

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Asatsitidiini kasutuse laiendamine
Taotluse number	1369
Kuupäev	2019

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 361R „Müelodüsplastilise sündroomi ravikuur asatsitidiiniga, 1 mg“ kasutuse laiendamist ägeda müeloidse leukeemia raviks patsientidele, kellel intensiivne keemiaravi ja vereloome tüvirakkude siirdamine pole vanuse (>65 eluaasta) või kaasuvate haiguste tõttu rakendatav. Äge müeloidne leukeemia (AML, C92) on agressiivne pahaloomuline vereloome kasvaja, mille põhjuseks on ebaküpsete müeloblastide kontrollimatu ja suurenenud tootmine luuüdis ja/või mujal kudedes ning normaalsete vererakkude tootmise blokeerimine ning muutused perifeerses veres (leukotsütoos, aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia). Ravimata haigus progresseerub kiiresti ning lõppeb patsiendi surmaga. 5 aasta üldine elulemus >65-aastaste vanusegrupis on 5%. Patsientide keskmine elulemus on 2-8 kuud. Taotleja selgituste kohaselt on taotletaval sihtgrupil alternatiivsed ravimeetodid seotud pikema haiglaravi kestusega või on eakatel vähemefektiivsed võrreldes asatsitidiiniga. Asatsitidiin on taotluse andmetel nii patsientide elulemust kui ka elukvaliteeti parandav, seejuures ravimi efektiivsus on suurem, kui blastide hulk luuüdis on 20-30% (võrreldes suurema blastide hulgaga).

1.2. Taotletav teenus

Asatsitidiin (Vidaza) on ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel näidustatud AML raviks täiskasvanud patsientidel, kellele ei ole võimalik siirata vereloome tüvirakke ja kes on vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) klassifikatsioonile 20%-30% blastide ja multilineaarse düsplaasiaga või blastide osakaaluga luuüdis > 30%.

Teenuse 361R raames on asatsitidiin kättesaadav täiskasvanud patsientidele, kellele ei ole võimalik siirata vereloome tüvirakke ning kelle seisund vastab rahvusvahelise prognostilise skoori süsteemi IPSS kohaselt teise kesktaseme või kõrge riskiga müelodüsplastilisele sündroomile (MDS).

Asatsitidiini efektiivsust ja ohutust on AML näidustusel hinnatud kahes rahvusvahelises, mitmekeskuselises, randomiseeritud, kontrollitud, avatud, paralleelrühmadega III faasi uuringus:

1) Fenaux et al 2009¹ uuringusse kaasati 358 patsienti, lisaks AML (blastide osakaaluga 21%-30) patsientidele veel 2. keskastme ja kõrge riskiga MDS vastavalt IPSS skoorile (täna EHK poolt rahastatud sihtgrupp) ning modifitseerunud krooniline müelomonotsüüt leukeemiaga (mCMML) patsiendid. Uuringus leiti, et asatsitidiini lisamisel parimale toetavale ravile võrreldes uurija poolt eelnevalt valitud tavaraviskeemiga (parim toetav rav, BSC; tsütarabiin väikeses annuses + BSC, või standardne sissejuhatav keemiaravi + BSC) võidetakse täiendavalt 9,4 elukuud (24,46 kuud vs 15,02 kuud; HR= 0,58; 95% CI 0,43-0,77; p=0,0001). Samuti uuringu jätkuanalüüsis (Fenaux et al 2010)² AML sihtgrupis (n= 113) leiti asatsitidiiniga 8,5-kuuline elulemuse kasu võrreldes tavaraviskeemiga (24,5 kuud vs 16,0 kuud; HR= 0,47; 95% CI, 0,28-0,79; p=0,005), Elulemus oli statistiliselt oluliselt parem ka neil AML patsientidel, kellele ei olnud intensiivne keemiaravi

näidustatud (24,5 kuud vs 16,4 kuud; HR=0,44 CI 0,25-0,77; p=0,004). Asatsitidiin oli AML sihtgrupi uuringus seotud ka lühema haiglaraviga (p=0,0001). Väärrib märkimist, et kirjeldatud põhiuuring oli 2011. aastal taotluse nr 783 „Müelodüsplastilise sündroomi ravikuur asatsitidiiniga, 1 ravikuur“ aluseks, kuid teenust taotleti, hinnati ja rahuldati vaid MDS (D46) näidustuse võttes.

