])) AND Hematopoetic[Title/Abstract])) OR MDS[Title/Abstract])) AND (((Transformation[Title/Abstract] OR "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR ((acute[Title/Abstract] AND (((myeloid[Title/Abstract] OR myeloblastic[Title/Abstract] OR myelogenous[Title/Abstract] OR myelocytic[Title/Abstract] OR nonlymphoblastic[Title/Abstract])) AND ((leukemia[Title/Abstract] OR leukemias[Title/Abstract])) OR ((AML[Title/Abstract] OR ANNL[Title/Abstract])) AND (((((((((((Evaluation*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR ((studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]) AND Cohor*[Title/Abstract]) OR ((Longitudina*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR ((Follow-Up[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR ((Prospectiv*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR ((Retrospect*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR ((Case-Control[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR ((Cross-Section*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract])) OR (((Comparat*[Title/Abstract] OR Case[Title/Abstract]) AND ((report*[Title/Abstract] OR ((studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]) AND Cohor*[Title/Abstract]))) OR ((((((Case Reports" [Publication Type] OR "Clinical Trial" [Publication Type] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR "Evaluation Studies" [Publication Type] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR "Drug Approval"[Mesh])) OR ((("Review" [Publication Type] OR ((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR Meta Analysis[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR ((((((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control*[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))	247

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 10.05.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Decitabine/	3465
2	Decitabine.ab.kw.ti.	3268

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
3	Dacogen.ab,kw,ti.	68
4	NSC 127716.ab,kw,ti.	9
5	NSC-127716.ab,kw,ti.	9
6	NSC127716.ab,kw,ti.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	5404
8	exp myelodysplastic syndrome/	41400
9	syndrome.ab,kw,ti.	1133846
10	Syndromes.ab,kw,ti.	152780
11	9 or 10	1232353
12	Myelodysplastic.ab,kw,ti.	28468
13	dysmyelopoietic.ab,kw,ti.	93
14	12 or 13	28548
15	11 and 14	27380
16	myelodysplasia.ab,kw,ti.	5267
17	myelodysplasias.ab,kw,ti.	122
18	16 or 17	5367
19	Hematopoetic.ab,kw,ti.	1645
20	18 and 19	6
21	MDS.ab,kw,ti.	32946
22	8 or 15 or 20 or 21	58114
23	Transformation.ab,kw,ti.	212916
24	exp acute myeloid leukemia/	32951
25	leukemia.ab,kw,ti.	269328
26	leukemias.ab,kw,ti.	20760
27	25 or 26	276581
28	myeloid.ab,kw,ti.	137129
29	myeloblastic.ab,kw,ti.	4650
30	myelogenous.ab,kw,ti.	19336
31	myelocytic.ab,kw,ti.	3350
32	nonlymphoblastic.ab,kw,ti.	624
33	28 or 29 or 30 or 31 or 32	158710
34	acute.ab,kw,ti.	1510860
35	27 and 33 and 34	65883
36	AML.ab,kw,ti.	57950
37	ANML.ab,kw,ti.	20
38	23 or 24 or 35 or 36 or 37	311034
39	7 and 22 and 38	1177
40	exp "systematic review"/	201784
41	"systematic*".ab,kw,ti.	498538
42	"review*".ab,kw,ti.	2456149
43	41 and 42	231476
44	40 or 43	301125
45	exp meta analysis/	161699
46	metaanalysis.ab,kw,ti.	7831
47	meta-analysis.ab,kw,ti.	167225
48	meta analysis.ab,kw,ti.	167225
49	46 or 47 or 48	170335
50	45 or 49	218220
51	exp randomized controlled trial/	546643
52	exp controlled clinical trial/	730513

