

INAR

A CERTARA COMPANY

Vyxeos® (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej – analiza ekonomiczna

Instytut Arcana Sp. z o.o.
Ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, październik 2019



SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA EKONOMICZNA	8
1.1. METODYKA	8
1.1.1. Cel analizy	8
1.1.2. Regulacje prawne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej	8
1.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	8
1.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej	10
1.1.5. Perspektywa	10
1.1.6. Horyzont czasowy	10
1.1.7. Dyskontowanie	10
1.1.8. Technika analityczna	11
1.2. MODEL DECZYJNY	12
1.2.1. Opis modelu	12
1.2.2. Główne założenia modelu	14
1.2.3. Ścieżka terapeutyczna	16
1.3. DANE WEJŚCIOWE DO MODELU	17
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	17
1.3.2. Dane kliniczne	17
1.3.2.1. Prawdopodobieństwa ścieżek terapeutycznych	20
1.3.2.2. Czas trwania etapów terapii	22
1.3.2.3. Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od zdarzeń	25
1.3.2.4. Grupa pacjentów poniżej 60 roku życia	30
1.3.3. Zdarzenia niepożądane	36
1.3.3.1. Terapie stosowane w przypadku oporności lub nawrotu choroby	37
1.3.3.2. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów	37
1.3.3.2.1. Koszt jednostkowy produktu Vyxeos®	38
1.3.3.2.2. Koszt jednostkowy chemioterapii	39
1.3.3.2.3. Koszty leczenia pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie	41
1.3.3.2.4. Koszty leczenia pacjentów po nawrocie choroby	43
1.3.3.2.5. Koszty podania leków	43
1.3.3.2.6. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem AML	43
1.3.3.2.7. Koszty monitorowania w grupie pacjentów po konsolidacji/przeszczepie z remisją	45
1.3.3.2.8. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	45
1.3.3.2.9. Koszty związane z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych	45
1.3.3.2.10. Koszty leczenia i monitorowania po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych	47
1.3.3.3. Użyteczności	47
1.4. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PRUGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ	48
1.5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	48
1.6. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	49
1.6.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji	49
1.6.2. Analiza podstawowa	50
1.6.3. Deterministyczna analiza wrażliwości	51
1.6.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości	53
1.7. OGRANICZENIA	55
1.8. Dyskusja i wnioski końcowe	55
2. ZAŁĄCZNIKI	59
2.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI	59
2.1.1. Strategia wyszukiwania użyteczności	59
2.1.2. Diagram wyszukiwania użyteczności	60

2.1.3. Opis wyników wyszukiwania użyteczności	61
2.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH	63
2.2.1. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych	63
2.2.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych	64
2.2.3. Opis publikacji zidentyfikowanych w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych	65
2.3. PARAMETRY TESTOWANE W PROBABILISTYCZNEJ ANALIZIE WRAŻLIWOŚCI	67
3. PIŚMIENNICTWO	68
4. SPIS TABEL	71
5. SPIS RYSUNKÓW I DIAGRAMÓW	74
[REDACTED]	75
[REDACTED]	75
[REDACTED]	78
[REDACTED]	79
[REDACTED]	80
[REDACTED]	82
[REDACTED]	84
[REDACTED]	84
[REDACTED]	85
[REDACTED]	86
[REDACTED]	86

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Jazz Pharmaceuticals		
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38	www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	październik 2019 r. marzec/kwiecień 2020 r. – uzupełnienie analizy w związku z pismem Prezesa AOTMiT o niezgodnościach względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.		

AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
AUTORZY – Evidera	<ul style="list-style-type: none"> • Adaptacja modelu globalnego • Wykonanie obliczeń

EKSPERCI KLINICZNI

Miejsce pracy

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Jazz Pharmaceuticals
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Events</i>)
AIC	kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
alloSCT	przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
autoSCT	przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
tAML	Ostra białaczka szpikowa zależna od terapii (ang. <i>Therapy-Related Acute Myeloblastic Leukemia</i>)
AML-MRC	Ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. <i>Acute Myeloblastic Leukemia with Myelodysplasia Related Changes</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Art.	artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych
BIC	bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLAG-M	kladrybina + cytarabina + mitoksantron + G-CSF
CPX-351	Vyxeos®
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DA 60 DA 90	daunorubicyna + cytarabina („3+7”)
DAC	daunorubicyna + cytarabina + kladrybina
DDD	Dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DSA	Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event free survival</i>)
FLAG-IDA	fludarabina + cytarabina + mitoksantron + G-CSF
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HiDAC	Cytarabina w wysokich dawkach
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	dożylnie (łac. <i>intra vene/intravenosus</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik koszty-efektywność ICER (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IDAC ID-AraC	Cytarabina w pośrednich dawkach
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
kg	kilogram
LD-Ara-C	Cytarabina w niskich dawkach
LY	lata życia (ang. <i>life-years</i>)
MEC	mitoksantron + etopozyd + cytarabina
mg	miligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycia całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p.o.	Doustnie (łac. <i>per os</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
PICO	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
pkt	punkt
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life-Years</i>)
r	rok
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RIC allo-HSCT	przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych o zmniejszonej intensywności
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
ust.	Ustęp, jednostka redakcyjna aktów prawnych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Vyxeos® (daunorubicyna + cytarabina) stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (ang. *Therapy-Related Acute Myeloblastic Leukemia*, tAML) oraz z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. *Acute Myeloblastic Leukemia with Myelodysplasia Related Changes*, AML-MRC).

Metodyka i założenia

Populację wnioskowaną stanowią dorośli chorzy na nowo rozpoznaną ostrą białaczkę szpikową zależną od terapii (t-AML) lub ostrą białaczkę szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC). Populacja ta jest tożsama z populacją zarejestrowaną dla produktu leczniczego Vyxeos® [3].

W analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie produktu Vyxeos® ze schematem DA („3+7”), technologią opcjonalną obecnie refundowaną w Polsce, której skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w analizie klinicznej [20]. Z uwagi na wykazane w analizie klinicznej występowanie istotnych statystycznie różnic wyników klinicznych w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzeń pomiędzy rozważaną interwencją a komparatorem, a także w celu uwzględnienia wpływu wydłużenia czasu przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń klinicznych na jakość życia pacjentów, opłacalność stosowania produktu leczniczego Vyxeos® została oszacowana w ramach analizy użyteczności kosztów.

W analizie ekonomicznej wykorzystano wykonany w programie Microsoft Excel® model globalny udostępniony przez Wnioskodawcę. W modelu uwzględniającym najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci, przyjęto technikę *partitioned survival analysis* (modelowanie obszaru pod krzywą). Skuteczność interwencji i komparatora została oszacowana w oparciu o dane pochodzące z analizy post-hoc z randomizowanego badania klinicznego III fazy NCT01696084 [7] (którego wyniki opublikowano między innymi w artykule Lancet 2018 [28]).

W modelu przyjęto dożywni horyzont czasowy, umożliwiając ocenę wszystkich istotnych różnic pomiędzy interwencją ocenianą oraz komparatorem z klinicznego i ekonomicznego punktu widzenia.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia produktem Vyxeos® będzie dostępna w ramach kategorii refundacyjnej chemioterapii, a zatem koszty leczenia poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty substancji czynnej CPX-351 (produkt Vyxeos®), koszty istniejącej praktyki klinicznej (schemat DA), koszty substancji stosowanych w leczeniu pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie i w przypadku nawrotu choroby, koszty hospitalizacji związanej z podaniem substancji czynnych i leczeniem zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania w grupie pacjentów po konsolidacji/przeszczepie z remisją, koszty związane z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych oraz koszty monitorowania i leczenia pacjentów po przeszczepieniu.

Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy

W dożywnim horyzoncie czasowym leczenie CPX-351 nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii lub ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego. Liczba zyskanych lat życia w grupie pacjentów leczonych produktem Vyxeos® [redacted] jest znacząco wyższa w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię DA [redacted]. Liczba zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w grupie pacjentów leczonych produktem Vyxeos® [redacted] jest znacząco wyższa w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię DA [redacted].

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastąpienia obecnego standardu leczenia – chemioterapii DA przez leczenie produktem Vyxeos® [redacted] nie przekracza wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Wnioski końcowe

Wyniki leczenia chorych na t-AML oraz AML-MRC poddanych chemioterapii są znacznie gorsze niż u pacjentów ze spontanicznie rozwijającymi się ostrymi białaczkami szpikowymi. Jedyną obecnie metodą leczenia dającą szansę na przedłużenie życia chorych na t-AML pozostaje przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w porównaniu z obecnym standardem leczenia t-AML i AML-MRC, schematem DA („3+7”), terapia produktem Vyxeos® znacząco wydłuża przeżycie pacjentów oraz podnosi jakość ich życia.

Terapia z udziałem produktu Vyxeos® w warunkach polskich jest interwencją kosztowo-efektywną w porównaniu do obecnej praktyki klinicznej leczenia ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii lub ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Vyxeos® (daunorubicyna + cytarabina) stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (ang. *Therapy-Related Acute Myeloblastic Leukemia*, tAML) oraz z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. *Acute Myeloblastic Leukemia with Myelodysplasia Related Changes*, AML-MRC).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Jazz Pharmaceuticals*.

1.1.2. Regulacje prawne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej

Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c Ustawy o refundacji [46] niniejsza analiza ekonomiczna stanowi załącznik w zakresie uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vyxeos®.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z następującymi aktami prawnymi oraz polskimi wytycznymi przeprowadzenia analiz ekonomicznych wchodzących w skład raportów HTA (ocena technologii medycznych, ang. *health technology assessment*):

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [43] (zwanym dalej *Wymaganiami minimalnymi*);
- Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych [1] (zwanymi dalej *Wytycznymi HTA*).

1.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Dla niniejszej analizy problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), wyniki zdrowotne (ang. *outcomes*). Poniżej opisano szczegóły problemu decyzyjnego dla analizy ekonomicznej.

Populacja (P)

Populację wnioskowaną stanowią dorośli chorzy na nowo rozpoznaną ostrą białaczkę szpikową zależną od terapii (t-AML) lub ostrą białaczkę szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC). Populacja ta jest tożsama z populacją zarejestrowaną dla produktu leczniczego Vyxeos® [3].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi produkt Vyxeos® (CPX-351), dwulekowa liposomalna kombinacja cytarabiny i daunorubicyny, pozwalająca na utrzymanie synergistycznego stosunku obydwu substancji czynnych przez ponad 24 godziny w osoczu po iniekcji dożylniej.

Każda fiolka CPX-351 zawiera 44 mg daunorubicyny i 100 mg cytarabiny; po rekonstytucji roztwór zawiera 2,2 mg/ml daunorubicyny i 5 mg/ml cytarabiny zamknięte w liposomach, w stałych proporcjach, w stosunku molowym 1:5 [3].

Daunorubicyna ma działanie antymitotyczne i cytotoksyczne, które wynika z formowania kompleksów z DNA, hamowania aktywności topoizomeryazy II, hamowania aktywności polimerazy DNA, zaburzenia regulacji ekspresji genów i tworzenia wolnych rodników uszkadzających DNA [3].

Cytarabina należy do leków przeciwnowotworowych o specyficznym działaniu na cykl komórkowy, które wpływają na komórki tylko w fazie S podziału komórkowego. Cytarabina zostaje przekształcona wewnątrzkomórkowo w aktywny metabolit, trifosforan-5'-cytarabiny (Ara-CTP). Mechanizm działania cytarabiny nie został całkowicie poznany, ale wydaje się, że działanie Ara-CTP polega głównie na zahamowaniu syntezy DNA. Cytotoksyczny wpływ cytarabiny może mieć również związek z jej wbudowywaniem się w strukturę DNA i RNA [3]. Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [21].