2) Dombret et al 2015 (AZA-AML-001) uuringusse kaasati 488 ≥ 65 -aastast patsienti, kellel oli äsja diagnoositud esmane või teisene AML, blaste luuüdis $> 30\%$ ja vereloome tüvirakkude siirdamine ei olnud näidustatud ning kes olid eelneva spetsiifilise ravita. Asatsitidiin + BSC (n = 241) võrreldi uurija poolt eelnevalt valitud tavaraviskeemiga (BSC, n = 45; tsütarabiin madalas annuses + BSC, n = 158 või intensiivne tavakeemiaravi tsütarabiini ja antratsükliiniga + BSC, n = 44). Elulemuse mediaan asatsitidiiniga oli 10,4 kuud vs. tavaraviskeemiga 6,5 kuud, erinevus 3,8 kuud oli statistiliselt mitteoluline (HR= 0,85; 95% CI 0,69-1,03; p=0,1009), ühe aasta elulemuse määr vastavalt 46,5% vs 34,3%. Asatsitidiiniga ravitud patsientide elulemus oli 2,1 - 4,8 kuud (statistiliselt mitteoluliselt) pikem võrreldes vastavalt BSC (5,8 kuud vs 3,7 kuud) või madalaannuseline tsütarabiin + BSC (11,2 kuud vs 6,4 kuud) ning sarnane võrreldes intensiivne keemiaravi + BSC. Suure tsütogeneetilise riskiga patsientidel (samuti eelnevalt määratletud alarühm), kes said asatsitidiini võrreldes tavaraviskeemiga, oli üldelulemuse mediaan 3,2 kuu võrra statistiliselt oluliselt pikem (6,4 kuud vs 3,2 kuud; p= 0,0185).

European LeukemiaNet (ELN)³– rahvusvaheliste ekspertide paneel soovib patsientidel, kes ei ole intensiivse kemoterapia kandidaadid, kasutada asatsitidiini, detsitabiini või madalas doosis tsütarabiini kuni haiguse progressioonini. Patsientidele, kes ei talu ühtegi antileukeemilist ravimit või kes ei soovi ravi, on näidustatud BSC (sh. hüdroksüurea). AML patsientide, kes on halvas üldseisundis ja/või vanemaealised, on ravi mitterahuldav, mistõttu soovitatakse tugevalt nende patsientide kaasamist kliinilistesse uuringutesse.

NCCN ravijuhis⁴ soovib patsientide, kes ei ole intensiivse keemiaravi kandidaadid ja kellel ei ole mutatsioone, millele on olemas sihtmärkravi (nn. *actionable mutations*), raviks eelistada asatsitidiini või detsitabiini (2A* kategooria soovitus).

1.3. Alternatiiv

AML patsientidele, kellel intensiivne keemiaravi pole rakendatav, on alternatiiviks madalas doosis tsütarabiin (teenuse 305R raames) ning parim toetav ravi - asendusülekanded verekomponentidega, antibakteriaalne, antifungaalne, antiviraalne ravi. Rahvusvaheliselt kasutatakse ka detsitabiini, kuid ravimi rahastamise osas ei ole Eestis langetatud positiivset otsust⁵. FDA poolt on NCCN ravijuhendi⁴ andmetel heaks kiidetud veel venetoklaks kombinatsioon asatsitidiini, detsitabiini või madalas doosis tsütarabiiniga äsja diagnoositud AML-ga patsientidele, kes ≥ 75 aastased või kellel kaasuvate haiguste tõttu ei ole intensiivne keemiaravi näidustatud.

