

## ■ HALO-KATSAUS

**EEVA JUUVONEN**LKT, dosentti  
HYKS, hematologian klinikka  
SPR, Veripalvelu**TIMO SIITONEN**LT, dosentti  
OYS, sisätautien klinikka**HARRI SINTONEN**professori emeritus  
Hjelt Instituutti,  
Helsingin yliopisto**JAANA ISOJÄRVI**informaattikko  
THL/Finohta**SINIKA SIHVO**FT, dosentti  
THL/Finohta  
sinikka.sihvo@thl.fi

## Atsasiitidiini suuririskisen myelodysplastisen oireyhtymän hoidossa

- Suuririskistä myelodysplastista oireyhtymää (MDS) sairastavien potilaiden keskimääräinen elinajan odote on noin vuosi. Osa potilaista saa hoidoksi solunsalpaajia, mutta valtaosa hoidetaan ainoastaan oireenmukaisilla tukihoidoilla.
- DNA:n metylaatioon vaikuttavan atsasiitidiinin on todettu hidastavan MDS:n etenemistä, vaikkakaan se ei kykene parantamaan sairautta. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen avulla selvitettiin atsasiitidiinihoidon tehoa ja turvallisuutta MDS-potilailla.
- Atsasiitidiinihoito pidentä elinajan odotusta 6–9,6 kuukaudella. Noin puolet potilaista hyötyi hoidosta, ja tavallisin hoitovaste oli verisoluarvojen korjaantuminen ja verensiirtotarpeen väheneminen. Myös elämänlaatu parani, joskin sen arvio perustui sokkouttamattomaan tutkimusasetelmaan. Hoito oli hyvin siedetty ja turvallinen. Haittavaikutusten vuoksi keskeyttäneitä oli alle viisi prosenttia.
- Tukihoidon verrattuna atsasiitidiini aiheuttaa merkittäviä uusia kustannuksia, mutta intensiiviseen solunsalpaajahoidon verrattuna kustannukset lisääntyvät vain kohtuullisesti. Hoito voidaan toteuttaa päiväsairaalassa tai poliklinikalla, mikä säästää osastopaikkoja ja mahdollisesti parantaa potilaan elämänlaatua.

Myelodysplastiset oireyhtymät (MDS) ovat pahanlaatuisia veritauteja, joille on tyypillistä vähitellen heikentyvä verisolutuotanto ja siitä johtuvat matalat verisoluarvot. Kolmasosalla tauti etenee akuutiksi myeloidiseksi leukemiaksi (AML). Taudin epäily herää oireiden tai poikkeavan verenkuvan löydöksen perusteella. Tavallisin löydös on anemia, johon liittyy väsymystä ja huonokuntoisuutta. MDS luokitellaan joko vanhemman FAB-luokituksen (French-American-British) tai uudemman WHO-luokituksen perusteella alaryhmiin. IPSS-pisteitä (International Prognostic Scoring System) käytetään taudin riskiluokituksessa ennustamaan potilaiden elinajan odotusta ja taudin leukemisoitumisvaaraa. International Working Groupin (IWG) laatimat kriteerit ovat käytössä hoitovasteen arvioinnissa (Liitetaulukot 1–5 artikkelin sähköisessä versiossa, [www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) > Sisällysluettelo > 6/2011).

Myelodysplastiseen oireyhtymään sairastuessaan potilaat ovat keskimäärin 70-vuotiaita. Länsimaissa uusia tapauksia todetaan keskimäärin 3–5 vuodessa 100 000 henkilöä kohden, mutta yli 70-vuotiaiden ikäryhmässä taudin ilmaantuvuus on moninkertainen. Väestön vanheneminen ja lievien verenkuvamuutosten

taustan aikaisempaa aktiivisempi selvittely ovat lisänneet MDS-potilaiden määrää, vaikka taudin ilmaantuvuus ei ole muuttunut.

### Vakiintuneet hoitomuodot

Pienen riskin MDS-potilaiden (IPSS-luokituksessa vähäinen riski ja keski-suuri riski 1) elinajan ennuste on kohtalaisen hyvä (Liitetaulukko 4). Hoidon tavoitteena on parantaa potilaan elämänlaatua ja vähentää taudista aiheuttamia oireita. Tärkein hoito ovat punasolujen siirrot, mutta myös erytropoietiinihoito yksin tai yhdessä valkosolukasvutekijän kanssa korjaa anemiaa noin puolella potilaista (1).

Kolmasosalla MDS-potilaista on suuririskinen tauti (IPSS-luokituksessa keski-suuri riski 2 tai suuri riski), jossa elinajan ennuste on vain hieman yli vuosi (Liitetaulukko 4). Hoidolla pyritään estämään leukemisoitumista ja pidentämään elinikää. AML:n hoidoissa käytettävien intensiivisten solunsalpaajahoidojen ei ole todettu parantavan merkittävästi näiden potilaiden kokonaiselinajan odotusta. Jos hoitovastetta saavutetaan, sen kesto on yleensä lyhyt. Lisäksi monet potilaat sietävät intensiivisiä solunsalpaajahoidoja huonosti ja osastohoitoa tarvitaan paljon. Ainoa mahdollisesti parantava hoito on



VERTAISARVIOITU



**P = suuririskistä myelodysplastista oireyhtymää ja MDS-pohjaista akuuttia myelooista leukemiaa sairastavat potilaat**

**I = atsasitidiini**

**C = vastaava potilasryhmä, joka hoidettiin tavanomaisella hoidolla (intensiivinen solunsalpaaja-hoito, tukihoido)**

**O = eliniän piteneminen muu hoitovaste elämänlaatu**

sisarukselta tai vieraslouvuttajalta saatujen kantasolujen siirto, mutta se on vain harvoin mahdollinen, koska potilaat ovat yleensä iäkkäitä. Valtaosa suuren riskin MDS-potilaista saakin hoidoksi ainoastaan anemian, vuotojen ja infektioiden oireita korjaavia tukihoidoja (2).

### Atsasitidiini MDS:n hoidossa

Atsasitidiini on noin 45 vuotta sitten kehitetty metyyliitransferaasin estäjä (3). Suurina annoksina se on huomattavan luuydintoksinen, joten sivuvaikutukset estivät aikoinaan sen käytön. Pieninä, toistuvina annoksina se aikaansaa DNA:n hypometylaatiota, joka edistää solujen erilaistumista ja palauttaa normaalin kasvukontrollin. Atsasitidiini ei paranna MDS-potilaita, mutta se hidastaa taudin kulkua.