Zgodnie z aktualnym *Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [36] produkt leczniczy Vyxeos® nie jest obecnie refundowany.

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Vyxeos® w przedmiotowym wskazaniu w ramach kategorii dostępności refundacyjnej chemioterapii.

Komparator (C) (technologia alternatywna)

Wybór technologii alternatywnej został dokonany zgodnie z wynikami badania ankietowego, z udziałem pięciu ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem AML [29]. Zgodnie z opinią ekspertów, obecnie w warunkach polskich w rozpatrywanych populacjach chorych na AML (t-AML, AML-MRC), w grupie pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego, stosowane są następujące schematy leczenia:

- DA („3+7”) - daunorubicyna + cytarabina,
- DAC - daunorubicyna + cytarabina + kladrybina.

Obie technologie wymienione zostały w polskich protokołach leczenia AML: PALG-AML1 [40] oraz PALG-AML2 [41], które definiują ich stosowanie w grupach wiekowych <60 lat oraz ≥ 60 lat.

Opis procesu wyboru komparatorów wraz z ich charakterystyką znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [21].

W analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie produktu Vyxeos® ze schematem DA („3+7”), technologią opcjonalną obecnie refundowaną w Polsce, której skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w analizie klinicznej [20].

Efekty Zdrowotne (O)

W oparciu o wyniki badania klinicznego Lancet 2018 [28] włączonego do analizy efektywności klinicznej [20] w niniejszej analizie, jako punkty istotne klinicznie możliwe do ujęcia w modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS);
- zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs).

Przyjętą w analizie miarą wyników zdrowotnych były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life-Years*) oraz lata życia (ang. *Life Years*, LY). Wynikiem analizy ekonomicznej był inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania

dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania leczenia CPX-351 zamiast leczenia technologią alternatywną (DA) stosowaną w obecnej praktyce klinicznej.

1.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Zgodnie z *Wytycznymi HTA* [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o dostarczony przez Wnioskodawcę model globalny, dostosowany tak, aby odpowiadał polskiej praktyce klinicznej i warunkom ekonomicznym. Dostosowanie arkusza MS Excel przeprowadzili jego twórcy – Evidera, w oparciu o dane wejściowe oraz wskazania dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w przedmiotowym wskazaniu dostarczone przez Instytut Arcana.

Polska praktyka kliniczna została opisana w przeprowadzonej wcześniej analizie problemu decyzyjnego [21], natomiast w analizie klinicznej [20] zaprezentowano dowody naukowe w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa produktu Vyxeos® oraz technologii alternatywnej.

1.1.5. Perspektywa

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [43] oraz *Wytycznymi HTA* [1] niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia produktem Vyxeos® będzie dostępna w ramach kategorii refundacyjnej chemioterapii, a zatem koszty leczenia poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców (pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w ramach chemioterapii) dlatego perspektywa wspólna płatników nie została uwzględniona (co jest zgodne z *Wytycznymi HTA* [1]).

1.1.6. Horyzont czasowy

W modelu ekonomicznym przyjęto dożywni horyzont czasowy. Analiza ekonomiczna umożliwia zatem ocenę wszystkich istotnych różnic pomiędzy interwencją ocenianą oraz komparatorem z klinicznego i ekonomicznego punktu widzenia. Przyjęty horyzont jest zgodny zarówno z *Wymaganiami minimalnymi* [43], jak i z *Wytycznymi HTA* [1].

1.1.7. Dyskontowanie

Biorąc pod uwagę, iż przyjęty horyzont czasowy przekroczył rok, w analizie uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 43]. Zgodnie z *Wytycznymi HTA* w ramach analizy wrażliwości testowano brak dyskontowania (0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych) [1].

1.1.8. Technika analityczna

Wybór techniki analitycznej

W przeprowadzonej analizie klinicznej [20] w procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano badanie kliniczne RCT typu *head to head* (Lancet 2018 [28]) bezpośrednio porównujące leczenie ostrej białaczki szpikowej produktem Vyxeos® oraz schematem DA.

Zgodnie z wynikami badania Lancet 2018 [28] leczenie produktem Vyxeos® istotnie przedłuża przeżycie całkowite pacjentów (OS, pierwszorzędowy punkt końcowy) w porównaniu do DA (wartość hazardu względnego [HR] wynosi 0,69 (95%CI: 0,52; 0,90). Wyniki analizy *exploratory* dla przeżycia całkowitego (OS) przeprowadzonej w podgrupie chorych, u których wykonano przeszczepienie komórek macierzystych, wykazały, iż w grupie pacjentów leczonych CPX-351 przeżycie całkowite było istotnie dłuższe niż w ramieniu kontrolnym (wartość hazardu względnego wynosi 0,46 (95%CI: 0,24; 0,89), p=0,009) [20].

Produkt Vyxeos® w porównaniu do konwencjonalnego leczenia DA 3+7 redukuje także ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń (EFS, definiowane jako niepowodzenie indukcji, wznowa choroby po uzyskaniu remisji choroby lub zgon bez względu na przyczynę). Hazard względy dla porównania CPX-351 vs DA wynosi 0,74 (95% CI: 0,58; 0,96), p=0,021. Ponadto zastosowanie terapii Vyxeos® pozwala na uzyskanie istotnie wyższych wskaźników zarówno remisji ogółem (OR = 1,77 (95% CI: 1,11; 2,81) jak również całkowitej remisji choroby (OR = 1,69 (95% CI: 1,03; 2,78) [20].

Z uwagi na wykazane w analizie efektywności klinicznej występowanie istotnych statystycznie różnic wyników klinicznych w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzeń pomiędzy rozważaną interwencją a komparatorem, a także w celu uwzględnienia wpływu wydłużenia czasu przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń klinicznych na jakość życia pacjentów, opłacalność stosowania produktu leczniczego Vyxeos® została oszacowana w ramach analizy użyteczności kosztów.

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów był inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku leczenia produktem Vyxeos® zamiast schematem DA w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową, w której wyznaczono cenę progową opakowania jednostkowego produktu leczniczego Vyxeos®. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia/dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości proggu opłacalności.

Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (deterministyczną oraz probabilistyczną, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*, PSA), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami zdrowotnymi, użytecznościami oraz metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

Walidacja wewnętrzna modelu

Przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu służy uniknięciu błędów w strukturze modelu oraz błędów w obliczeniach przeprowadzanych przez model.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami w nim przedstawionymi a wartościami widocznymi w modelu, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

Walidacja konwergencji

Przeprowadzenie walidacji konwergencji ma na celu zestawienie wyników modelowania z wynikami innych analiz ekonomicznych oraz dyskusję ewentualnych podobieństw lub różnic w metodach modelowania.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem produktu Vyxeos® w analizowanym wskazaniu (szczegóły patrz rozdział 2.2).

Walidacja zewnętrzna

Wyniki walidacji zewnętrznej modelu odnoszącej się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, zaprezentowano w rozdziale 1.8.

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności leczenia ostrej białaczki szpikowej produktem Vyxeos® wykorzystano wykonany w programie Microsoft Excel® model globalny udostępniony przez Wnioskodawcę (autorzy: Evidera). W modelu uwzględniającym najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci, przyjęto technikę *partitioned survival analysis* (modelowanie obszaru pod krzywą). Skuteczność interwencji i komparatora została oszacowana w oparciu o dane pochodzące z analizy post-hoc z randomizowanego badania klinicznego III fazy NCT01696084 [7] (którego wyniki opublikowano między innymi w artykule Lancet 2018 [28]). Głównymi parametrami opisującymi efektywność terapii były: przeżycie całkowite (pierwszorzędowy punkt końcowy w RCT) oraz przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) i występowanie zdarzeń niepożądanych (AE). Model został zaprojektowany z uwzględnieniem rekomendacji *Good Modelling Practice Guidelines* ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research).

W modelu przyjęto odrębne krzywe przeżycia dla kohort pacjentów zdefiniowanych w zależności od ścieżki terapeutycznej:

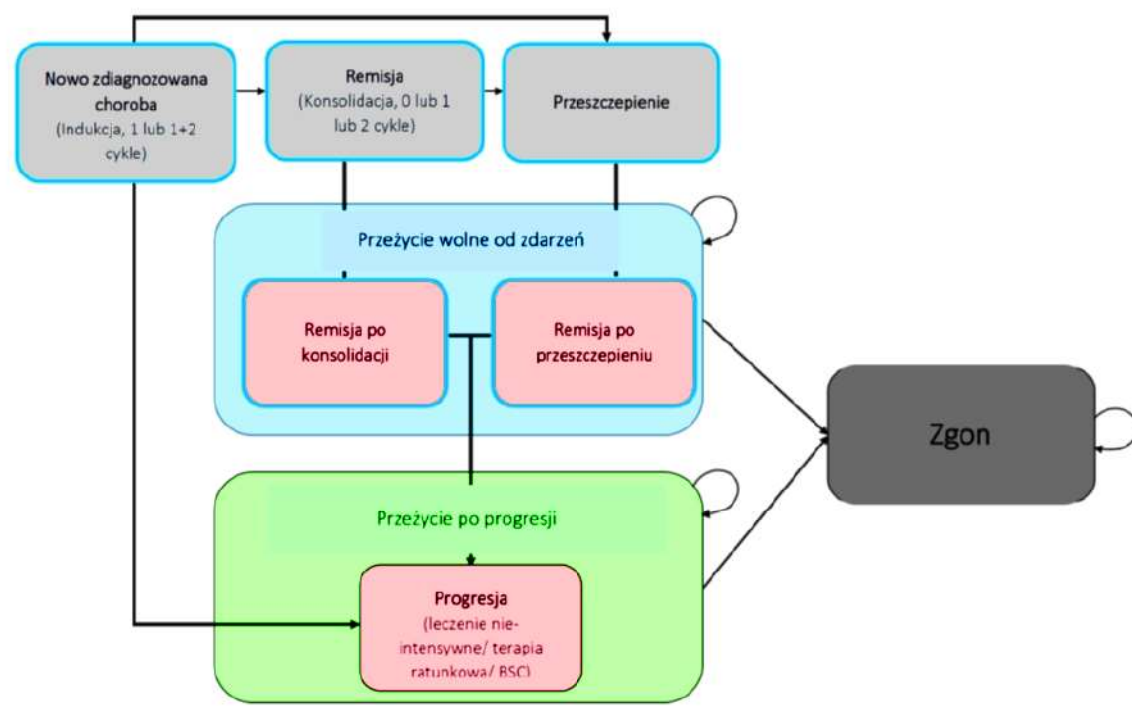
- Indukcja (1 lub 1 i 2) -> odpowiedź na leczenie -> konsolidacja -> transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych,
- Indukcja (1 lub 1 i 2) -> odpowiedź na leczenie -> konsolidacja -> brak transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych,
- Indukcja (1 i 2) -> brak odpowiedzi na leczenie.

W oparciu o dane wejściowe model szacuje ryzyko progresji choroby, otrzymywane leczenie, efekty zdrowotne i koszty całkowite w populacji pacjentów z nowo rozpoznaną AML. Przebieg choroby pacjentów jest śledzony w kolejnych cyklach modelu, w wyróżnionych stanach zdrowotnych. Nowo zdiagnozowani chorzy wchodzą do modelu i otrzymują leczenie indukcyjne (jedną lub dwie indukcje, w zależności od odpowiedzi na leczenie), po którym mogą osiągnąć remisję. Pacjenci z remisją choroby otrzymują konsolidację (od 0 do 2 cykli), następnie mogą zostać poddani przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. W poszczególnych cyklach

modelu możliwe są: utrzymanie remisji, nawrót choroby lub zgon, przy czym w grupie po transplantacji przyjęto, że chorzy pozostają w stanie bez nawrotu choroby, aż do zgonu (biorąc pod uwagę relatywnie niewielką liczbę pacjentów w badaniu klinicznym w tej grupie, wykorzystanie krzywej przeżycia wolnego od zdarzeń [EFS] obniżyłoby wiarygodność wyników modelu).

U pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji po leczeniu indukcyjnym może mieć miejsce progresja choroby (wdrażane jest leczenie terapią nieintensywną lub ratunkową, bądź wyłącznie najlepsze leczenie wspomagające) lub przeprowadzenie transplantacji.

Rysunek 1. Stany zdrowotne modelu



Model rozpoczyna kalkulacje od obliczenia odsetków pacjentów otrzymujących poszczególne możliwe ścieżki leczenia biorąc pod uwagę:

- Liczbę indukcyjnych (jedna lub dwie rundy),
- Liczbę konsolidacji (0, 1 lub 2 rundy),
- Przeszczenie lub brak przeszczepienia.

Dla każdej z tak zdefiniowanych kohort, dla ramion produktu Vyxeos® oraz DA, liczba pacjentów znajdujących się w poszczególnych stanach modelu (przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie po progresji, zgon) w kolejnych cyklach jest obliczana przy użyciu krzywych przeżycia OS i EFS, otrzymanych z danych z poziomu pacjentów z badania klinicznego [7]. Każdemu ze stanów zdrowotnych przyporządkowane zostają także koszty i użyteczności.

Dla pierwszych dwóch lat (104 tygodnie) przyjęto długość cyklu równą 1 tydzień, natomiast dla pozostałego okresu objętego horyzontem czasowym – 8 tygodni. Krótszy czas trwania cyklu w początkowym okresie pozwolił na dokładne oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem indukcyjnym i konsolidacją. Model śledzi przebieg choroby przez 30 lat, co odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu.

W poniższej tabeli podsumowano źródła głównych danych wejściowych w modelu ekonomicznym.

Tabela 1. Dane wejściowe do modelu - źródła

Kategoria danych	Parametr wejściowy	Źródła danych
Charakterystyka początkowa populacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ▪ Typ AML ▪ Masa ciała ▪ Powierzchnia ciała 	Dane z poziomu pacjentów z badania klinicznego III fazy [7] oraz poster Wallington 2013 [48] (powierzchnia ciała) Badanie ankietowe z udziałem pięciu polskich ekspertów klinicznych [29] (odsetek pacjentów <60 roku życia)
	Dane kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ścieżka terapeutyczna (prawdopodobieństwa) ▪ Odpowiedź na leczenie ▪ Czas trwania odpowiedzi na leczenie ▪ Czas do przeszczepienia ▪ EFS ▪ OS
Koszty i zużycie zasobów	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ryzyko względne OS, EFS populacja ≥60 lat vs populacja <60 lat ▪ SMR w populacji po przeszczepieniu 	Zidentyfikowane dane literaturowe [10] Badanie ankietowe z udziałem pięciu polskich ekspertów klinicznych [29]
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Substancje czynne ▪ Koszty hospitalizacji ▪ Koszty monitorowania terapii ▪ Koszty terapii ratunkowej ▪ Koszty terapii nieintensywnej ▪ Koszty BSC 	Dane Wnioskodawcy Obwieszczenie Ministra Zdrowia [36] Taryfikatory NFZ [55, 51] Komunikaty DGL NFZ [26] Protokoły leczenia AML (PALG AML-1 [40], PLAG AML-2 [41]) Badanie ankietowe z udziałem pięciu polskich ekspertów klinicznych [29]
Użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wartości użyteczności 	Badanie Matza 2019 [33]

1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- W ramach analizy podstawowej przyjęto 30-letni horyzont czasowy, który należy uznać za dożywni ze względu na wyjściowy wiek pacjentów, a także na uzyskane przeżycie całkowite;
- W kalkulacjach uwzględniono długość cyklu równą 1 tydzień (7 dni) dla pierwszych dwóch lat (104 tygodnie), następnie długość cyklu wynosi 8 tygodni;
- W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, w ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- Główne dane kliniczne dla obu rozpatrywanych interwencji zaczerpnięto z poziomu pacjentów z randomizowanego badania klinicznego III fazy NCT01696084 [7] (którego wyniki opublikowano między innymi w artykule Lancet 2018 [28]);
- Badanie NCT01696084 [7] nie obejmowało populacji pacjentów poniżej 60 roku życia. W modelu oszacowano względną efektywność leczenia w tej grupie w stosunku do populacji ≥ 60 roku życia na podstawie zidentyfikowanych danych literaturowych [10] oraz w opraciu o wyniki badania ankietowego [29];
- Model wykonuje obliczenia dla podgrup (razem 180 wyróżnionych grup) zdefiniowanych w zależności od:
 - płci pacjentów (kobieta, mężczyzna),

- wieku pacjentów (<60, 60–69, 70–75),
- typu AML (AML zależna od terapii [**t-AML**], AML z pozytywnym wywiadem w kierunku zespołu mielodysplastycznego (*ang. myelodysplastic syndrome, MDS*) z wcześniejszą ekspozycją na leki hypometylujące (*ang. hypomethylating agents, HMA*) [**MDS with prior HMA exposure**], AML z pozytywnym wywiadem w kierunku zespołu mielodysplastycznego bez wcześniejszej ekspozycji na leki hypometylujące [**MDS without prior HMA exposure**], przewlekła białaczka mielomonocytoza (*ang. chronic myelomonocytic leukemia, CMML*), *de novo* AML z własnościami kariotypu charakterystycznymi dla zespołu mielodysplastycznego (MDS) [**AML with karyotype characteristic of MDS**]),
- liczby indukcji (1, 2),
- liczby konsolidacji (0, 1, 2);
- Równania regresji liniowej są wykorzystywane w celu wyznaczenia momentu czasowego, od którego OS i EFS zaczynają być śledzone dla każdej podgrupy rozpatrywanej w modelu, uwzględniając czas spędzony w indukcji i konsolidacji oraz potrzebny dla przeprowadzenia transplantacji;
 - Dla grupy pacjentów z odpowiedzią na leczenie, którzy następnie zostali poddani przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, OS jest śledzone od czasu przeprowadzenia transplantacji;
 - Dla grupy pacjentów z odpowiedzią na leczenie, bez transplantacji, OS i EFS są śledzone od momentu zakończenia ostatniego kursu konsolidacji (1 lub 2), a w przypadku pacjentów którzy nie otrzymali konsolidacji (0) – od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie po zakończeniu indukcji;
 - Dla grupy pacjentów bez odpowiedzi na leczenie (niepowodzenie leczenia indukcyjnego), OS i EFS są śledzone od początku modelu.
- Śmiertelność w populacji ogólnej jest uwzględniana w obliczeniach w przypadku, gdy jest ona wyższa niż śmiertelność oszacowana w oparciu o krzywe przeżycia;
- Wartości użyteczności zaczerpnięto z badania Matza 2019 [33] włączonego do przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności;
- Dawkowanie produktu Vyxeos® w kolejnych etapach terapii AML przyjęto zgodnie z badaniem Lancet 2018 [28] oraz Charakterystyką produktu leczniczego [3];
- Dawkowanie schematu DA w kolejnych etapach terapii AML przyjęto na podstawie wskazań polskich ekspertów klinicznych oraz zgodnie z protokołami leczenia AML: PALG AML-1 [40] i PALG-AML2 [41];
- Pacjenci otrzymują pełne dawki substancji czynnych, zgodnie ze wskazaniami protokołów leczenia. Redukcja dawek nie została uwzględniona.
- W modelu uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty substancji czynnych (produkt Vyxeos®, pozostałe substancje stosowane w chemioterapii w tym po nawrocie choroby oraz u pacjentów opornych na leczenie), koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków i obejmującej leczenie działań niepożądanych, koszty BSC, koszty monitorowania pacjentów po remisji choroby, koszty przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych oraz koszty po przeszczepieniu;
- Biorąc pod uwagę czas hospitalizacji pacjentów (pobyt w szpitalu o charakterze ciągłym połączony z możliwością rozliczenia w ramach grupy JGP S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek) w modelu przyjęto, że koszt podania leków oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych rozliczany jest w ramach grupy JGP S01;

- W modelu dane wejściowe obejmują zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia, występujące u co najmniej 5% pacjentów na jednym z ramion badania NCT01696084 [7] (przedstawiono dane z poziomu pacjenta), przy czym nie zostały one bezpośrednio wykorzystane. Biorąc pod uwagę fakt, że indukcja i konsolidacja w warunkach polskich podawane są w ramach ciągłej hospitalizacji, w analizie przyjęto, że koszty związane z wystąpieniem zdarzeń nieporządkanych rozliczane są w ramach grup JGP dedykowanych tym hospitalizacjom, z kolei spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych zawiera się w danych o jakości życia prezentowanych w zależności od ramienia modelu, i dlatego również nie został dodatkowo uwzględniony.

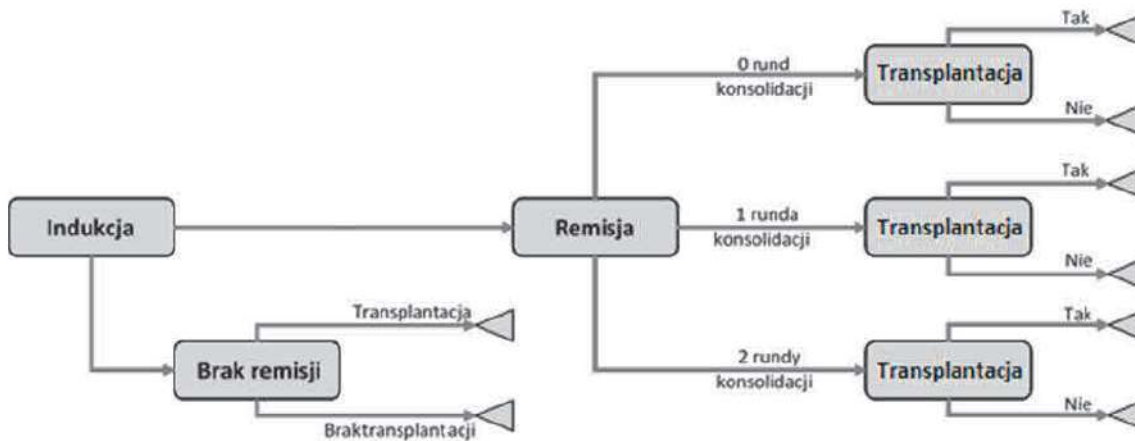
1.2.3. Ścieżka terapeutyczna

Etapy i składowe terapii w warunkach polskich zostały określone przez protokoły leczenia AML: PALG-AML1 [40] oraz PALG-AML2 [41] (dla grup wiekowych <60 lat oraz ≥ 60 lat). Ścieżka terapeutyczna przyjęta w modelu ekonomicznym obejmuje elementy leczenia wskazane w PALG-AML1 oraz PALG-AML2.

Po otrzymaniu leczenia indukcyjnego oceniana jest odpowiedź na leczenie, w przypadku jej braku chory przyjmuje drugą indukcję, po której ocena dokonywana jest ponownie. Jeśli u pacjentów wystąpiła remisja choroby mogą oni otrzymać od 0 do 2 kursów konsolidacji. Chorzy w zależności od wskazań klinicznych oraz dostępności dawców macierzystych komórek krwiotwórczych mogą otrzymać transplantację. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, a także po nawrocie choroby (po uprzedniej remisji), pacjenci otrzymują terapię ratunkową, leczenie nieintensywne bądź najlepsze leczenie wspomagające (w zależności od wskazań klinicznych). Szczegółowy opis przebiegu leczenia w warunkach polskich został przedstawiony w Analizie problemu decyzyjnego [21].