Teenuse 305R piirhinna arvestuses ei ole ühtegi ravikuuri, mis vastaks täpselt taotleja poolt kirjeldatule. Olemas on ravikuur tsütarabiin > 60 aastastele, kus tsütarabiini koguanuseks ravitsükli jooksul on 900 mg maksumusega 21,54 eurot. Tuginedes taotleja poolt kirjeldatud skeemile, mida kasutati ka AZA-AML-001 uuringus (20 mg 2x päevas nahaaluse süstena 10 päeva jooksul 28-päevase tsükli), maksaks üks ravitsükkel (400 mg) 9,57 eurot. Uuringutes kasutati madalas doosis tsütarabiini 4-4,5 tükli, seega jääb võrdlusravi maksumus vahemikku 38-97 eurot.

*Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Asatsitidiini 28-päevase ravitsükli soovituslik annus on 75 mg/m² keha pindala kohta, mida süstitakse subkutaanselt üks kord päevas 7 päeva jooksul, millele järgneb 21-päevane vaheaeg. Asatsitidiini maksumus tervishoiuteenuste loetelus on 3,33 eurot 1 mg kohta. Arvestades keskmiseks kehapindalaks 1,8 m², kulub ühel manustamiskorral 135 mg asatsitidiini maksumusega 449,55 eurot ning ravitsükli kogumaksumus on 3146,85 eurot. Ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt on soovitatav on ravida patsiente vähemalt 6 tsükli. Uuringutes manustati asatsitidiini keskmiselt 6 - 9 tsükli, selle maksumus on 18 881 - 28 322 eurot. Euroopa Ravimiameti andmetel on registreerimisel 3 asatsitidiini geneerilist alternatiivi, seega on tõenäoline, et ravimi hind lähitulevikul langeb.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Asatsitidiini kulutõhusust AML näidustusel on rahvusvaheliselt sarnaselt kliinilistele uuringutele hinnatud kahes eraldi sihtgrupis: 20%-30% blastide ja multilinearse düsplaasiaga ning blastide osakaaluga luuüdis > 30%.

MDS, CMLL või AML (20%-30% blastide ja multilinearse düsplaasiaga)

Ühendkuningriik (NICE) 2011⁶ - asatsitidiini hüvitamist soovitatakse tingimusel, et taotleja tagab ravimi kättesaadavuse kokkulepitud allahindlusega, mis arvestades lisaks, et ravimit hinnati elulõpu ravis elu pikendavaks, toob ravimi kulutõhususe aktsepteeritavale tasemele. Ekspertid leidsid, et asatsitidiin muudab müelodüsplastiliste sündroomide ravi oluliselt. Ravimi kulutõhusust majandusanalüüsis mõjutasid peamiselt ekstrapoleeritud elulemuskasu ja ravimi maksumus, terviseiga seotud elukvaliteet tulemusi oluliselt ei mõjutanud.

Šotimaa (SMC)⁷: asatsitidiini hüvitamist soovitatakse tingimusel, et taotleja tagab ravimi kättesaadavuse kokkulepitud allahindlusega, mis toob ravimi kulutõhususe aktsepteeritavale tasemele. Ravimiga võidetakse analüüsi kohaselt 1,09 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) ja kulutõhusus on ICER_{QALY}=51 275 £ (tulemus arvestab konfidentsiaalset allahindlust). Kuigi majandusanalüüsis oli mitmeid küsitavusi, leiti kokkuvõttes, arvestades lisaks ravimi orbravimi staatust ja ravimiga saavutatavat elulemuskasu, et ravim on kulutõhus.

Austraalia (PBAC)⁸: ravimi hüvitamist soovitati kolmandal hindamisel. Ravimi kulutõhusus on peale täiendavat allahindlust kõrge, jäädes vahemikku 45 000- 75 000 \$ QALY kohta, kuid siiski aktsepteeritavas suurusjärgus arvestades uuringutes tõendatud elulemuskasu ja katmata ravivajaduse olemasolu. Seejuures tõdeti, et majandusanalüüsi ülesehitusega on seotud mitmeid kitsaskohti, kulutõhusust mõjutasid oluliselt tervisekasu väärtused (mis olid ebakindlad ning mis teevad tulemuse väga ebakindlaks) ning ravimi maksumus (sh ravi kestus ja viaalijagamise küsimus). Ekspertid juhtisid tähelepanu, et on arvestatav risk ravimi liigkasutamiseks vanematel AML-ga patsientidel, kellel blastide osakaal luuüdis > 30% ja kellel efektiivne ravi puudub.