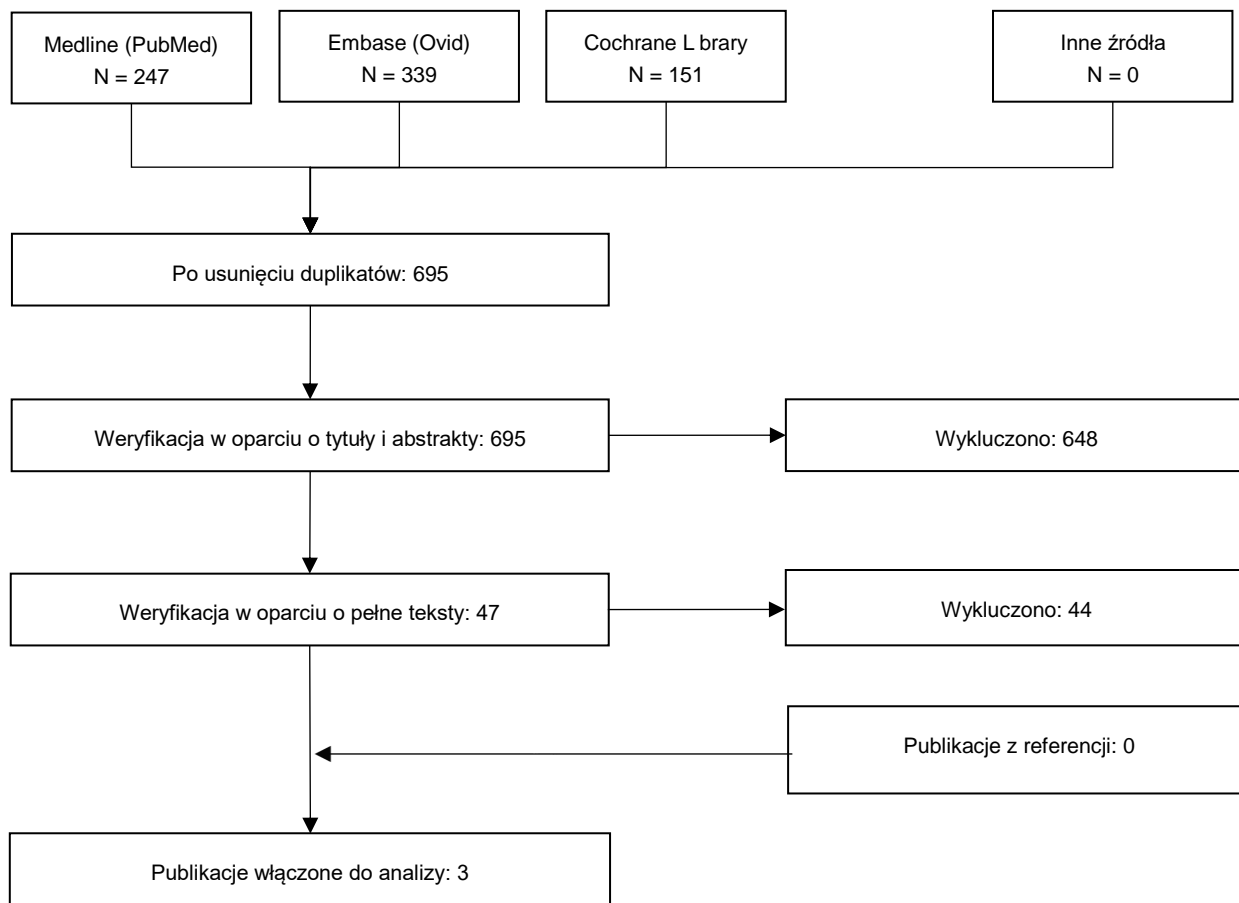
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
53	51 or 52	730513
54	"random*".ab,kw,ti.	1407095
55	"mask*".ab,kw,ti.	88431
56	"blind*".ab,kw,ti.	390361
57	"control*".ab,kw,ti.	4624743
58	54 or 55 or 56 or 57	5536505
59	trial.ab,kw,ti.	783894
60	study.ab,kw,ti.	9184668
61	experiment.ab,kw,ti.	331535
62	59 or 60 or 61	9720234
63	58 and 62	2970947
64	53 or 63	3226052
65	exp clinical study/	9021147
66	exp case control study/	157063
67	exp family study/	25955
68	exp longitudinal study/	124785
69	exp retrospective study/	764579
70	exp prospective study/	515376
71	exp cohort analysis/	461038
72	exp cross-sectional study/	296715
73	exp follow up/	1391645
74	"cohort*".ab,kw,ti.	862758
75	73 and 74	192078
76	case control.ab,kw,ti.	150373
77	(cohort adj (study or studies or analys*)).ab,kw,ti.	267992
78	((follow up or observational or uncontrolled or non randomi#ed or nonrandomi#ed or epidemiologic*) adj (study or studies)).ab,kw,ti.	315025
79	(longitudinal or retrospective or prospective or cross sectional).mp. and (study or studies or review or analys* or cohort*).ab,kw,ti. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	2271204
80	65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79	9794391
81	44 or 50 or 64 or 80	11322862
82	39 and 81	795
83	limit 82 to embase	339