Poniżej znajduje się schemat przepływu pacjentów w modelu, uwzględniający ścieżki terapeutyczne (nie przedstawiono terapii stosowanych po nawrocie choroby oraz w grupie bez odpowiedzi na leczenie).

Rysunek 2. Przepływ pacjentów w modelu



1.3. Dane wejściowe do modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Charakterystykę wyjściową pacjentów w modelu przyjęto w oparciu o charakterystykę wyjściową populacji włączonej do badania klinicznego NCT01696084 [7] (dane z poziomu pacjenta – *clinical study reports*). W celu uwzględnienia populacji poniżej 60 roku życia, odsetek pacjentów należących do tej grupy wiekowej przyjęto zgodnie z wynikami badania ankietowego [29] i wynosi on 49,6%.

Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Parametr	Podgrupa	Odsetek pacjentów
Płeć	Mężczyźni	61,0%
	Kobiety	39,0%
Wiek	<60 r.ż.	49,6%
	60-69 r.ż.	32,2%
	70-75 r.ż.	18,2%
Typ AML	t-AML	20,0%
	<i>MDS with prior HMA exposure</i>	34,0%
	<i>MDS without prior HMA exposure</i>	13,0%
	CMML	7,4%
	<i>de novo AML with karyotype characteristic of MDS</i>	25,6%

1.3.2. Dane kliniczne

Główne dane kliniczne dla obu rozpatrywanych interwencji zaczerpnięto z poziomu pacjentów z randomizowanego badania klinicznego III fazy NCT01696084 [7] (którego wyniki opublikowano między innymi w artykule Lancet 2018 [28]).

Model wykonuje obliczenia dla podgrup zdefiniowanych w zależności od: płci pacjentów (kobieta, mężczyzna), wieku pacjentów (<60, 60–69, 70–75), typu AML (*treatment-related AML*, *MDS with prior HMA exposure*, *MDS without prior HMA exposure*, *CMML*, *de novo AML with karyotype characteristic of MDS*), liczby indukcyj (1, 2), liczby konsolidacji (0, 1, 2) – razem 180 wyróżnionych grup.

W celu wyznaczenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzeń oszacowano parametryczne krzywe przeżycia dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera z randomizowanego badania klinicznego III fazy NCT01696084 [7]. Uwzględniono standardowe parametryczne funkcje przeżycia: wykładniczą, Weibulla, Gomperta, log-normalną, log-logistyczną, uogólnioną Gamma. Spośród otrzymanych krzywych parametrycznych wybrano posiadające najlepsze dopasowanie, biorąc pod uwagę kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*) oraz bayesowskie kryterium informacyjne (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*). Krzywe zostały wygenerowane dla rozpatrywanej populacji ogólnej z badania klinicznego, a także w zależności od otrzymywanego leczenia, grupy wiekowej, typu AML, liczby indukcyj, liczby konsolidacji. Parametry wykorzystane w kalkulacjach krzywych OS i EFS przedstawiono w kolejnych tabelach.

Badanie NCT01696084 [3] nie obejmowało populacji pacjentów poniżej 60 roku życia. W modelu oszacowano względną efektywność leczenia w tej grupie w stosunku do populacji ≥ 60 roku życia na podstawie zidentyfikowanych danych literaturowych [4], a także w oparciu o wyniki badania ankietowego [29].

Dla grup pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby ocena OS i EFS nie jest dokonywana od początku leczenia, lecz po zakończeniu określonego przedziału czasowego. W rezultacie w modelu występuje przesunięcie w czasie, w trakcie którego przyjęto brak śmiertelności chorych. Równanie regresji liniowej zostały wykorzystane w celu wyznaczenia momentu czasowego, od którego OS i EFS zaczynają być śledzone dla każdej podgrupy rozpatrywanej w modelu, uwzględniając czas spędzony w indukcji i konsolidacji oraz potrzebny dla przeprowadzenia transplantacji:

- Dla grupy pacjentów z odpowiedzią na leczenie, którzy następnie zostali poddani przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, OS jest śledzone od czasu przeprowadzenia transplantacji;
- Dla grupy pacjentów z odpowiedzią na leczenie, bez transplantacji, OS i EFS są śledzone od momentu zakończenia ostatniego kursu konsolidacji (1 lub 2), a w przypadku pacjentów którzy nie otrzymali konsolidacji (0) – od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie po zakończeniu indukcji;
- Dla grupy pacjentów bez odpowiedzi na leczenie (niepowodzenie leczenia indukcyjnego), OS i EFS są śledzone od początku modelu.

Dla pacjentów bez odpowiedzi na leczenie nie występuje przesunięcie w czasie i parametryczne krzywe przeżycia dla punktów końcowych występujących w modelu (OS, OS lub SCT, OS lub SCT lub progresja) wyznaczają ryzyka zdarzeń od początku horyzontu czasowego.

W kolejnych tabelach przedstawiono dane kliniczne uwzględnione w modelu wraz z opisem metodologii ich wyznaczenia oraz parametry modelu wykorzystane w przeprowadzonych obliczeniach.

Tabela 3. Zestawienie parametrów modelu dla danych klinicznych

Dane kliniczne	Rodzaj analizy statystycznej	Wykorzystane parametry modelu
Ścieżka kliniczna		
Odsetek pacjentów, którzy otrzymają drugą indukcję	Regresja logistyczna	AGECAT AMLTYPE
Odsetek pacjentów, którzy osiągną remisję choroby po leczeniu indukcyjnym	Regresja logistyczna, dostosowana do liczby indukcji	AGECAT AMLTYPE NUMIND_G TRT01P
Odsetek pacjentów, którzy otrzymają konsolidację (brak, 1 lub 2)	Wielomianowa regresja logistyczna dostosowana do liczby indukcji	AGECAT AMLTYPE_MDS_w_wo_HMA NUMIND_G
Odsetek pacjentów którzy otrzymają przeszczepienie (po remisji choroby)	Regresja logistyczna, dostosowana do liczby indukcji i konsolidacji	AGECAT AMLTYPE_MDS_w_wo_HMA NUMIND_G
Odpowiedź na leczenie / czas trwania etapów terapii		
Średni czas pomiędzy randomizacją pacjentów a osiągnięciem remisji po indukcji	Miara rozkładu otrzymana w wyniku dopasowania modelu regresji liniowej dla czasu, który upłynął pomiędzy randomizacją pacjentów, a osiągnięciem remisji po indukcji; dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukcji.	AGECAT AMLTYPE NUMIND TRT
Średni czas pomiędzy osiągnięciem remisji po indukcji a zakończeniem konsolidacji	Miara rozkładu otrzymana w wyniku dopasowania modelu regresji liniowej dla czasu, który upłynął pomiędzy osiągnięciem remisji po indukcji a zakończeniem konsolidacji; dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukcji i konsolidacji.	AGECAT AMLTYPE NUMCONSOL

Dane kliniczne	Rodzaj analizy statystycznej	Wykorzystane parametry modelu
Średni czas pomiędzy zakończeniem konsolidacji a otrzymaniem przeszczepienia	Miara rozkładu otrzymana w wyniku dopasowania modelu regresji liniowej dla czasu, który upłynął pomiędzy zakończeniem konsolidacji a otrzymaniem przeszczepienia; dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukacji i konsolidacji. Dla pacjentów, którzy nie otrzymali konsolidacji, zamiast daty zakończenia konsolidacji przyjęty został czas wystąpienia odpowiedzi na leczenie po indukacji.	AGECAT AMLTYPE_MDS_w_wo_HMA NUMCONSOL
Średni czas do otrzymania przeszczepienia lub zgonu w grupie pacjentów bez odpowiedzi na leczenie	Parametryczne krzywe przeżycia dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukacji. Zmienną objaśnianą jest "czas do przeszczepienia lub zgonu", okres obserwacji rozpoczyna się od daty randomizacji, cenzorowanie wyznacza "Date of Last Follow-up Contact."	AGECAT AMLTYPE
Średni czas do progresji lub przeszczepienia lub zgonu w grupie pacjentów bez odpowiedzi na leczenie	Parametryczne krzywe przeżycia dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukacji. Wynikiem analizy jest "czas do progresji lub przeszczepienia lub zgonu", okres obserwacji rozpoczyna się od daty randomizacji, cenzorowanie wyznacza "Date of Last Follow-up Contact."	NUMIND_G AGECAT AMLTYPE
Przeżycie całkowite		
OS w grupie pacjentów z remisją, którzy nie otrzymali przeszczepienia	Parametryczne krzywe przeżycia dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukacji i konsolidacji. Wynikiem analizy jest "czas do zgonu", okres obserwacji rozpoczyna się od zakończenia ostatniej konsolidacji (lub indukacji w przypadku pacjentów bez konsolidacji), cenzorowanie wyznacza "Date of Last Follow-up Contact."	NUMCONSOL AGECAT AMLTYPE
OS w grupie pacjentów z remisją, którzy otrzymali przeszczepienie	Parametryczne krzywe przeżycia dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukacji i konsolidacji. Wynikiem analizy jest "czas do zgonu", okres obserwacji rozpoczyna się od momentu transplantacji cenzorowanie wyznacza "Date of Last Follow-up Contact."	AGECAT AMLTYPE_MDS_w_wo_HMA NUMCONSOL_1_2 NUMIND
OS w grupie pacjentów bez remisji (brak odpowiedzi na leczenie)	Parametryczne krzywe przeżycia dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukacji. Wynikiem analizy jest "czas do zgonu", okres obserwacji rozpoczyna się od daty randomizacji, cenzorowanie wyznacza "Date of Last Follow-up Contact."	NUMIND_G AGECAT AMLTYPE
Przeżycie wolne od zdarzeń		
EFS w grupie pacjentów z remisją, którzy nie otrzymali przeszczepienia	Parametryczne krzywe przeżycia dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukacji i konsolidacji. Wynikiem analizy jest "czas do nawrotu lub zgonu" okres obserwacji rozpoczyna się od zakończenia ostatniej konsolidacji (lub indukacji w przypadku pacjentów bez konsolidacji), cenzorowanie wyznacza "Date of Last Follow-up Contact."	AGECAT AMLTYPE NUMCONSOL

Tabela 4. Opis parametrów wykorzystanych w modelu do kalkulacji danych klinicznych

Parametr	Opis zmiennej
AGECAT	Grupa wiekowa
AMLTYPE	Typ AML
AMLTYPE_MDS_w_wo_HMA	Typ MDS-AML z lub bez wcześniejszego stosowania leków hipometylujących vs inne typy AML
NUMIND NUMIND_G	Liczba indukacji
NUMCONSOL	Liczba konsolidacji
NUMCONSOL_1_2	Jedna lub dwie konsolidacje: tak; nie
TRT01P	Leczenie produktem Vyxeos®
TRT	Efekty zdrowotne związane z leczeniem produktem Vyxeos®

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wartości parametrów wykorzystanych w modelu do kalkulacji danych klinicznych oraz oszacowane w oparciu o nie wejściowe dane kliniczne do modelu.

1.3.2.1. Prawdopodobieństwa ścieżek terapeutycznych

W poniższych tabelach zaprezentowano wartości parametrów wykorzystanych w modelu do wyznaczenia prawdopodobieństw wejścia na poszczególne ścieżki kliniczne.