EU:ssa atsasitidiini sai myyntiluvan joulukuussa 2008 ensimmäisenä lääkkeenä suuririskisen MDS:n hoitoon. Vakiintunut annostus on 75 mg/m<sup>2</sup>/vrk ihon alle pistettynä 7 vuorokauden ajan. Hoitajakso toistetaan 4 viikon välein. Suosituksena on vähintään 6 hoitajaksoa, ja sen jälkeen jatketaan niin kauan kuin potilas hyötyy hoidosta. Hoito voidaan toteuttaa päiväsairautalassa tai poliklinikalla.

### Käyttö Suomessa

Suomen markkinoille atsasitidiini tuli helmikuussa 2009. Vuonna 2009 sen myynnin arvo oli noin miljoona euroa. Toimitettujen lääkemäärien perusteella arvioituna vuonna 2009 atsasitidiinihoitoa sai 25-35 potilasta (Anssi Laine, Celgene, helmikuu 2010). Atsasitidiinihoitoja määräävät Suomessa yliopisto- ja keskussairaaloiden hematologit sekä veritautien hoitoon perehtyneet keskussairaaloiden sisätautilääkärit.

### Tavoite ja menetelmät

Katsauksen tavoitteena oli arvioida atsasitidiinin tehoa ja turvallisuutta suuririskisen myelodysplastisen oireyhtymän ja MDS-taustaisen akuutin myelooisen leukemian hoidossa. Tulostavimmat olivat elinajan piteneminen, muu hoitovaste (täydellinen vaste, osittainen vaste, veriarvojen korjaantuminen ja aika taudin leukemisoitumiseen; Liitetaulukko 5) sekä elämänlaatu. Hoitovaihtoehtoista aiheuttavia kustannuksia vertailtiin karkealla tasolla hoitoprosessimallien avulla. Mallintamiseen päädyttiin, koska todellisten hoitokustannusten ver-

tailuun ei ollut mahdollisuutta pienten ja heterogeenisten potilasmäärien vuoksi.

Arviointi perustui järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen. Haku kattoi ajankohdan tammikuusta 2000 marraskuuhun 2009. Se tehtiin Medline-, Cochrane- ja CRD- (DARE, HTA ja NHS EED) -tietokannoista. Turvallisuudesta ja kustannuksista tehtiin erilliset haut. Käynnissä olevia tutkimuksia haettiin kliinisten tutkimusten rekisteritietokannoista Clinical Trials.gov ja metaRegister of Controlled Trials. Hakustrategiat ovat artikkelin sähköisissä liitteissä (Liitetaulukko 6).

Mukaan hyväksyttiin systemaattiset katsaukset ja kontrolloidut tutkimukset. Tehon arvioinnissa otettiin huomioon ainoastaan III vaiheen tutkimukset, mutta turvallisuutta arvioitaessa hyväksyttiin myös muut kliiniset tutkimukset ja tapauselämäkertoja. Ulkopuolelle rajattiin yhdistelmähoidot ja annostelua koskevat tutkimukset sekä tutkimukset, joissa pääasiallisena kohteena ei ollut suuririskinen MDS tai MDS-pohjainen AML.

Vaikuttavuutta ja tehoa koskevassa haussa löytyi 47 viitettä, joista kaksi oli satunnaistettuja III vaiheen tutkimuksia (4,5) ja yksi näihin tutkimuksiin perustuva katsaus (6). Taloudellisia tutkimuksia koskevassa haussa löydettiin 4 viitettä ja turvallisuushaussa 13 viitettä. Tutkimusrekisteritietokannoista löytyi 58 atsasitidiinihoitoa koskevaa tutkimusta, joista valtaosa koski atsasitidiinin käyttöä yhdistelmähoidoissa tai vähäisen riskin MDS-potilailla. Meneillään olevassa IV vaiheen tutkimuksessa atsasitidiinin tehoa verrataan vaikutusmekanismiltaan samankaltaiseen desitabiiniin.

Satunnaistettujen tutkimusten laadun arvioi kaksi työryhmän jäsentä (SS, TS) käyttäen van Tulderin kriteeristöön perustuvaa pisteytystä (7). Vuosina 2004-2006 kaikkiaan 15:ssä Euroopan maassa tehty monikeskustutkimus (5) todettiin laadultaan hyväksi. Toisessa satunnaistetussa tutkimuksessa (4,8) monet tutkimusasetelmaan kuuluvat oleelliset seikat eivät käyneet ilmi, joten sen laatu arvioitiin ainoastaan kohtalaiseksi.

### Tulokset

#### Elinaika

Arvioitavissa tutkimuksissa atsasitidiinihoito pidentä elinaikaa 6-9,6 kuukautta (taulukko 1). Tutkimusten vertailua vaikeuttavat potilasva-

TAULUKKO 1.

**Satunnaistetuissa tutkimuksissa atsasitidiinilla hoidettujen suuririskistä myelodysplastista oireyhtymää sairastavien potilaiden saavuttama elinaikahyöty ja muut hoitovasteet.**

Tukihoitoon kuuluivat verituotteet ja antibioottihoito. Pieniannoksisena solunsalpaajahoitona potilaat saivat sytarabiinia (20 mg/m<sup>2</sup>) ihon alle 14 päivän ajan 28 päivän välein neljän kuukauden ajan. Intensiivisessä solunsalpaajahoidossa potilaita hoidettiin 7 päivän ajan jatkuvalla sytarabiini-infusiolla, johon liitettiin kolmen päivän ajan joko daunorubisiinia, idarubisiinia tai mitoksantronia. Jos hoidolla saavutettiin osittainen tai täydellinen hoitovaste, potilaat saivat vielä 1-2 kevennettyä lisähoitoa.

Tutkimus	Elinaika, kk		Täydellinen tai osittainen hoitovaste, % potilaista		Veriarvojen korjautuminen, % potilaista		Aika leukemisoitumiseen, kk	
	atsasitidiini-ryhmä	vertailuryhmä	atsasitidiini-ryhmä	vertailuryhmä	atsasitidiini-ryhmä	vertailuryhmä	atsasitidiini-ryhmä	vertailuryhmä
Silverman ym. 2002 tukihoito (n = 191)	20	14	11	5	47	27	21*	12
Fenaux ym. 2009 <sup>1</sup> tukihoito (n = 222)	21,1*	11,5	27*	5	50*	31	15,0*	10,1
pieniannoksinen solunsalpaaja-hoito (n = 94)	24,5*	15,3	31*	12	53*	25	15,0	14,5
intensiivinen solunsalpaaja-hoito (n = 42)	25,1*	15,7	29	40	35	28	23,1	10,7

\* tilastollisesti merkitsevä ero

<sup>1</sup>Tutkijoiden määrittämä sopiva hoito ennen satunnaistamista.

linnan ja tutkimusasetelman erot ja osittain erilaisten hoitovastekriteerien käyttö.