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 10.05.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Decitabine] explode all trees	43
2	(decitabine):ti,ab,kw	368
3	(dacogen):ti,ab,kw	21
4	(NSC 127716):ti,ab,kw	0
5	(NSC-127716):ti,ab,kw	0
6	(NSC127716):ti,ab,kw	0
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	368
8	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	583
9	(syndrome):ti,ab,kw OR (syndromes):ti,ab,kw	82322
10	(Myelodysplastic):ti,ab,kw OR (dysmyelopoietic):ti,ab,kw	2036
11	#9 AND #10	2000
12	(Hematopoetic myelodysplasia):ti,ab,kw	433199
13	(Hematopoetic myelodysplasias):ti,ab,kw	0

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
14	(MDS):ti,ab,kw	2202
15	#8 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	435022
16	(transformation):ti,ab,kw	2588
17	MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	1343
18	(Acute Myeloid Leukemia):ti,ab,kw	4112
19	(leukemia):ti,ab,kw or (leukemias):ti,ab,kw	13376
20	(myeloid):ti,ab,kw or (myeloblastic):ti,ab,kw or (myelogenous):ti,ab,kw or (myelocytic):ti,ab,kw or (nonlymphoblastic):ti,ab,kw	283665
21	#19 and #20 and (acute):ti,ab,kw	5303
22	(AML):ti,ab,kw or (ANML):ti,ab,kw	0
23	#16 OR #17 OR #18 OR #21 OR #22	7853
24	#7 AND #15 AND #23	151

12.2. Diagram selekcji badań



12.3. Wskazania refundacyjne azacytydyny zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ

Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
D46	ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.
D46.0	OPORNA NIEDOKRWISTOŚĆ BEZ SYDEROBLASTÓW o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.
D46.1	OPORNA NIEDOKRWISTOŚĆ Z SYDEROBLASTAMI o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), u dorosłych pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.
D46.2	OPORNA NIEDOKRWISTOŚĆ Z NADMIAREM BLASTÓW o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.
D46.3	OPORNA NIEDOKRWISTOŚĆ Z NADMIAREM BLASTÓW Z TRANSFORMACJĄ o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.
D46.4	OPORNA NIEDOKRWISTOŚĆ, NIEOKREŚLONA o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.
D46.7	INNE ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.
D46.9	ZESPÓŁ MIELODYSPLASTYCZNY, NIEOKREŚLONY o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.
C92.0	OSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWA (AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.
C93.1	PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA MIELOMONOCYTOWA (CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej, u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

12.4. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie IWG (International Working Group)

Kryteria IWG (International Working Group response criteria) standaryzują ocenę klinicznie istotnej odpowiedzi w leczeniu zespołu mielodysplastycznego. Kryteria te zawierają ocenę zmiany w stosunku do naturalnego przebiegu choroby, hematologiczną poprawę, odpowiedź cytogenetyczną i poprawę w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem. W poniższych tabelach przedstawiono kryteria zaproponowane przez IWG w zakresie zmian w stosunku do naturalnego przebiegu choroby.