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		

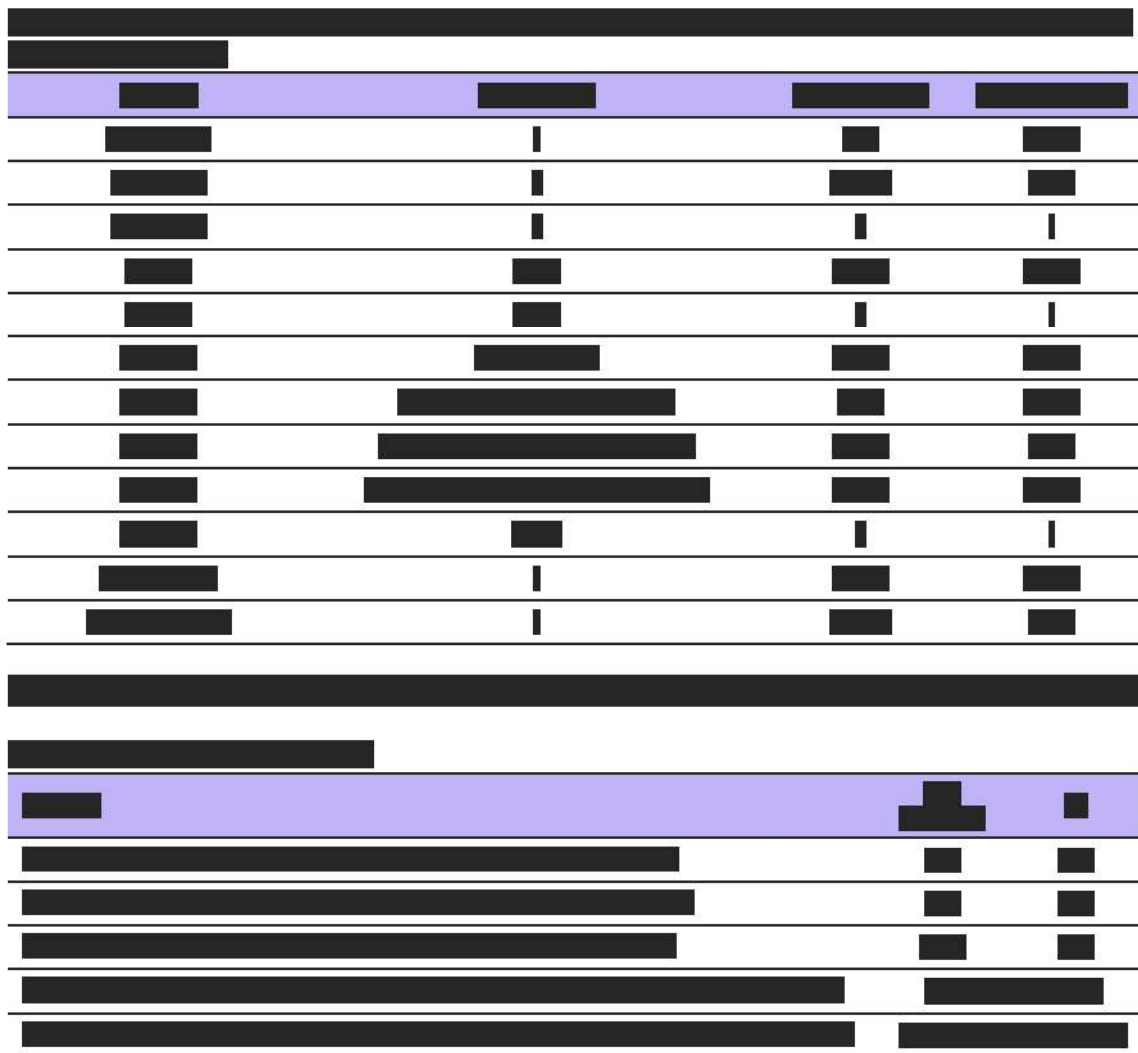
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]			
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

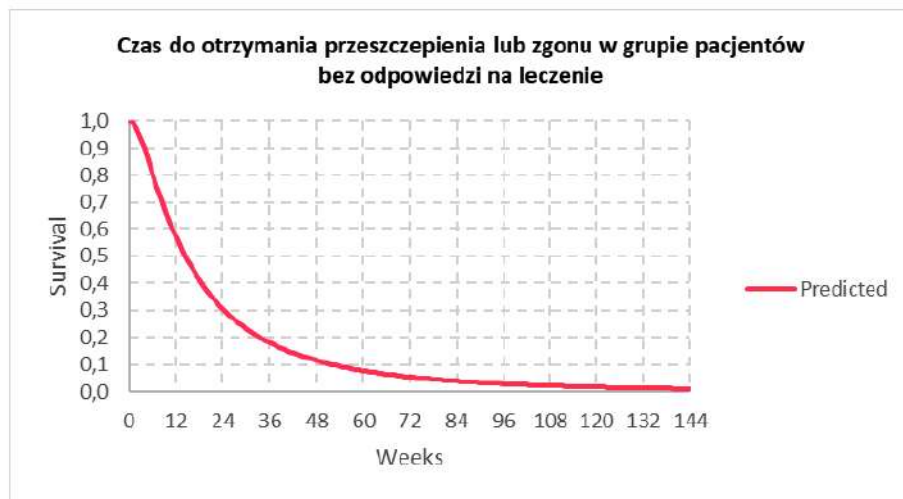
T				
T				
T				

1.3.2.2. Czas trwania etapów terapii

W poniższych tabelach zaprezentowano wartości parametrów wykorzystanych w modelu do wyznaczenia czasu trwania poszczególnych etapów terapii.



Rysunek 3. Krzywa przeżycia czas do otrzymania przeszczepienia lub zgonu w grupie pacjentów bez odpowiedzi na leczenie

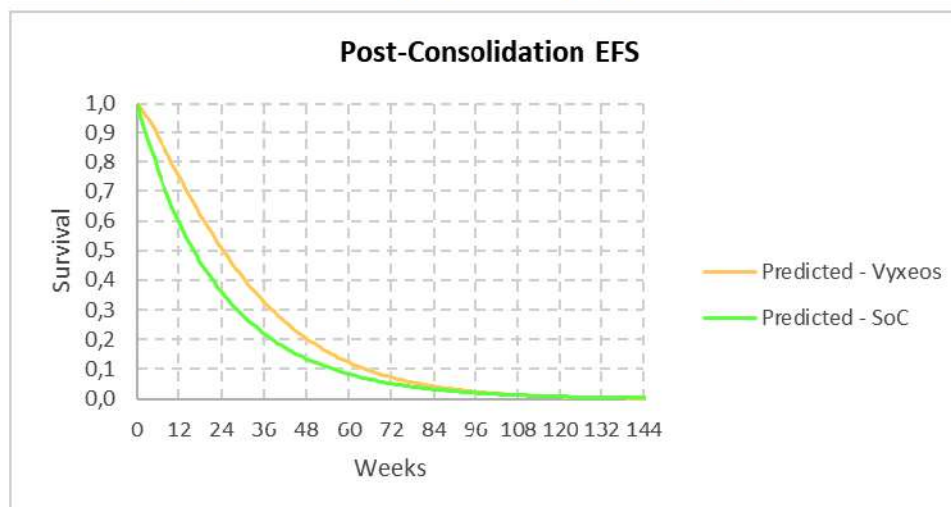


Rodzaje parametrycznych krzywych przeżycia OS i EFS przyjętych w modelu przedstawiono w kolejnej tabeli.

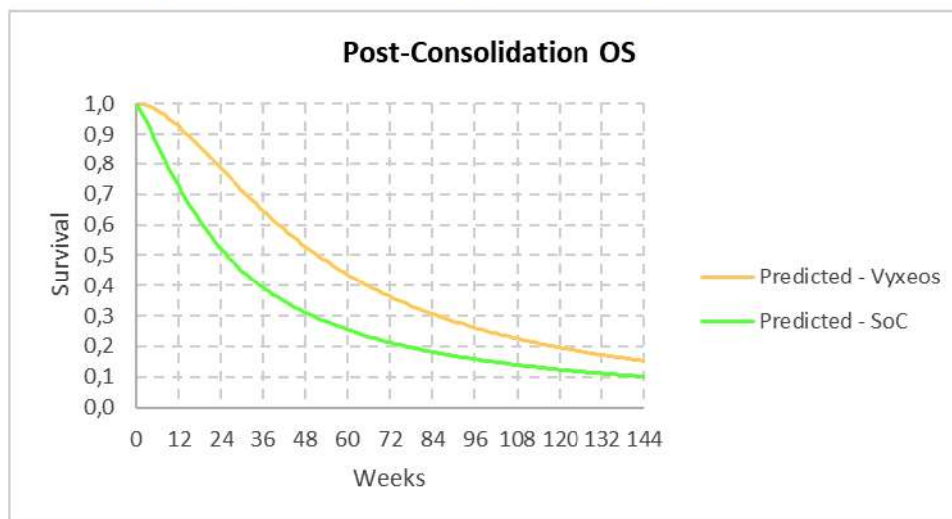
Tabela 23. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte w modelu: OS i EFS

Punkt końcowy	Grupa pacjentów	Ramię modelu	Typ parametrycznej krzywej przeżycia
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	Pacjenci z remisją, którzy nie otrzymali przeszczepienia	Vyxeos®	Weibulla
		DA	Weibulla
Przeżycie całkowite (OS)	Pacjenci z remisją, którzy nie otrzymali przeszczepienia	Vyxeos®	Log-logistyczna
		DA	Log-logistyczna
	Pacjenci w z remisją, którzy otrzymali przeszczepienie	Vyxeos®	Gompertza
		DA	Gompertza
	Pacjenci bez remisji (brak odpowiedzi na leczenie)	Oba ramiona	Log-normalna

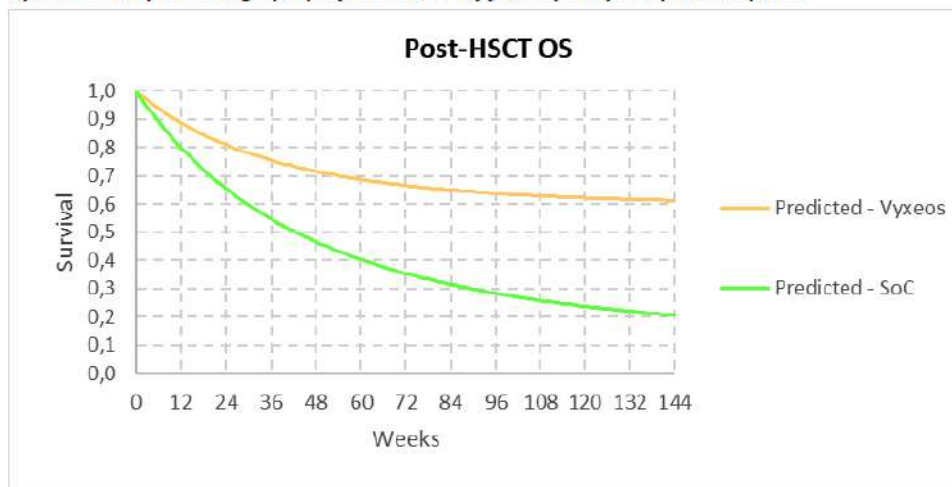
Rysunek 5. Krzywa EFS w grupie pacjentów z remisją, którzy nie otrzymali przeszczepienia