Silvermanin tutkimukseen (4,8) hyväksyttiin myös vähäisen riskin MDS-potilaita, joskin noin 60 %:lla potilaista oli blastilymääräinen MDS tai MDS-taustainen AML. Potilaat satunnaistettiin saamaan tukihoitoa tai neljä hoitajaksoa atsasitidiinia. Vasteen saaneiden atsasitidiinihoitoa jatkettiin. Atsasitidiinilla saavutettu 6 kuukauden elinaikaetu ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Atsasitidiinilla saadun kokonaishyödyn arviointia vaikeuttaa se, että 55 % vertailuryhmän potilaista siirtyi käyttämään atsasitidiinia, kun siirtyminen hoitoryhmästä toiseen sallittiin neljän kuukauden tutkimusjakson jälkeen.

Fenaux'n tutkimukseen (5) otettiin ainoastaan suuren riskin MDS-potilaita ja leukemisoitunutta MDS:aa sairastavia. Hoitava lääkäri valitsi potilaalle tavanomaisen hoidon (tukihoito, pieniannoksinen solunsalpaajahoito tai intensiivinen solunsalpaajahoito) (taulukko 1), ja sen jälkeen potilaat satunnaistettiin saamaan aiemmin valittua hoitoa tai kuusi sykliä atsasitidiinia. Hoitovasteen saaneiden atsasitidiinihoitoa jatkettiin. Atsasitidiinihoito pidensi

elinaikaa kaikissa ryhmissä (9,2-9,6 kuukautta) (taulukko 1). Saavutettuun hyötyyn eivät vaikuttaneet MDS:ssa yleensä huonoa hoitovastetta ennakoivat löydökset tai potilaan ikä. Kahden vuoden kuluttua hoidon alusta atsasitidiinilla hoidetuista oli elossa 51 % ja tavanomaisesti hoidetuista 26 %. MDS-pohjaisessa akuutissa myelooisessa leukemiassa atsasitidiinilla hoidettujen keskimääräinen elinaika oli 24,5 kuukautta, mikä on erittäin hyvä tulos tässä potilasryhmässä.

**Muut hoitovasteet**

Atsasitidiinihoidon teho oli kaikilla arvioitavilla vastemittareilla (taulukko 1) mitattuna vastaava tai parempi kuin vertailuhoitojen, vaikka yhteensä vain noin puolet potilaista saavutti selvän hoitovasteen. International Working Groupin kriteerien mukaisia (Liitetaulukko 5) täydellisiä tai osittaisia hoitovasteita todettiin 11-31 %:lla hoidetuista. Tavallisin hoitotulos oli verisoluarvojen korjaantuminen. Atsasitidiinihoitoa saaneista potilaista 45 %:lla punasolujen siirtotarve loppui ja 20-30 %:lla trombosyyttiarvot korjautuivat. Vaikka neutrofiiliarvot nousivat harvoin, antibioottihoitoon tarve

**Kirjallisuutta**

- 1 Jädersten M, Hellström-Lindberg E. Myelodysplastic syndromes: biology and treatment. *J Intern Med* 2009;265:307–28.
- 2 Kasner MT, Luger SM. Update on the therapy for myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol* 2009;84:177–86.
- 3 Keating GM. Azacitidine: a review of its use in higher-risk myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukaemia. *Drugs* 2009;69:2501–18.
- 4 Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL ym. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002;20:2429–40.
- 5 Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E ym. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223–32.
- 6 Pichon-Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S ym. Azacitidina y decitabina en síndromes mielodisplásicos. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2008. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida no 159.
- 7 van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane collaboration back review group. *Spine* 2003;28:2190–9.
- 8 Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL ym. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2006;24:3895–903.
- 9 Kornblith AB, Herndon JE 2nd, Silverman LR ym. Impact of azacitidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2002;20:2441–52.
- 10 Edlin R, Connock M, Round J ym. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. A single technology appraisal. Birmingham: West Midlands Health Technology Assessment Collaboration; 2009. <http://www.hta.ac.uk/project/1903.asp>.
- 11 Final appraisal determination. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukaemia. National Institute for Health and Clinical Excellence; February 2010. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave18/19>.

väheni kolmanneksen. Vertailuryhmissä verisoluarvot korjaantuivat vain pienellä osalla potilaista. Atsasiitidiinihoidon vasteen kesto oli keskimäärin 13,6 kuukautta.

Tauti muuttui leukemiaksi Silvermanin tutkimuksessa 9 kuukautta ja Fenaux'n tutkimuksessa keskimäärin 6,3 kuukautta myöhemmin kuin vertailuryhmissä (4,5).

**Elämänlaatu**

Elämänlaatua tutkittiin ainoastaan yhdessä tutkimuksessa (4,9) kahdella validoidulla asteikolla (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC QOL ja Mental Health Inventory MHI). Atsasiitidiiniryhmässä väsymys, hengenahdistus, fyysinen toimintakyky ja psykososiaaliset ongelmat olivat merkittävästi vähäisempiä kuin tukihoidoryhmässä ja elämänlaatu oli parempi. Hoitoryhmiä ei kuitenkaan ollut sokkottettu, ja tämä saattoi vaikuttaa tulokseen.

**Turvallisuus**

Atsasiitidiinia saaneiden kolmen kuukauden kuolleisuus oli 11 % ja vertailuhoitoja saaneiden 9 %. Kuolemat liittyivät pääasiassa sairautteen eivätkä sen hoitoon. Merkittävät sytopeniat olivat yleisiä kaikissa ryhmissä. Infektioiden määrä oli atsasiitidiiniryhmässä merkittävästi pienempi kuin solunsalpaajahoidoryhmissä, eivätkä infektio- tai vuotokomplikaatiot lisääntyneet atsasiitidiinia saaneilla myöskään tukihoidoryhmään verrattuna. Myös yli 75-vuotiaat sietivät hoidon varsin hyvin. Sekä atsasiitidiiniryhmästä että vertailuhoitoja saaneista hoidon keskeytti hematologisten häirtävaihtuusten vuoksi alle 5 % (5). Atsasiitidiiniin liittyviä yleensä lieviä häirtävaihtuoksia olivat pistoskohdan kipu ja ärstytys yli kolmasosalla potilaista sekä harvemmin pahoinvointi, oksentelu, väsymys, ummetus tai ripuli.

**Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus**

Atsasiitidiinihoidossa merkittävin kustannus on lääke. Keskkokoisen potilaan seitsemän päivän hoidon lääkekustannus vuoden 2010 Pharmaca Fennican hinnalla on 4 600–7 160 euroa sen mukaan, tarvitaanko kaksi 100 mg:n ampullia päivässä vai voidaanko toinen ampulli jakaa kahdelle potilaalle. Sairaaloille lääkkeen sisäänostohinta on usein edullisempi.