AML blastide osakaaluga luuüdis > 30% ja ≥65 eluaastat

Ühendkuningriik (NICE 2016)⁹ - asatsitidiini hüvitamist ei soovitata. Ravimiga uuringus saavutatud elulemuskasu võrreldes tavaraviskeemidega oli statistiliselt mitteoluline, kuigi tõdeti, et järgnevad raviread võisid mõjutada seda tulemust. Lisaks leiti, et on ebaselge, mil määral asatsitidiin on efektiivsem kui iga tavaraviskeem (BSC; madalas doosis keemiaravi + BSC; intensiivne keemiaravi + BSC) eraldi võrrelduna. Ravimi kasutamine ei too kaasa olulist muutust

(nn. *step-change*) AML ravis ning ravim ei vastanud elulõpuravis elu pikendavale kriteeriumile. Taotleja baasstsenaariumis oli ravimi kulutõhusus, $ICER_{QALY}$ võrreldes tavaraviskeemidega 20 648 £, kuid ekspertide hinnangul peeti usaldusväärseks kulutõhususe näitajaks 240 000 £, kuigi ka selle tulemusega oli seotud arvestatav ebakindlus.

Šotimaa (SMC)¹⁰: ravimi hüvitamist ei soovitata, sest seda ei ole taotletud.

3.2 Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja (MLH) on haigekassale esitanud Markovi mudelil põhineva analüüsi, milles võrreldakse asatsitidiini kulutõhusust võrreldes tavaraviskeemidega eluea horisondis (10 aastat). Ravimi efektiivsusandmed pärinevad peamiselt uuringust AZA-AML-001 (st. AML patsiendid, kelle blastide lüüdis > 30%). Mudelis on ravimi kulud ja tulud diskonteeritud 3,5% (diskoneerimise määr ei mõjutanud tulemusi oluliselt). Tegu on NICE-le hindamiseks koostatud mudeliga, milles ainsa kohandusena on ravimi hind asendatud Eestis kehtivaga. Analüüsis leiti, et asatsitidiiniga võidetakse võrreldes uuriija poolt valitud raviskeemiga 0,278 eluaastat ja 0,186 QALY-t, $ICER_{QALY}=29\,959\text{ £ (34\,752 €)}^{\dagger}$. Alagrupis, kus asatsitidiini efektiivsust võrreldi patsientidega, kes said ravi madalas doosis tsütarabiiniga (st. enim taotletava sihtgrupiga võrreldav sihtgrupp), võideti asatsitidiiniga 0,273 eluaastat ja 0,175 QALY-t, $ICER_{QALY}=88\,014\text{ £ (102\,096 €)}$. Kui asatsitidiini maksumus oleks 30% soodsam, on kulutõhusus $ICER_{QALY}=47\,038\text{ £ (54\,564 €)}$. Tundlikkuse analüüsis jäi ravimi kulutõhusus alagrupianalüüsis vahemikku 54 721 – 236 524 £ (63 476 - 274 368 €), tulemust mõjutasid enim üldelulemuse määr (uuringus leiti statistiliselt mitteoluline elulemuskasu), asatsitidiini maksumus ja võrdlusravimi administreerimise kulu. On küsitav, kuivõrd võrreldavad Eesti tavapraktikaga on UK andmed ravimite manustamise teenuse kulude ja mahu osas. Siiski on märkimisväärne, et need kulud erinevad uuritavates gruppides üle kolme korra ja seda asatsitidiini kasuks. Võrreldes kulutõhususe analüüsi tulemusi NICE hinnangus⁹ kajastatuga, jääb silma, et kui taotleja hinnangul oli baasstsenaariumis ravimi kulutõhususeks 20 648 £ (võrreldavas suurusjärgus Eestile esitatud tulemusega), pidasid eksperdid usaldusväärseks üle 10x kõrgemat tulemust - 240 000 £. Eeltoodust lähtuvalt on haigekassa hinnangul asatsitidiini kulutõhusus taotletaval sihtgrupil ebasoodne ja ebakindel.