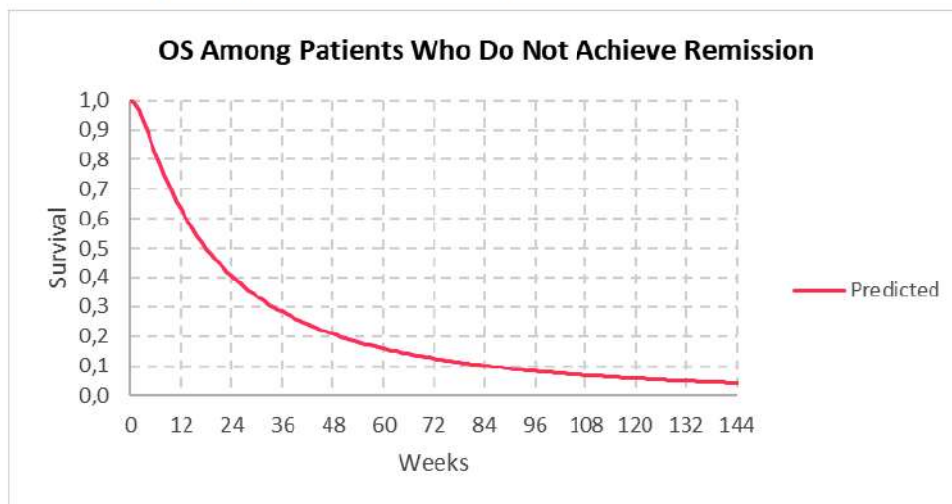
Rysunek 6. Krzywa OS w grupie pacjentów z remisją, którzy nie otrzymali przeszczepienia



Rysunek 7. Krzywa OS w grupie pacjentów z remisją, którzy otrzymali przeszczepienie



Rysunek 8. Krzywa OS w grupie pacjentów bez remisji (brak odpowiedzi na leczenie)



1.3.2.4. Grupa pacjentów poniżej 60 roku życia

Badanie NCT01696084 [7] nie obejmowało populacji pacjentów poniżej 60 roku życia. W modelu oszacowano względną efektywność leczenia w tej grupie w stosunku do populacji ≥ 60 roku życia na podstawie zidentyfikowanych danych literaturowych.

Twórcy modelu korporacyjnego (Evidera) przeprowadzili systematyczny przegląd literatury medycznej, w celu oszacowania relatywnego efektu populacja <60 roku życia vs populacja ≥ 60 roku życia dla głównych parametrów klinicznych modelu:

- Przeżycie całkowite
- Przeżycie wolne od zdarzeń
- Odsetki odpowiedzi na leczenie
- Odsetki pacjentów z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych
- Czas do transplantacji
- Liczba indukcyj i konsolidacji
- SMR po transplantacji

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach medycznych Embase oraz Medline (przez PubMed), dla publikacji w języku angielskim. Przyjęto następujące kryteria włączenia i wyłączenia:

Tabela 24. Kryteria włączenia i wyłączenia przyjęte w przeglądzie systematycznym publikacji porównujących skuteczność leczenia AML w różnych grupach wiekowych

Kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci z wcześniej nie leczoną AML lub leczeni w I linii, ze szczególnym uwzględnieniem chorych z grupy wysokiego ryzyka	Brak AML Wcześniej leczona AML Badania wyłącznie z populacją ≥ 60 roku życia lub wyłącznie z populacją <60 roku życia
Interwencja i komparator	Chemioterapia lub immunoterapia, w monoterapii lub jako leczenie kombinowane	Interwencje inne niż chemioterapia lub immunoterapia
Wyniki zdrowotne	Odpowiedź na leczenie, OS, EFS, PFS, odsetek pacjentów z transplantacją, liczba otrzymanych indukcyj i konsolidacji	Badania nie opisujące włączonych do przeglądu punktów końcowych, przy analizie pełnych tekstów badania nie opisujące punktów końcowych w zależności od grupy wiekowej

Kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań	RCT (fazy II lub III) Badania nierandomizowane lub bez grupy kontrolnej, badania jednoramienne	Badania obserwacyjne Case studies/series, opinie ekspertów klinicznych, edytoriale, listy, protokoły badań klinicznych Badania na zwierzętach, in vivo, in vitro, laboratoryjne, farmakodynamiczne, farmakokinetyczne, na zdrowych ochotnikach
Język publikacji	Angielski	Pozostałe języki
Kraj	Bez ograniczeń	-
Data publikacji	Bez ograniczeń	-
Rodzaj publikacji	Bez ograniczeń	-

Strategie wyszukiwania zostały zaprezentowane w tabelach poniżej.

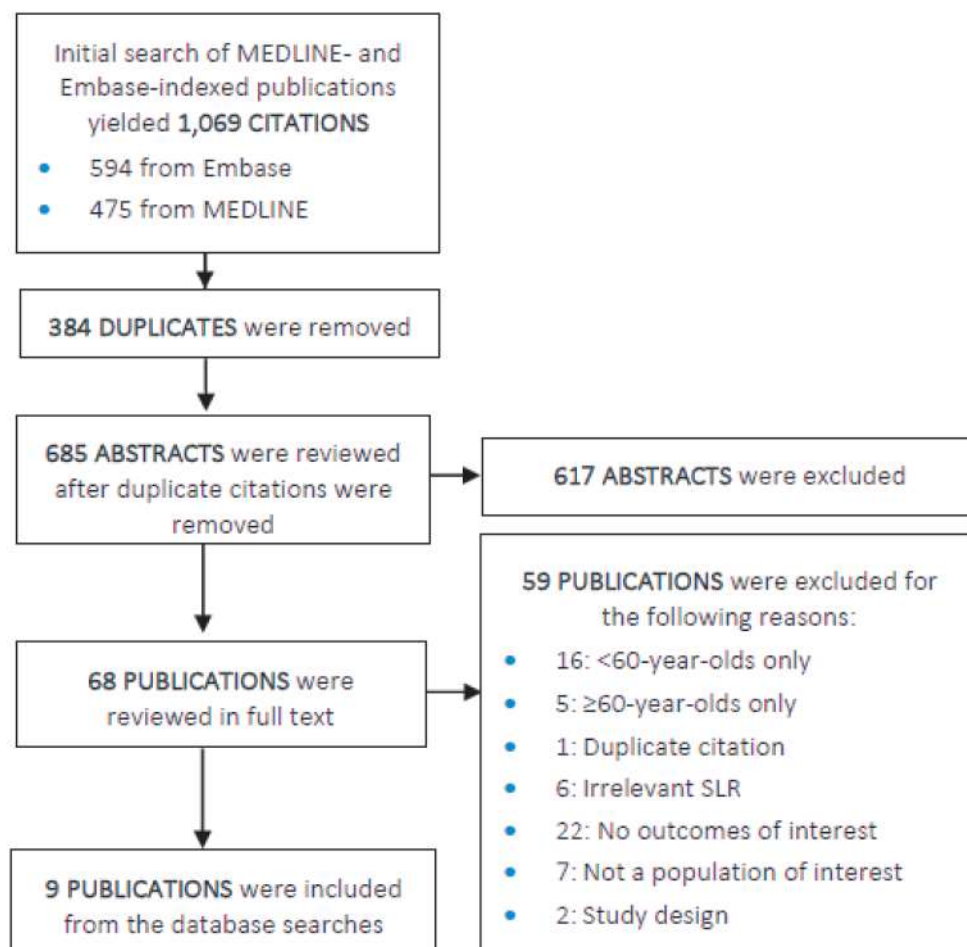
Tabela 25. Strategia wyszukiwania publikacji porównujących skuteczność leczenia AML w różnych grupach wiekowych (Embase)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	('acute myeloid leukemia':ti,ab OR 'acute myeloid leukaemia':ti,ab) AND ('therapy related':ti,ab OR 'therapy-related':ti,ab OR 'treatment related':ti,ab OR 'treatment-related':ti,ab OR 'myelodysplasia related':ti,ab OR 'myelodysplasia-related':ti,ab)	2 537
#2	t-aml':ti,ab OR 'aml mds':ti,ab	1 805
#3	survival:ti,ab AND (overall:ti,ab OR 'progression free':ti,ab OR 'progression-free':ti,ab)	327 012
#4	transplantation:ti,ab OR 'transplant rate':ti,ab OR response:ti,ab	2 693 068
#5	#1 OR #2	3 892
#6	#3 OR #4	2 908 660
#7	#5 AND #6	2 350
#8	#7 AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [abstracts]/lim	2 037
#9	#8 AND ('article'/it OR 'article in press'/it)	594

Tabela 26. Strategia wyszukiwania publikacji porównujących skuteczność leczenia AML w różnych grupach wiekowych (Medline)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	("acute myeloid leukemia"[TIAB] OR "acute myeloid leukaemia"[TIAB]) AND ("therapy related"[TIAB] OR "therapy-related"[TIAB] OR "treatment related"[TIAB] OR "treatment-related"[TIAB] OR "myelodysplasia related"[TIAB] OR "myelodysplasia-related"[TIAB])	1 271
#2	"t-aml"[TIAB] OR "aml mds"[TIAB]	549
#3	[TIAB] AND (overall[TIAB] OR "progression free"[TIAB] OR "progression-free"[TIAB])	35 524
#4	transplantation[TIAB] OR "transplant rate"[TIAB] OR response[TIAB]	2 115 211
#5	#1 OR #2	1 572
#6	#3 OR #4	2 132 294
#7	#5 AND #6	575
#8	#5 AND #6 Filters: Humans	506
#9	#5 AND #6 Filters: Abstract; Humans	500
#10	#5 AND #6 Filters: Abstract; Humans; English	475

Wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane w formie diagramu PRISMA:



Łącznie do przeglądu włączono 9 publikacji, z czego 5 zawierało wyniki porównujące odpowiedź na leczenie w obu analizowanych grupach wiekowych, 7 dane dla OS, 4 dla EFS (lub *disease free survival* bądź *progression free survival*), natomiast nie zidentyfikowano badań raportujących różnice w liczbie otrzymanych indukcyj lub konsolidacji oraz dla efektów zdrowotnych związanych z transplantacją.

Pośród włączonych publikacji zaobserwowano heterogeniczność w zakresie rozpatrywanych populacji (do dwóch badań włączono wyłącznie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka bądź z niekorzystnym rokowaniem [12, 45], w pozostałych siedmiu nie zawężono populacji do grupy ryzyka; badania również różniły się pod kątem definicji włączonego typu AML i prezentacji wyników zdrowotnych (pięć badań porównywało młodszą i starszą kohortę pacjentów, lecz tylko w jednym z nich granicą był wiek 60 lat [37] [inne przyjmowały 40 lub 65 lat]; pozostałe cztery badania porównywały więcej niż dwie grupy wiekowe określone przedziałami 5. bądź 10. letnimi bądź nie zawierały definicji porównywanych kategorii wiekowych).

Pomimo heterogeniczności prób klinicznych, raportowane w zależności od wieku pacjentów wyniki były spójne, na korzyść młodszej grupy wiekowej (różnice zarówno istotne statystycznie jak i tylko numerycznie). W 4 z 5 publikacji porównujących odpowiedź na leczenie zaobserwowano istotne statystycznie wyższe odsetki takich odpowiedzi w młodszej grupie w porównaniu z grupą starszą [9, 10, 13, 37] (piąte badanie nie wykazało takich różnic, ale nie podało także jakich grup wiekowych dotyczy porównanie [45]). Z 7 publikacji prezentujących OS, 2 raportowały istotne statystycznie różnice na korzyść młodszej grupy [8, 9], 5 różnice numeryczne na korzyść młodszej grupy lub malejącego wieku [45, 9, 37, 12, 39]. Dla EFS 1 badanie wykazało istnienie statystycznie

istotnych różnic na korzyść młodszej kohorty pacjentów [8], w pozostałych 3 zaobserwowano różnice numeryczne na korzyść młodszej grupy lub malejącego wieku [47, 12, 39].