Lääkitystä tulee jatkaa riittävän pitkään, sillä hoitovasteista noin 50 % saavutetaan kolmen, 80 % kuuden ja 90 % yhdeksän hoitajakson jälkeen.

Taulukossa 2 on arvioitu suomalaisen keskkokoisen potilaan hoitokustannuksia, kun suuririskistä MDS-potilasta hoidetaan atsasiitidiinilla, intensiivisellä solunsalpaajahoidolla tai tukihoidolla. Fenaux'n tutkimuksessa (5) kolmantena vertailuhoitona ollutta pienianoksista solunsalpaajahoidoa ei enää käytetä kovinkaan yleisesti MDS:n hoidossa, joten se ei ole laskelmissa mukana. Kustannukset arvioitiin kuuden kuukauden ajalta, jolloin kustannuserot syntyvät.

Karkean laskelman mukaan potilaille, joille hoitovaihtoehtona on säännöllisiä punasoluhoitoja sisältävä tukihoido, atsasiitidiinilla saavutetaan 9,6 kuukauden elinaikaetu 33 000–48 000 euron lisäkustannuksella eli lisäkustannus lisäelinvuotta kohti on 41 000–60 000 euroa. Potilaille, joiden hoitovaihtoehtoksi on valittu intensiivinen solunsalpaajahoido, atsasiitidiinilla saavutetaan 9,4 kuukauden elinaikaetu 1 700–17 000 euron lisäkustannuksella eli lisäkustannus lisäelinvuotta kohti on 2 200–24 000 euroa. Laskelmissa ei otettu huomioon osastopaikkojen vapautumista muiden potilaiden käyttöön.

Englantilainen arviointiryhmä on laskenut atsasiitidiinihoidolla saavutetun laatuainotetun lisäelinajan kokonaiskustannuksen (10). Laskelman perusteella NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) ei pidä atsasiitidiinihoitoa riittävän kustannusvaikuttavana (11).

**Tuleva käyttö Suomessa ja vaikutus terveydenhuollon organisaatioon**

Uuden lääkkeen käyttöönotossa tulee arvioida sen vaikutus elinaikaan, elämänlaatuun ja kustannuksiin. Atsasiitidiinilla saavutettiin 6–9,6 kuukauden elinaikahyöty, mutta hoidon kustannukset lisäelinvuotta kohti ovat suhteellisen suuret ja vaihtelevat sen mukaan, mikä on hoitovaihtoehto. Luotettavaa tutkimusta hoidon vaikutuksesta elämänlaatuun ei ole.

Suomessa diagnosoidaan vuosittain 60–70 suuren riskin MDS-potilasta. Atsasiitidiini aiheuttaa merkittäviä uusia kustannuksia, jos sen käyttöön siirrytään kaikkien tukihoidoa

LIITEAINEISTO  
[www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi)  
 Sisällysluettelot  
 SLL 6/2011

TAULUKKO 2.

**Suuririskistä myelodysplastista oireyhtymää sairastavan potilaan keskimääräiset hoitokustannukset eri hoitomuotoja käytettäessä 6 kuukauden ajanjaksolla.**

Potilas saa hoidoksi kuusi hoitosykliä atsasitidiiniä, kaksi intensiivistä solunsalpaajahoitoa tai pelkästään oireenmukaista tukihoitoa.

Tukihoitopotilaan arvioidaan tarvitsevan kaksi yksikköä punasoluja kahden viikon välein. Atsasitidiinihoidossa potilaan punasolusiirtotarpeen on arvioitu loppuvan kolmen hoitosyklin jälkeen.

	Hoitokustannukset											
	Atsasitidiinihoito		Intensiivinen solunsalpaajahoito		Tukihoito							
	OYS n	HYKS €	OYS n	HYKS €	OYS n	HYKS €						
Poliklinikkakäynnit	42	7 350	42	8 400	2	350	4	800	12	2 100	12	2 400
Soittokontrolli	10	800	10	2 000	6	480	6	1 200	0	0	10	2 000
Polikliiniset lääkkeet (atsasitidiini)		27 600–43 000		27 600–43 000	0	0	0	0	0	0	0	0
Polikliinisesti siirretyt punasoluyksiköt	10	1 140	10	sisältyy käyntimaksuun	0	0		sisältyy käyntimaksuun	24	2 740	24	sisältyy käyntimaksuun
Osastohoitopäivät	0	0	0	0	48	35 520	48	33 120	0	0	0	0
Kustannukset yhteensä		36 890–52 290		38 000–53 400		36 350		35 120		4 840		4 400

Atsasitidiinin lääkekustannus on laskettu keskipotilaalle, jonka ihon pinta-ala on 1,7 m<sup>2</sup>. Yhteen hoitajaksoon tarvitaan annostelutavan mukaan vaihdellen 9–14 kappaletta á 511 euron lääkeampullaa (laskettu Pharmaca Fennican hinnan mukaan).

**OYS**

Poliklinikkakäynnin keskimääräinen hinta on 175 euroa ja soittokontrollin 80 euroa. Hinta sisältää laboratoriokeet, mutta polikliiniset lääkkeet ja verituotteet laskutetaan erikseen. Punasoluyksikön hinta on 114 euroa. Solunsalpaajahoitoa saavan potilaan osastohoitopäivän keskimääräinen hinta on 740 euroa, ja se sisältää kaikki osastohoitoon liittyvät kustannukset. Mikäli potilas tarvitsisi myös trombosyyttisiirtoja, tukihoitoryhmän kustannukset keskimäärin kolminkertaistuisivat.

**HYKS**

Poliklinikkakäynnin ja vastaanoton korvaavan soiton hinta on 200 euroa. Se sisältää laboratoriokeet ja verituotteet sekä osan lääkkeistä. Atsasitidiini laskutetaan erikseen. Osastohoitopäivän keskimääräinen hinta on 690 euroa, ja siihen sisältyvät kaikki kustannukset.