Haigekassale ei ole esitatud kulutõhususe analüüsi, mis käsitleks 20%-30% blastide ja multilineaarse düsplaasiaga AML patsiente. Samas arvestades, et MDS näidustusel asatsitidiini kompenseerimise hindamisel oli põhiuuringuks sama uuring (Fenau et al 2009), mille AML alagrupianalüüsis (Fenau et al 2010) leiti võrreldav statistiliselt oluline elulemuskasu, on tõenäoline, et kulutõhusus antud sihtgrupil on sarnane MDS omaga.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

AML esmasjuhtude esinemissagedus 100 000 inimese kohta aastas on taotleja andmetel üldpopulatsioonis 3,7 ja > 65 eluaastaste vanusegrupis 13,7. Seega oletatav AML esinemissagedus >65-aastaste vanusegrupis on 20-25 esmasjuhtu aastas. Ca. 25% nendest patsientidest on oma hea üldseisundi tõttu otstarbekas rakendada intensiivkeemiaravi ja 10-15% patsientidest on võimalik vaid parim toetav ravi. Seda arvestades on taotleja raviks sobivaid patsiente prognoosinud aastas

[†] Eesti Panga 13.05.2019 päevakursi alusel 1£ = 1,16 €

10-15. Ravi teenusega 305R „Ägeda müeloidse leukeemia kemoterapiakuur“ on viimase 4 aasta jooksul saanud 53-73 patsienti aastas.

Tuginedes uuringutes kasutatud keskmisele kuuride arvule (6-9), tähendaks see 15 patsiendi ravi rahastamisel lisakulu ravikindlustuse eelarvele 283 217 - 424 825 eurot. Kui arvestada, et teenuse 361R laiendamisel väheneks teenuse 305R kasutus (kodeeritakse tsütarabiini kasutamisel), tähendaks see 15 patsiendi korral $15 \cdot 869,85 \cdot 4,5 = 58\,715$ euro suurust kokkuhoidu, ehk lisakulu oleks kokkuvõttes 224 502 - 366 110 eurot. Samas tuleb arvestada, et teenuse 305R maksumus võib ajas muutuda ning sellest lähtuvalt võib muutuda ka lisakulu prognoos.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – väärkasutamine ei ole tõenäoline, liigkasutamine on võimalik, kui ei peeta kinni ravimile seatud kasutamispriirangutest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Tasu maksmise ülevõtmine lõpetatakse patsientide eest, kellel pärast nelja ravitsükli ei ole saavutatud ravivastust. Arvestades kliiniliste uuringute tulemusi ja andmeid kulutõhususe kohta, võiks kaaluda asatsitidiini kättesaadavuse laiendamist vaid patsientidele, kellel on vastavalt WHO klassifikatsioonile 20%-30% blastide ja multilineaarse düsplaasiaga AML. Meditsiinilise eksperdi selgituste kohaselt aga klassifitseeritakse kõik juhud blastide hulgaga $>20\%$ kui AML, seejuures ilma täpsema jaotuseta sõltuvalt blastide hulgast. Seega ei pruugi kirjeldatud ettepanek praktikas rakendatav olla.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgitustega ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Asatsitidiini kasutuse laiendamine	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	madalas doosis tsütarabiin (teenuse 305R raames) ning parim toetav ravi.	
Kulutõhusus	AML, blaste luuüdis $> 30\%$: alagrupis, kus asatsitidiini efektiivsust võrreldi patsientidega, kes said ravi madalas doosis tsütarabiiniga (st. enim taotletava sihtgrupiga võrreldav sihtgrupp), võideti asatsitidiiniga 0,273 eluaastat ja 0,175 QALY-t, $ICER_{QALY} = 102\,096$ €, tundlikkuse analüüsis 63 476 - 274 368 € Kulutõhusus 20%-30% blastidega AML patsientidel on tõenäoliselt võrreldava MDS-ga.	
Omaosalus	n/a	
Vajadus	patsientide arv Eestis: 10-15 teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 6-9 (pt kohta)	
Teenuse piirhind	3,33	
Kohaldamise tingimused	Jah (vt. Punkt 4.4)	

Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Tuginedes uuringutes kasutatud keskmisele kuuride arvule (6-9), tähendaks see 15 patsiendi ravi rahastamisel lisakulu 283 217 - 424 825 eurot. Kui arvestada, et tsütarabiini kasutamisel kodeeritakse teenust 305R, tähendaks see 15 patsiendi korral 58 715 euro suurust kokkuvõtet, ehk lisakulu oleks kokkuvõttes 224 502 - 366 110 eurot.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 361R „Müelodüsplastilise sündroomi ravikuur asatsitidiiniga, 1 mg“ kasutuse laiendamist ägeda müeloidse leukeemia raviks (AML) patsientidele, kellel intensiivne keemiaravi ja vereloome tüvirakkude siirdamine pole vanuse (>65 eluaasta) või kaasuvate haiguste tõttu rakendatav. Asatsitidiini efektiivsust ja ohutust on AML näidustusel hinnatud 2 III faasi uuringus. Esimeses uuringus, kuhu kaasati 20%-30% blastide ja multilineaarse düsplaasiaga AML patsiendid, leiti, et asatsitidiini lisamisel parimale toetavale ravile võrreldes uurija poolt eelnevalt valitud tavaraviskeemiga võidetakse täiendavalt 9,4 elukuud. Teises uuringus, kuhu kaasati patsiendid > 30% blastide osakaal luuüdis statistiliselt olulist elulemuskasu ei leitud. Asatsitidiini kulutõhusus (ICER _{QALY}) võrreldes madalas doosis tsütarabiiniga on 102 096 €, tundlikkuse analüüsis 63 476 - 274 368 € (tulemus on ebasoodne ja ebakindel). Kulutõhusus 20%-30% blastidega AML patsientidel on tõenäoliselt võrreldava MDS-ga. Tuginedes uuringutes kasutatud keskmisele kuuride arvule (6-9), tähendaks 15 patsiendi ravi rahastamine eelarvemõju 283 217 - 424 825 eurot. Kui arvestada, et seeläbi väheneks tsütarabiini kasutamine (teenus 305R), oleks lisakulu kokkuvõttes 224 502 - 366 110 eurot.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ Fenau P et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009 March ; 10(3): 223–232. doi:10.1016/S1470-2045(09)70003-8.

² Fenau P et al. Azacitidine Prolongs Overall Survival Compared With Conventional Care Regimens in Elderly Patients With Low Bone Marrow Blast Count Acute Myeloid Leukemia. *2010 J Clin Oncol* v28, no 4:562-569.

³ Döhner H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *BLOOD*, 26 January 2017 v129, no 4

⁴ NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Acute myeloid leukemia versioon 3.2019 (May 7 2019) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf

⁵ Taotlus nr 983 <https://www.haigekassa.ee/partnerile/raviasutusele/tervishoiuteenuste-loetelu/loetelu-muutmine-2013-2019#tab-2013-2014>

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta218/resources/azacitidine-for-the-treatment-of-myelodysplastic-syndromes-chronic-myelomonocytic-leukaemia-and-acute-myeloid-leukaemia-pdf-82600256379589>

⁷ https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1286/azacitidine_vidaza_resubmission_final_august_2011_for_website.pdf

⁸ http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-07/Azacitidine_VIDAZA_Celgene_PBAC_PSD_5-3_2009-07_FINAL_merged.pdf

⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta399/resources/azacitidine-for-treating-acute-myeloid-leukaemia-with-more-than-30-bone-marrow-blasts-pdf-82602918570949>

¹⁰ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/azacitidine-vidaza-nonsubmission-117516/>