Należy podkreślić, że mimo faktu, iż odpowiedź na leczenie, OS czy EFS są prezentowane oddzielnie w badaniach klinicznych, prawdopodobnie wszystkie są zmiennymi współzależnymi, na przykład, pacjenci z odpowiedzią na leczenie będą mieć również dłuższe przeżycie całkowite i / lub przeżycie wolne od zdarzeń.

Zestawienie danych porównujących skuteczność leczenia AML w różnych grupach wiekowych zostało zaprezentowane w tabeli.

Tabela 27. Skuteczność leczenia AML w różnych grupach wiekowych – dane źródłowe

Publikacja	Populacja włączona	Wyniki zdrowotne		
		Odpowiedź na leczenie OR (95% CI), wartość p	OS HR (95% CI), wartość p	EFS/PFS/DFS HR (95% CI), wartość p
Thepot 2014 [45]	Wcześniej nie leczeni pacjenci z AML nie kwalifikujący się do chemioterapii intensywnej (wysokie ryzyko)	Analiza jednoczynnikowa (wpływ wieku na najlepszą odpowiedź na leczenie): 0.99 (0.96–1.03), 0.73*	Analiza jednoczynnikowa (wpływ wieku na OS): 1.002 (0.98–1.02), 0.84*	-
Cornelissen 2007 [8]	Nowo zdiagnozowana AML, pacjenci z remisją choroby po leczeniu indukcyjnym i konsolidacji	-	Analiza wielowymiarowa (≥40 vs. < 40 lat): 1.39 (1.16–1.67), <0.001	Analiza wielowymiarowa (≥40 vs. < 40 lat): DFS: 1.23 (1.03–1.45), 0.02
van Besien 2005 [47]	AML pacjenci z pierwszą lub drugą kompletną remisją choroby lub zespoły mielodysplastyczne	-	RR (wiek co dekadę) 1.03 (brak CI), 0.07	RR (wiek co dekadę) PFS: 1.02 (brak CI), 0.18
Dillman 1991 [9]	AML	<i>p-value</i> (<40 vs. ≥40 lat), CR: <0.0001	<i>p-value</i> (<40 vs. ≥40 lat): <0.0001	-
Dumas 2017 [10]	Dorośli pacjenci w wieku 60 lat lub powyżej z AML wtórną lub zależną od terapii, którzy otrzymali intensywną chemioterapię lub azacytydynę	Skorygowany OR dla każdego wzrostu o 5 lat <i>complete response</i> : 0.67 (0.50–0.90), 0.008	-	-
Ornstein 2014 [37]	Nowo zdiagnozowana AML zależna od terapii leczona chemioterapią z udziałem cytarabiny	<i>p-value</i> dla analizy jednoczynnikowej wpływu wieku podczas diagnozy choroby na <i>complete response</i> : 0.009 <i>Complete response p-value</i> (<60 vs. ≥60 lat): 0.002	Wiek podczas diagnozy choroby (≥60 vs. <60 lat): 1.03 (1.00–1.07), 0.07 <i>p-value</i> mediana przeżycia: 0.04	-
Ferrero 2014 [12]	Pacjenci ze złym rokowaniem z AML MDS z całkowitą odpowiedzią na leczenie po leczeniu indukcyjnym, nie kwalifikujący się do przeszczepienia	-	Wiek podczas diagnozy choroby (>65 vs. ≤65 lat): 1.25 (0.76–2.04), 0.378	Wiek podczas diagnozy choroby (>65 vs. ≤65 lat): DFS: 1.16 (0.72–1.87), 0.547
Park 2013 [39]	Dorośli z AML zależną od terapii leczenia indukcyjnie z udziałem cytarabiny i daunorubicyny	-	1.019 (0.984–1.055), 0.288*	DFS: 1.085 (0.939–1.255), 0.2869*

Publikacja	Populacja włączona	Wyniki zdrowotne		
		Odpowiedź na leczenie OR (95% CI), wartość p	OS HR (95% CI), wartość p	EFS/PFS/DFS HR (95% CI), wartość p
Fopp 1997 [13]	Dorośli pacjenci <66 lat z wcześniej nie leczoną <i>de novo</i> AML	Complete response <i>p-value</i> (≥40 vs. <40 lat): 0.005	-	-

* brak zdefiniowanych grup wiekowych (obejmuje badania, w których szacowano wpływ wieku na efekty zdrowotne)

Następujące parametry modelu są dostępne w celu uwzględnienia efektów zdrowotnych dla populacji poniżej 60 lat:

- Odsetek pacjentów <60 lat,
- Średni wiek w grupie pacjentów <60 lat,
- Wpływ wieku <60 lat na efekty zdrowotne (wyrażony parametrami hazardu względnego [HR] lub ilorazu szans [OR]):
 - Odsetek pacjentów z remisją po leczeniu indukcyjnym (OR),
 - Odsetek pacjentów z SCT w grupie chorych z remisją po leczeniu indukcyjnym (OR),
 - Przeżycie całkowite w grupie pacjentów po SCT (HR),
 - Przeżycie całkowite w grupie pacjentów po konsolidacji (HR),
 - Przeżycie całkowite w grupie pacjentów bez remisji choroby (HR),
- Zależny od wieku standaryzowany współczynnik umieralności (SMR) w grupie pacjentów po transplantacji.

Odsetek pacjentów w wieku <60 lat przyjęto na podstawie wskazań polskich ekspertów klinicznych (badanie ankietowe [29]) i wynosi on 49,6%. Ponieważ brak jest informacji o średnim wieku pacjentów w rozpatrywanej populacji, założono wartość z modelu globalnego, tj. 56,5 lat.

W modelu założono wpływ wieku <60 lat na wskaźnik odpowiedzi na leczenie i jednocześnie brak bezpośredniego takiego wpływu na przeżycie, mając na uwadze ograniczoną jakość zidentyfikowanych danych, a także aby uniknąć potencjalnego podwójnego liczenia efektów zdrowotnych. Walidacja modelu dowiodła bowiem, że polepszenie odpowiedzi na leczenie prowadzi do polepszenia zwiększenia przeżycia całkowitego zgodnie z wynikami uzyskanymi w przeglądzie literatury i dodatkowo ma także pośredni wpływ na zwiększenie odsetka pacjentów, którzy otrzymują przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Uwzględniona relatywna zmiana efektów zdrowotnych w grupie <60 lat została oszacowana w stosunku do grupy pomiędzy 60 a 69 rokiem życia (z badania klinicznego [7]). Przyjęcie całej populacji ≥60 lat jako grupy referencyjnej osłabiłoby efekty włączenia młodszych pacjentów do modelu.

Zgodnie z wynikami badania Dumas 2017 [10] wiek pacjentów jest istotnie związany z odpowiedzią na leczenie, przy czym prawdopodobieństwo odpowiedzi spada wraz z wiekiem chorych. Oszacowana wartość skorygowanego współczynnika OR w publikacji wynosi 0,67 (95% CI 0,5 – 0,9, *p-value*=0,008) dla każdego wzrostu wieku o 5 lat. Ponieważ w modelu, zgodnie z przyjętym średnim wiekiem w grupie <60 lat, wynoszącym 56,5, średnia różnica w stosunku do grupy referencyjnej jest równa 8 lat, parametr OR dla odsetka pacjentów z remisją po leczeniu indukcyjnym obliczono w następujący sposób: $1/(0,67)^{(8/5)} = 1,9$.

Jak wspomniano wcześniej, mając na uwadze ograniczoną jakość zidentyfikowanych danych, założono brak bezpośredniego wpływu wieku na przeżycie całkowite, dlatego wartości wszystkich parametrów HR (<60 lat vs ≥60 lat) odnoszących się do OS są równe 1,0.

W modelu istnieje możliwość dostosowania wartości standaryzowanego współczynnika umieralności w grupie pacjentów po transplantacji, dla wyróżnionych grup wiekowych (<60, 60–69, 70–75 lat). Dla wszystkich

Tabela 29. Parametry modelu dla grupy wiekowej <60 lat

Zmienna	Parametr / jednostka	Wartość
Odszetek pacjentów <60 lat	%	49,6%
Średni wiek w grupie pacjentów <60 lat	-	56,5
Odszetek pacjentów z remisją po leczeniu indukcyjnym	OR	1,9
Odszetek pacjentów z SCT w grupie chorych z remisją po leczeniu indukcyjnym	OR	■
Przeżycie całkowite w grupie pacjentów po SCT	HR	1,0
Przeżycie całkowite w grupie pacjentów po konsolidacji	HR	1,0
Przeżycie całkowite w grupie pacjentów bez remisji choroby	HR	1,0
Zależny od wieku standaryzowany współczynnik umieralności w grupie pacjentów po transplantacji	SMR	1,0

1.3.3. Zdarzenia niepożądane

W modelu zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane leków (ang. *adverse events*, AE), 3. lub 4. stopnia, występujące u co najmniej u 5% pacjentów na jednym z ramion badania NCT01696084 [7]. Wykorzystano dane z poziomu pacjenta. Częstotliwość zdarzeń niepożądanych nie została dostosowana do czasu leczenia, biorąc pod uwagę ograniczenia w dostępności wykorzystanych danych. Jeśli dane z poziomu pacjenta nie wskazywały na czas trwania poszczególnych AE, przyjęto, że mają one miejsce w pierwszym roku terapii. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu zaprezentowano w tabeli poniżej.

Rysunek 9. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia – dane źródłowe

Zdarzenie niepożądane	Vyxeos	DA
Zakażenie bakteryjne	9,8%	2,0%
Biegunka	1,3%	5,3%
Spadek frakcji wyrzutowej serca	5,2%	5,3%
Zmęczenie	7,2%	6,0%
Gorączka neutropeniczna	68,0%	70,9%
Nadciśnienie	10,5%	5,3%
Niedociśnienie	5,9%	0,7%
Niedotlenienie	13,1%	15,2%
Zapalenie płuc	19,6%	14,6%
Niewydolność oddechowa	7,2%	6,6%
Posocznica	9,2%	7,3%

Biorąc pod uwagę fakt, że indukcja i konsolidacja w warunkach polskich podawane są w ramach ciągłej hospitalizacji, w analizie przyjęto, że koszty związane z wystąpieniem zdarzeń nieporządkanych rozliczane są w ramach grup JGP dedykowanych tym hospitalizacjom. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych zawiera się w danych o jakości życia prezentowanych w zależności od ramienia modelu, i dlatego również nie został dodatkowo uwzględniony.

1.3.1. Terapie stosowane w przypadku oporności lub nawrotu choroby

Interwencje stosowane w grupie pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie oraz po nawrocie choroby zidentyfikowano w oparciu o wyniki badania ankietowego [29]. W tabeli przedstawiono odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne rodzaje terapii.

Tabela 30. Terapie stosowane w przypadku oporności na leczenie i nawrotu choroby – odsetki pacjentów

Terapia	Odsetek pacjentów leczonych		
	Brak odpowiedzi na leczenie: <60 r.ż.	Brak odpowiedzi na leczenie: ≥60 r.ż.	Nawrót choroby
Leczenie nieintensywne	0,0%	■	■
Terapia ratunkowa	100,0%*	■	■
BSC	0,0%	■	■
Inne (w tym badania kliniczne)	0,0%	■	■
Brak leczenia	0,0%	■	■

* 100% przyjęto zgodnie z protokołem PALG AML-1 [40], który w rozpatrywanej grupie pacjentów wymienia wyłącznie terapie ratunkowe

W kolejnych tabelach zaprezentowano udziały poszczególnych schematów terapeutycznych dla leczenia nieintensywnego oraz terapii ratunkowej, zgodnie ze wskazaniami polskich ekspertów klinicznych [29].