**Sidonnaisuudet:**

Eeva Juvonen on toiminut lääkeyritysten (Swedish Orphan, Celgene) tilaisuuksissa esiintyjänä ja osallistunut lääkeyritysten (MSD, Mundipharma) kustannuksella ulkomaisiin kongresseihin. Timo Siitonen osallistunut lääkeyritysten (Amgen, MSD) kustannuksella ulkomaisiin kongresseihin. Harri Sintonen on ollut toistuvasti kutsuttuna luennoitsijana terveystaloustieteen Pfizer Akatemiassa ja saanut luontopalkkion sekä toiminut Merck & Co:n ja Eli Lillyn kansainvälisen Scientific Advisory Boardin ja Suomen MSD:n tieteellisen neuvottelukunnan jäsenenä ja saanut siitä palkkion ja toimii Herco Oy:n hallituksen puheenjohtajana. Jaana Isojärvi, Sinikka Sihvo: Ei sidonnaisuuksia

saavien MDS-potilaiden hoidossa. Hyvin iäkkäille tai yleissairaille suuren riskin MDS-potilaille terveyskeskuksessa tai kotisairaalassa annettava oireenmukainen hoito säilynee tärkeimpänä hoitomuotona. Silloin kun intensiivinen solunsalpaajahoito olisi mahdollinen iän ja perussairauksien puolesta, atsasitidiinin käyttö intensiivisen solunsalpaajahoidon sijaan ei kuitenkaan merkittävästi nosta hoidon kokonaiskustannuksia ja lisäelinvuoden kustannus on kohtuullinen.

**Päätelmät**

Atsasitidiini on Euroopan lääkeviranomaisten hyväksymä lääke suuririskisen MDS:n hoitoon. Sen on osoitettu pidentävän elinaikaa, vähentävän verensiirtojen tarvetta ja hidastavan leuke-

misoitumista. Elinaikahyöty ei - toisin kuin AML:ssa - edellytä täydellisen hoitovasteen saavuttamista.

Atsasitidiinin vaikutus tulee hitaasti. Lääkettä tulee käyttää yleensä kuusi hoitajaksoa, ennen kuin sen teho tai tehottomuus voidaan arvioida, eikä hoidon tulosta voida ennakoita. Lääkkeen kalleus on merkittävä ongelma.

Lääkkeen käytöstä on vielä varsin rajallista tutkimustietoa ja lisätutkimuksia sen hyödyistä suuren riskin MDS:n hoitona yksin ja erilaisissa lääkeyhdistelmissä tarvitaan. ■

EEVA JUVONEN,  
TIMO SIITONEN,  
HARRI SINTONEN,  
JAANA ISOJÄRVI

SINIKA SIHVO  
Ph.D., Senior Researcher  
National Institute for Health and  
Welfare THL/Finnohta  
E-mail: sinikka.sihvo@thl.fi

## ■ ENGLISH SUMMARY

# Azacitidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome

### Background

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a group of disorders in which the bone marrow functions abnormally and insufficient numbers of mature blood cells are produced. The patients' quality of life is impaired and they finally die following worsening pancytopenia or transformation to acute leukaemia. The life expectancy of high-risk MDS patients is especially poor with a survival rate of approximately 1 year. Although some responses can be achieved with cytotoxic drugs, supportive care is the mainstay of treatment in most cases. Azacitidine is a DNA-hypomethylating agent with antineoplastic activity and has been recently licensed in Europe for the treatment of high-risk MDS.

### Aim

This report evaluates the efficacy and safety of azacitidine in the management of high-risk MDS.

### Methods

A systematic literature search using Medline, Cochrane and Ovid databases was performed. The search items were: azacitidine, azacytidine, Vidaza, myelodysplastic syndrome\*, acute myeloid leukaemia, acute myelogenous leukaemia or chronic myelomonocytic leukaemia.

### Results

Two controlled phase III trials were identified in which azacitidine was randomly compared to conventional care regimens. The first of these trials included low- as well as high-risk MDS patients and allowed for crossover, which affected the results of the study. The most significant data thus emerged from an international trial which randomized 358 patients to receive either azacitidine or conventional care including best supportive care, low dose cytarabine or intensive chemotherapy. The trial showed a significant prolongation by 9.6 months in overall survival with use of azacitidine compared with other therapies. The overall response rate was approximately 50% according to International Working Group criteria. However, the complete response rate was low and most responses were haematological improvements, including 45% of red-cell transfusion-dependent patients becoming transfusion independent. Median time to AML transformation was prolonged by 9 months with azacitidine. Haematological toxicity was the most common side-effect and comparable with that of other treatments.

A cycle of seven subcutaneous daily injections for an average-size patient costs €4600–7160, while six cycles are usually needed to evaluate a response. According to a rough estimate for typical patients, a survival benefit of 9.6 months is achieved at an incremental cost of €33 000–48 000 (€41 000 – 60 000 per life-year gained) compared with supportive care. However, compared with intensive chemotherapy, it is only a modest increase in total costs.

### Conclusions

Azacitidine is the first drug which significantly prolongs survival for high-risk MDS patients. The low rate of complete responses demonstrates that achievement of complete responses is not a requisite for improving survival with azacitidine. Because azacitidine is an expensive drug, the usage of azacitidine in the treatment of high-risk MDS patients will cause significant additional costs when compared with supportive care.

## LIITETAULUKKO 1.

**FAB-luokitus.**

Lähde: Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982;51:189-99.

Alaluokka	Myeloblastit veressä %	Myeloblastit luuytimessä %	Rengassideroblastit <sup>1</sup> %	Monosyytit veressä × 10 <sup>9</sup> /l
RA	< 1	< 5	< 15	< 1,0
RARS	< 1	< 5	> 15	< 1,0
RAEB	< 5	5-20	-	< 1,0
RAEBt <sup>2</sup>	≥ 5	21-30	-	< 1,0
CMML	< 5	≤ 20	-	> 1,0

  

RA	refraktaarinen anemia
RARS	refraktaarinen anemia, jossa rengassideroblasteja
RAEB	refraktaarinen anemia, jossa blastiylimäärä
RAEBt	blastiylimääräinen refraktaarinen anemia, joka on muuntumassa
CMML	krooninen myelomonosyyttileukemia

<sup>1</sup> Prosenttiosuus erytroblasteista  
<sup>2</sup> Auerin sauvojen esiintyminen riittää RAEBt-diagnosiin

## LIITETAULUKKO 2.

**WHO-luokitus.**

Lähde: Brunning RD, Porwit A, Orazi A, ym. Myelodysplastic syndromes. Kirjassa: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, toim. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC 2008:88-107.