Tabela 22. Kryteria odpowiedzi na leczenie zespołów mielodysplastycznych wg International Working Group 2006 r. dla wybranych parametrów (źródło: Cheson 2000 IWG)

Kategoria	Kryteria odpowiedzi (odpowiedź musi trwać co najmniej przez 4 tygodnie)
Całkowita remisja (CR)	Szpik kostny $\leq 5\%$ mieloblastów, prawidłowe dojrzewanie komórek; brak dowodów na dysplazję Krew obwodowa: Hb ≥ 11 g/dl; Płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/L$; Neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/L$; Blasty 0%, brak dysplazji (bezwzględne wartości muszą występować co najmniej 2 miesiące)
Częściowa remisja (PR)	Wszystkie CR kryteria z wyjątkiem (bezwzględne wartości muszą występować co najmniej 2 miesiące): redukcja liczby blastów w szpiku $\geq 50\%$
Stabilizacja choroby	Niepowodzenie w osiągnięciu co najmniej częściowej odpowiedzi, ale bez dowodów wskazujących na progresję przez co najmniej 2 miesiące.
Niepowodzenie	Śmierć w trakcie leczenia lub progresja choroby charakteryzowana jako pogorszenie cytopenii, wzrost procentowej ilości blastów w szpiku kostnym lub progresja do bardziej zaawansowanego podtypu zespołu mielodysplastycznego w klasyfikacji FAB niż przed terapią.
Odpowiedź cytogenetyczna	Całkowita: Zanik nieprawidłowości chromosomalnych bez pojawienia się nowych; Częściowa: Co najmniej 50% redukcja nieprawidłowości chromosomalnych.
Progresja choroby	Dla pacjentów ze stężeniem blastów: <ul style="list-style-type: none"> $< 5\%$, $\geq 50\%$ wzrost do $> 5\%$ blastów; 5-10%: $\geq 50\%$ wzrost do $> 10\%$ blastów; 10-20%: $\geq 50\%$ wzrost do $> 20\%$ blastów; 20-30%: $\geq 50\%$ wzrost do $> 30\%$ blastów; Którykolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> Co najmniej 50% spadek w stosunku do maksymalnej remisji/odpowiedzi poziomu granulocytów lub płytek krwi; Redukcja Hb do ≥ 2 g/dL Zależność od transfuzji.
Poprawa hematologiczna - kryteria odpowiedzi (czas trwania ≥ 2 miesiące przy braku postępującej toksyczności hematologicznej)	
Odpowiedź czerwonokrwinkowa	Duża odpowiedź: u pacjentów z hemoglobiną przed leczeniem mniejszą niż 11 g/dl, wzrost stężenia hemoglobiny powyżej 2 g/dl; u pacjentów zależnych od transfuzji KKCz, niezależność od transfuzji Niewielka odpowiedź: u pacjentów z hemoglobiną przed leczeniem mniejszą niż 11 g/dl, wzrost hemoglobiny o 1 do 2 g/dl; u pacjentów zależnych od transfuzji KKCz spadek o 50% w wymaganiach dotyczących transfuzji
Odpowiedź płytkowa	Duża odpowiedź: u pacjentów z liczbą płytek krwi przed leczeniem mniejszą niż 100 000/mm ³ , bezwzględny wzrost liczby płytek o $\geq 30 000 / \text{mm}^3$; u pacjentów zależnych od transfuzji płytek, stabilizacja liczby płytek i niezależność od transfuzji Niewielka odpowiedź: u pacjentów z liczbą płytek krwi przed leczeniem mniejszą niż 100 000/mm ³ , 50% lub większe ze wzrostem netto większym niż 10 000 / mm ³ , ale mniejszym niż 30 000 / mm ³
Odpowiedź neutrofilowa	Duża odpowiedź: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) mniejsza niż 1500 / mm ³ przed leczeniem, co najmniej 100% wzrost lub bezwzględny wzrost o ponad 500 / mm ³ , którykolwiek jest większy. Niewielka odpowiedź: dla ANC mniejszej niż 1500 / mm ³ przed terapią, wzrost ANC o co najmniej 100%, ale bezwzględny wzrost mniejszy niż 500 / mm ³ .

Skróty: CR - całkowita remisja (ang. complete remission), Hb – hemoglobina, PR - częściowa remisja (partial remission)