Alaluokka	Myeloblastit veressä %	Muu verenkuva	Myeloblastit luuytimessä %	Luuytimen löydökset
RCUD (RA, RN, RT)	< 1 <sup>1</sup>	yhden, joskus kahden linjan sytopenia	< 5	≥ 10 % yhden linjan soluista dysplastisia < 15 % erytroblasteista rengassideroblasteja
RARS	0	anemia	< 5	≥ 15 % erytroblasteista rengassideroblasteja, vain erytroisen linjan dysplasia
RCMD	< 1 <sup>1</sup>	sytopeniat < 1 × 10 <sup>9</sup> /l monosyyttejä	< 5	≥ 10 % kahden tai useamman linjan soluista dysplastisia, ei Auerin sauvoja
RAEB-1	< 5 <sup>1,2</sup>	sytopeniat < 1 × 10 <sup>9</sup> /l monosyyttejä	5-92	yhdessä tai useammassa linjassa dysplasiaa, ei Auerin sauvoja
RAEB-2	5-19	sytopeniat < 1 × 10 <sup>9</sup> /l monosyyttejä	10-19	yhdessä tai useammassa linjassa dysplasiaa, Auerin sauvoja voi olla
MDS-U	≤ 1 <sup>1</sup>	sytopeniat	< 5	MDS:aan viittaavaan kromosomipoikkemaan liittyvänä hyväksytään < 10 %:n dysplasia yhdessä tai useammassa linjassa
MDS del(5q)	< 1	anemia, trombosyyttasot normaalit tai koholla	< 5	megakaryosyyteissä aliliuskoittumista, ei Auerin sauvoja

  

RCUD	refraktaarinen sytopenia, jossa yhden linjan dysplasia
RA	refraktaarinen anemia
RN	refraktaarinen neutropenia
RT	refraktaarinen trombosytopenia
RARS	refraktaarinen anemia, jossa rengassideroblasteja
RCMD	refraktaarinen anemia, jossa monilinjainen dysplasia
RAEB-1	refraktaarinen anemia, jossa blastiylimäärä-1
RAEB-2	refraktaarinen anemia, jossa blastiylimäärä-2
MDS-U	luokittelematon MDS
MDS del(5q)	MDS, jossa ainoana muutoksena 5q-

<sup>1</sup> Jos veressä on blasteja 2-4 %, luokitus on RAEB-1, vaikka luuytimen blastiosuus on < 5 %. Jos veressä on blasteja 1 %, luokitus on MDS-U.

<sup>2</sup> Auerin sauvojen esiintyminen vie luokituksen RAEB-2:een.

LIITETAULUKKO 3.

**IPSS (International Prognostic Scoring System) -riskiluokitus.**

Lähde: Greenberg P, Cox C, LeBeau MM ym. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079-88.

	Pisteet				
	0	0,5	1	1,5	2
Luuytimen blastit (%)	< 5	5-10		11-19	20-30 <sup>1</sup>
Karyotyyppi <sup>2</sup>	hyvä	keskiriski	huono		
Sytopenioiden <sup>3</sup> määrä veressä	0-1	2-3			
Vähäinen riski	0 pistettä				
Keskisuuri riski 1	0,5-1,0 pistettä				
Keskisuuri riski 2	1,5-2,0 pistettä				
Suuri riski	> 2,0 pistettä				

<sup>1</sup> WHO-luokituksen mukaan AML  
<sup>2</sup> Karyotyypin riskiryhmittely  
a) hyvä: normaali kromosomisto, -Y, del(5q), del(20q)  
b) keskisuuri riski: kaikki a- tai c-ryhmiin kuulumattomat kromosomipoikkeavuudet  
c) huono: kaikki kromosomin 7 muutokset, kompleksiset muutokset (≥ 3 poikkeavuutta)  
<sup>3</sup> Sytopeniat: a) hemoglobiini < 100 g/l  
b) neutrofiilit < 1,8 × 10<sup>9</sup>/l  
c) trombositit < 100 × 10<sup>9</sup>/l

LIITETAULUKKO 4.

**IPSS-riskiluokituksen vaikutus ennusteeseen.**

Lähde: Greenberg P, Cox C, LeBeau MM ym. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079-88.

Riskiluokka	Pisteet	Osuus potilaista %	Keskimääräinen elinaika, v		Aika, jossa 25 % edennyt AML:ksi, v
			≤ 70-vuotiaat	> 70-vuotiaat	
Vähäinen riski	0	33	9,0	3,9	9,4
Keskisuuri riski 1	0,5-1,0	38	4,4	2,4	3,3
Keskisuuri riski 2	1,5-2,0	22	1,3	1,2	1,1
Suuri riski	> 2,0	7	0,4	0,4	0,2



LIITETAULUKKO 5.

**Hoitovasteen kriteerit myelodysplastisessa oireyhtymässä International Working Groupin (IWG) mukaan.**

Lähde: Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM ym. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood 2006;108:419-25.

Täydellinen vaste (CR)	Myeloblasteja $\leq 5\%$ luuytimen soluista, kypsytminen kaikilla solulinjoilla normaalia. Solumorfologia voi olla dysplastista. Verenkuva: <ul style="list-style-type: none"> <li>B-Hb <math>\geq 110</math> g/l</li> <li>B-Tromb <math>&gt;100 \times 10^9/l</math></li> <li>B-Neutrof <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math></li> <li>Ei blasteja</li> </ul>
Osittainen vaste (PR)	CR:n kriteerit täyttyvät kaikkien ennen hoitoa todettujen poikkeavien löydösten osalta paitsi <ul style="list-style-type: none"> <li>luuytimen blastien määrän on <math>&gt; 5\%</math>, mutta vähentynyt <math>&gt; 50\%</math> ennen hoitoa olleesta määrästä.</li> </ul> Solukkuudella tai morfologialla ei ole merkitystä.
Sytogeneettinen vaste	Täydellinen vaste <ul style="list-style-type: none"> <li>aikaisemmin todettua muutosta tai uusia muutoksia ei todeta.</li> </ul> Osittainen vaste <ul style="list-style-type: none"> <li>vähintään <math>50\%</math>:n vähenemä todetuissa muutoksissa.</li> </ul>
Verenkuva-arvojen korjaantuminen (HI)	Hemoglobiinivaste, lähtötaso $\leq 110$ g/l <ul style="list-style-type: none"> <li>nousu <math>\geq 15</math> g/l tai</li> <li>verensiirtotarpeen väheneminen vähintään 4 yksiköllä 8:ssa viikossa</li> </ul> Trombosyyttivaste <ul style="list-style-type: none"> <li>lähtötaso <math>&gt; 20 \times 10^9/l</math>: absoluuttinen nousu <math>\geq 30 \times 10^9/l</math></li> <li>lähtötaso <math>&lt; 20 \times 10^9/l</math>: nousu yli <math>20 \times 10^9/l</math> ja absoluuttisesti vähintään <math>100\%</math></li> </ul> Neutrofiilivaste, lähtötaso $\leq 1,0 \times 10^9/l$ <ul style="list-style-type: none"> <li>nousu <math>\geq 100\%</math>, joka absoluuttisesti <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math></li> </ul>
Stabiili tauti	PR-vastetta ei ole saavutettu, mutta tauti ei ole edennyt $> 8$ viikon aikana
Epäonnistunut hoito (failure)	Hoidon aikainen kuolema tai taudin eteneminen, mikä ilmenee sytopenioiden syvenemisenä, luuytimen blastiosuuden lisääntymisenä tai taudin etenemisenä korkeamman riskin FAB-alaryhmään.
Taudin eteneminen	Muutos luuytimen blastimäärässä, kun lähtötaso <ul style="list-style-type: none"> <li><math>&lt; 5\%</math>: <math>\geq 50\%</math> lisääntyminen ja nousu <math>&gt; 5\%</math>:iin ytimen soluista</li> <li><math>5-10\%</math>: <math>\geq 50\%</math> lisääntyminen ja nousu <math>&gt; 10\%</math>:iin ytimen soluista</li> <li><math>10-20\%</math>: <math>\geq 50\%</math> lisääntyminen ja nousu <math>&gt; 20\%</math>:iin ytimen soluista</li> </ul> Jokin seuraavista: <ul style="list-style-type: none"> <li><math>&gt; 50\%</math>:n lasku granulosityttien tai trombosyyttien maksimivasteesta</li> <li>B-Hb:n lasku <math>\geq 20</math> g/l</li> <li>verensiirtotarve</li> </ul>
Relapsi täydellisestä tai osittaisesta vasteesta	Vähintään yksi seuraavista: <ul style="list-style-type: none"> <li>paluu ennen hoitoa olleeseen blastimäärään</li> <li><math>&gt; 50\%</math> lasku granulosityttien tai trombosyyttien maksimivasteesta</li> <li>Hb:n lasku <math>\geq 15</math> g/l tai punasolusiirtotarve</li> </ul>

LIITETAULUKKO 6.

**Hakustrategia.**

Database: Ovid MEDLINE(R) <1950 to November Week 2 2009> 20.11.2009

- 1 Myelodysplastic Syndromes/ (8240)
- 2 Leukemia, Myeloid, Acute/ (23340)
- 3 Leukemia, Myelomonocytic, Chronic/ (806)
- 4 acute myeloid leuk?emia.ti.ab. (13263)
- 5 acute myelogeneous leuk?emia.ti.ab. (43)
- 6 chronic myelomonocytic leuk?emia.ti.ab. (1104)
- 7 or/1-6 (38065)
- 8 Azacitidine/ (3308)
- 9 Vidaza.ti.ab. (16)
- 10 Azac?tidine.ti.ab. (2043)
- 11 or/8-10 (3965)
- 12 7 and 11 (346)
- 13 (news or comment or letter or editorial or interview).pt. (1130212)
- 14 12 not 13 (312)
- 15 "5-aza-2'-deoxycytidine".ti.ab. (1602)
- 16 (decitabine not (decitabine and azac?tidine)).ti.ab. (210)
- 17 15 or 16 (1741)
- 18 14 not 17 (203)
- 19 limit 18 to randomized controlled trial (25)
- 20 Randomized Controlled Trials as Topic/ (65497)
- 21 Randomized Controlled Trial/ (290742)
- 22 Random allocation/ (67694)
- 23 Double blind method/ (107385)
- 24 Single blind method/ (13861)
- 25 Clinical trial/ (469464)
- 26 Controlled clinical trial/ (82944)
- 27 exp Clinical Trials as Topic/ (228353)
- 28 or/20-27 (745788)
- 29 18 and 28 (79)
- 30 19 or 29 (79)
- 31 Meta-Analysis/ (23786)
- 32 (metaanaly\$ or meta analy\$).ti.ab. (28128)
- 33 meta-analysis as topic/ (9959)
- 34 (systemat\* adj2 (review\$1 or overview\$1)).ti.ab. (22221)
- 35 or/31-34 (56129)
- 36 18 and 35 (1)
- 37 limit 18 to systematic reviews (4)
- 38 36 or 37 (4)
- 39 limit 38 to yr="2000-current" (4)
- 40 limit 30 to yr="2000-current" (44)

Ovid MEDLINE(R) In-Process, Ovid MEDLINE(R) Daily Update 19.11.2009

- 1 (azacitidine or azacytidine or vidaza).ti.ab. (108)
- 2 (mds or aml or cmml).ti.ab. (1071)
- 3 (myelodysplastic syndrom\* or acute myeloid leuk?emia or acute myelogeneous leuk?emia or chronic myeloid leuk?emia or chronic myelocytic leuk?emia).ti.ab. (1434)
- 4 2 or 3 (1827)
- 5 1 and 4 (22)
- 6 (news or comment or letter or editorial or interview).pt. (61467)
- 7 5 not 6 (21)
- 8 limit 7 to clinical trial, all (1)
- 9 phase II.ti. (434)
- 10 (random\* or rct).ti.ab. (37290)
- 11 (systemat\* adj2 (review or overview)).ti.ab. (2919)
- 12 or/9-11 (39570)
- 13 7 and 12 (3)
- 14 8 or 13 (4)

Health Technology Assessment <4th Quarter 2009> 19.11.2009

- 1 Myelodysplastic Syndromes/ (4)
- 2 leukemia, myelomonocytic, chronic/ (0)
- 3 chronic myelomonocytic leuk?emia.to.tx. (0)
- 4 leukemia, myeloid, acute/ (5)
- 5 acute myeloid leuk?emia.to.tx. (7)
- 6 acute myelogeneous leuk?emia.to.tx. (0)
- 7 or/1-6 (13)
- 8 Azacitidine/ (3)
- 9 Vidaza.to.tx. (0)
- 10 azacytidine.to.tx. (1)
- 11 or/8-10 (4)
- 12 7 and 11 (3)

Database of Abstracts of Reviews of Effects <4th Quarter 2009> 19.11.2009

- 1 myelodysplastic syndromes.kw. (1)
- 2 myelodysplastic syndrome\*.to.tx. (4)
- 3 leukemia myelomonocytic chronic.kw. (0)
- 4 chronic myelomonocytic leuk?emia.to.tx. (0)
- 5 leukemia myeloid acute.kw. (5)
- 6 acute myeloid leuk?emia.to.tx. (7)
- 7 acute myelogeneous leuk?emia.to.tx. (0)
- 8 or/1-7 (12)
- 9 azacitidine.kw. (0)
- 10 azacitidine.to.tx. (0)
- 11 vidaza.to.tx. (0)
- 12 azacytidine.to.tx. (1)
- 13 or/9-12 (1)
- 14 8 and 13 (0)

Cochrane Central Register of Controlled Trials <4th Quarter 2009> 19.11.2009

- 1 Myelodysplastic Syndromes/ (169)
- 2 leukemia, myelomonocytic, chronic/ (6)
- 3 chronic myelomonocytic leuk?emia.ti.ab. (19)
- 4 Leukemia, myeloid, acute/ (546)
- 5 acute myeloid leuk?emia.ti.ab. (852)
- 6 acute myelogeneous leuk?emia.ti.ab. (2)
- 7 or/1-6 (1346)
- 8 Azacitidine/ (33)
- 9 azacytidine.ti.ab. (25)
- 10 vidaza.ti.ab. (4)
- 11 or/8-10 (51)
- 12 7 and 11 (31)
- 13 limit 12 to yr="2000-Current" (11)
- 14 Azacitidine/aa (6)
- 15 13 not 14 (6)

Cochrane Database of Systematic Reviews <4th Quarter 2009> 18.11.2009

- 1 azac?tidine.ti.ab. (0)
- 2 azac?tidine.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] (0)
- 3 vidaza.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] (0)
- 4 myelodysplastic syndrome\*.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] (12)
- 5 acute myelo\* leuk?emia.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] (21)
- 6 chronic myelo\* leuk?emia.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] (5)
- 7 or/4-6 (31)
- 8 or/1-3 (0)
- 9 7 and 8 (0)

Current Controlled Trials, ControlledTrials.gov 19.11.2009

myelodysplastic syndrome OR acute myeloid leukemia OR chronic myelomonocytic leukemia | azacitidine OR azacytidine OR vidaza | received from 01/01/2000 to 11/19/2009  
 Current Controlled Trials: 3  
 ControlledTrials.gov: 55

JATKU

JATKOA LIITETAULUKKO 6

**Taloudelliset arviot**

NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2009> 19.11.2009

- 1 Myelodysplastic Syndromes/ (7)
- 2 leukemia, myelomonocytic, chronic/ (0)
- 3 chronic myelomonocytic leuk?emia.to.tx. (0)
- 4 Leukemia, myeloid, acute/ (19)
- 5 acute myeloid leuk?emia.to.tx. (16)
- 6 acute myelogeneous leuk?emia.to.tx. (0)
- 7 or/1-6 (33)
- 8 Azacitidine/ (1)
- 9 azacytidine.to.tx. (0)
- 10 vidaza.to.tx. (0)
- 11 or/8-10 (1)
- 12 7 and 11 (1)

Ovid MEDLINE(R) <1950 to November Week 2 2009> 20.11.2009

- 1 Myelodysplastic Syndromes/ (8240)
- 2 Leukemia, Myeloid, Acute/ (23340)
- 3 Leukemia, Myelomonocytic, Chronic/ (806)
- 4 acute myeloid leuk?emia.ti.ab. (13263)
- 5 acute myelogeneous leuk?emia.ti.ab. (43)
- 6 chronic myelomonocytic leuk?emia.ti.ab. (1104)
- 7 or/1-6 (38065)
- 8 Azacitidine/ (3308)
- 9 Vidaza.ti.ab. (16)
- 10 Azac?tidine.ti.ab. (2043)
- 11 or/8-10 (3965)
- 12 7 and 11 (346)
- 13 (news or comment or letter or editorial or interview).pt. (1130212)
- 14 12 not 13 (312)
- 15 "5-aza-2'-deoxycytidine".ti.ab. (1602)
- 16 (decitabine not (decitabine and azac?tidine)).ti.ab. (210)
- 17 15 or 16 (1741)
- 18 14 not 17 (203)
- 19 exp Economics/ (418569)
- 20 Quality-Adjusted Life Years/ (4220)
- 21 Models, Economic/ (3786)
- 22 Markov Chains/ (6096)
- 23 Monte Carlo Method/ (13351)
- 24 Decision trees/ (7171)
- 25 economic\$.ti.ab. (101642)
- 26 (cost? or costing? or costly or costed).ti.ab. (223945)
- 27 (price? or pricing?).ti.ab. (17185)
- 28 (pharmacoeconomic? or (pharmaco adj economic?)).ti.ab. (2268)
- 29 budget\$.ti.ab. (13425)
- 30 expenditure\$.ti.ab. (26384)
- 31 (value adj1 (money or monetary)).ti.ab. (231)
- 32 (fee or fees).ti.ab. (9467)
- 33 "health related quality of life".ti.ab. (11842)
- 34 hrqol.ti.ab. (3538)
- 35 "quality adjusted life year\$.ti.ab. (3113)
- 36 qaly\$.ti.ab. (2673)
- 37 cha.ti.ab. (7948)
- 38 cea.ti.ab. (13343)
- 39 cua.ti.ab. (634)
- 40 (cost adj utilit\$).ti.ab. (1429)
- 41 markov\$.ti.ab. (7158)
- 42 monte carlo.ti.ab. (13799)
- 43 (decision adj2 (tree\$ or analy\$ or model)).ti.ab. (7509)
- 44 or/19-43 (699810)
- 45 (news or letter or comment or editorial or interview).pt. (1130212)
- 46 44 not 45 (633056)
- 47 18 and 46 (5)

**Turvallisuus**

Ovid MEDLINE(R) <1950 to November Week 2 2009> 20.11.2009

- 1 Vidaza.ti.ab. (16)
- 2 Azac?tidine.ti.ab. (2175)
- 3 or/1-2 (2175)
- 4 (safe or safety or side effect\* or undesirable effect\* or treatment emergent or tolerability or toxicity or ards).ti.ab. (582908)
- 5 (adverse adj2 (effect or effects or reaction or reactions or outcome or outcomes)).ti.ab. (114231)
- 6 or/4-5 (663100)
- 7 3 and 6 (163)
- 8 (news or letter or comment or editorial).pt. (1109935)
- 9 animals/ not (animals/ and humans/) (3413380)
- 10 (decitabine not (azac?tidine and decitabine)).ti.ab. (210)
- 11 azacitidine/aa (1501)
- 12 or/8-11 (4479778)
- 13 7 not 12 (102)
- 14 limit 13 to yr="2000-current" (38)
- 15 azacitidine/ae, to (331)
- 16 "2-deoxy 5-azacytidine".ti.ab. (37)
- 17 animals/ not (animals/ and humans/) (3413380)
- 18 (decitabine not (decitabine and azac?tidine)).ti.ab. (210)
- 19 (news or comment or letter or editorial).pt. (1109935)
- 20 Azacitidine/aa (1501)
- 21 (news or comment or letter or editorial).pt. (1109935)
- 22 or/16-21 (4479790)
- 23 15 not 22 (120)
- 24 limit 23 to yr="2000-current" (25)
- 25 14 or 24 (55)
- 26 limit 25 to (case reports or clinical trial, all or evaluation studies or multicenter study or validation studies) (15)
- 27 Case-Control Studies/ (119353)
- 28 25 and 27 (0)
- 29 from 26 keep 1-15 (15)