Tabela 31. Terapia ratunkowa – schematy stosowane w warunkach polskich

Terapia	Odsetek pacjentów leczonych	
	<60 r.ż.	≥60 r.ż.
CLAG-M	■	■
FLAG-IDA	■	■
IDAC	■	■
MEC	■	■

Tabela 32. Leczenie nieintensywne – schematy stosowane w warunkach polskich

Terapia	Odsetek pacjentów leczonych	
	Badanie ankietowe [29]	Skorygowane do 100%
Azacytydyna	■	■
LD-Ara-C	■	■
LD-Ara-C + kładrybina	■	■

1.3.2. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie istotne z przyjętej perspektywy płatnika publicznego:

- koszty substancji czynnej CPX-351 (produkt Vyxeos®);
- koszty istniejącej praktyki klinicznej (schemat DA);
- koszty substancji stosowanych w leczeniu pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie oraz po nawrocie choroby;
- koszty hospitalizacji związanej z podaniem substancji czynnych i leczeniem zdarzeń niepożądanych;
- koszty monitorowania w grupie pacjentów po konsolidacji/przeszczepie z remisją;
- koszty związane z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych;

- koszty leczenia i monitorowania pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegóły oszacowania kosztów jednostkowych przyjętych w modelu.

1.3.2.1. Koszt jednostkowy produktu Vyxeos®

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat wnioskowanych warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Vyxeos® (CPX-351).

Tabela 33. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Vyxeos® (CPX-351)

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	Vyxeos®
Nazwa międzynarodowa ¹	CPX-351
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 44 mg daunorubicyny i 100 mg cytarabiny
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	Opakowanie jednostkowe zawiera 1 fiolkę, 44 mg daunorubicyny i 100 mg cytarabiny
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe ²	brak
Cena zbytu netto ¹ [PLN]	██████████
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%) [PLN]	██████████
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) [PLN]	██████████
Czy lek stanowi podstawę limitu ²¹	Tak. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Vyxeos®
Cena detaliczna (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną) ¹	Nie dotyczy. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Vyxeos® w ramach katalogu chemioterapii
Wysokość limitu finansowania ¹ [PLN]	██████████
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Bezpłatnie. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Vyxeos® w ramach katalogu chemioterapii
Kwota refundacji NFZ [PLN]	██████████
Instrument dzielenia ryzyka ¹	Nie

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vyxeos®.

² W bazie WHO nie podano DDD dla Vyxeos® (stan na dzień 14.08.2019) [49].

³ Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [46] lek stosowany w ramach chemioterapii kwalifikowany jest do odpłatności: bezpłatnie.

W celu wyznaczenia kosztu jednostkowej terapii z udziałem produktu leczniczego Vyxeos® przypadającego na jednego pacjenta posłużono się następującymi danymi:

- Przedstawionymi w powyższej tabeli kosztami produktu leczniczego Vyxeos®;
- Dawkowaniem zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vyxeos® [3];
- Średnią powierzchnią ciała pacjentów przyjętą zgodnie z posterem Wallington [7] (1,83 m²).

W tabeli poniżej przedstawiono kolejne kroki oszacowania kosztu terapii produktem Vyxeos®. Szczegółowe obliczenia przeprowadzono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 34. Koszt jednostkowy terapii z udziałem produktu leczniczego Vyxeos® (CPX-351)

Parametr	Vyxeos® (CPX-351)			Źródło danych/komentarz
	Indukcja	II indukcja	Konsolidacja	
Droga podania leku	i.v.			ChPL Vyxeos®[3]
Zalecana dawka [mg/m ²]	daunorubicyna 44 mg/m ² i cytarabina 100 mg/m ²	daunorubicyna 44 mg/m ² i cytarabina 100 mg/m ²	daunorubicyna 29 mg/m ² i cytarabina 65 mg/m ² *	ChPL Vyxeos®[3]
Średnia powierzchnia ciała pacjenta [m ²]	1,83			Poster Wallington [48]
Dawka jednorazowa [mg]	263,52	263,52	172,02	Kalkulacja: całkowita wielkość dawki x BSA
Koszt jednostkowy leku [PLN/mg]	■			Wyznaczono w oparciu o cenę hurtową brutto opakowania produktu leczniczego Vyxeos® oraz zawartość opakowania jednostkowego (144 mg substancji)
Koszt jednorazowej dawki [PLN]	■	■	■	Jazz Pharmaceutical
Liczba podań/etap terapii	3	2	2	ChPL Vyxeos®[3]
Koszt leku/etap terapii [PLN]	■	■	■	-

* zgodnie z ChPL Vyxeos® [3] w cyklach konsolidacyjnych, podawanych w ramach badań klinicznych, dawka produktu Vyxeos była zmniejszona do 65 jednostek/m²/dzień (co odpowiada 29 mg/65 mg/m²). W modelu korporacyjnym przyjęto wartość dawki jednostkowej daunorubicyny 28,6 mg/m², obliczoną w oparciu o dokładne oszacowanie wielkości dawki przy użyciu współczynnika 0,65.

** koszt jednej konsolidacji; w modelu, zgodnie z protokołem badania NCT01696084 [7] istnieje możliwość otrzymania przez pacjenta 0, 1 lub 2 rund konsolidacji

1.3.2.2. Koszt jednostkowy chemioterapii

Schemat chemioterapii DA (daunorubicyna + cytarabina) jest aktualną praktyką kliniczną w warunkach polskich, w grupie pacjentów, którzy mogą otrzymać leczenie intensywne [29, 40, 41].

Cytarabina znajduje się w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w katalogu C [36]. Natomiast daunorubicyna znajduje się w Katalogu refundowanych substancji czynnych (substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP) [54].

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe (za 1 mg oraz za 1 opakowanie) produktów składających się na cytarabinę w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ [36] i ich rzeczywiste koszty jednostkowe uzyskane z danych DGL NFZ na temat wielkości i wartości zrefundowanych opakowań za okres styczeń-marzec 2019 rok [26] oraz koszty jednostkowe daunorubicyny wyznaczone w oparciu o Załącznik nr 3 do Zarządzenia nr 97/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 lipca 2019 r. [54].

Tabela 35. Koszty jednostkowe produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Rzeczywisty koszt NFZ/opakowanie [PLN]	Koszt za mg [PLN]	Rzeczywisty koszt za mg [PLN]
Cytarabina	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, 5909990640188	8,84	8,84	8,80	0,09	0,09
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, 5909990181216	44,23	44,23	43,83	0,09	0,09
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml, 5909990181223	88,45	88,45	87,66	0,09	0,09
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 40 ml, 5909990624935	176,90	176,90	175,90	0,09	0,09
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol. z prosz., 5909990314614	87,32	87,32	85,35	0,09	0,09
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp., 5909990154715	11,58	11,58	8,57	0,12	0,09
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol. z prosz. (+ rozp.), 5909990314515	43,86	43,86	43,01	0,09	0,09
Daunorubicyna	Daunorubicinum, 100 mg	-	294,40	-	2,94	-

Na podstawie powyższej tabeli obliczono ważone koszty jednostkowe (za 1 mg) cytarabiny. Dla daunorubicyny przyjęty w analizie koszt jednostkowy wynosi 2,94 PLN/mg, niezależnie od wariantu oszacowań.

Tabela 36. Koszty jednostkowe (za 1 mg) substancji włączonych do analizy

Substancja czynna	Ważony koszt za mg [PLN]	Efektywny ważony koszt za mg [PLN]
Cytarabina	0,09	0,09

W analizie podstawowej przyjęto koszty jednostkowe substancji czynnych na podstawie komunikatów DGL NFZ.

Dane dotyczące dawkowania poszczególnych schematów chemioterapii w indukcyj i indukcyj II zaczerpnięto z protokołów leczenia AML w Polsce [40, 41]. Protokoły te definiują także terapie stosowane w konsolidacji, po uzyskaniu remisji. Ścieżki terapeutyczne określające rodzaj i liczbę kursów chemioterapii, a także możliwość przeprowadzenia przeszczepienia są zależne od grupy wiekowej oraz grupy ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. W przypadku zaleceń do otrzymywania chemioterapii w konsolidacji:

- W grupie wiekowej 18-60 r.ż. stosowana jest cytarabina w wysokich dawkach (HIDAC; 2 g/m² w 3-godz. wlewie i.v. co 12h, w dniach 1-3-5) [40],
- W grupie wiekowej ≥60 r.ż. - stosowana jest cytarabina w pośrednich dawkach (ID-AraC; 1 g/m² w 3-godz. wlewie i.v. co 12 h w dniach 1-2) [41].

W celu wyznaczenia kosztu jednostkowego chemioterapii posłużono się następującymi danymi:

- Przedstawionymi powyżej kosztami jednostkowymi substancji czynnych;
- Dawkowaniem zgodnym z protokołami leczenia AML w Polsce [40, 41];
- Średnią powierzchnią ciała pacjentów przyjętą zgodnie z posterem Wallington [48] (1,83 m²);

W tabeli poniżej przedstawiono kolejne kroki oszacowania kosztu chemioterapii stosowanej obecnie w warunkach polskich w fazach indukcji i konsolidacji.

Tabela 37. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią

Etap leczenia	Schemat	Substancja czynna	Dawka [mg/m ²]	Liczba podań	Koszt za mg Obwieszczenie MZ / Komunikaty DGL [PLN]	Koszt schematu na etap Obwieszczenie MZ / Komunikaty DGL [PLN]	Źródła danych dotyczące dawkowania
Indukcja	DA 60	Cytarabina	100	7	0,09/0,09	1 082,99 / 1 082,10	[41]
		Daunorubicyna	60	3	2,94/2,94		
	DA 90	Cytarabina	100	7	0,09/0,09	1 567,87 / 1 566,97	[40]
		Daunorubicyna	90	3	2,94/2,94		
II Indukcja	DA 60	Cytarabina	100	7	0,09/0,09	1 082,99 / 1 082,10	[41]
		Daunorubicyna	60	3	2,94/2,94		
	DA 90 (45)	Cytarabina	100	7	0,09/0,09	840,56 / 839,66	[40]
		Daunorubicyna	45	3	2,94/2,94		
Konsolidacja	ID-AraC (≥60 r.ż.)	Cytarabina	1 000	4	0,09/0,09	647,09 / 641,96*	[41]
	HiDAC (18-60 r.ż.)		2 000	6	0,09/0,09	1 941,26 / 1 925,89*	[40]

* koszt jednej konsolidacji; w modelu, zgodnie z protokołem badania NCT01696084 [7] istnieje możliwość otrzymania przez pacjenta 0, 1 lub 2 rund konsolidacji

1.3.2.3. Koszty leczenia pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie

W przypadku pacjentów z brakiem odpowiedzi na dotychczasowe leczenie według polskiej praktyki klinicznej wskazanej przez ekspertów klinicznych [29] stosuje się leczenie nieintensywne, terapię ratunkową oraz najlepsze możliwe leczenie wspomagające (BSC). W poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami zgodnie z wynikami badania ankietowego.

Tabela 38. Zestawienie udziału w rynku terapii stosowanych u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie

Terapia	Odsetek pacjentów, u których stosuje się daną terapię	Schemat	Odsetek pacjentów, u których stosuje się dany schemat
Leczenie nieintensywne	■	Azacytydyna	■
		LD Ara-C	■
		LD Ara-C + kladrybina	■
Leczenie ratunkowe	■	CLAG-M	■
		FLAG-IDA	■
		IDAC	■
		MEC	■
BSC	■	-	■

*Odsetki pacjentów przedstawione w rozdziale 1.3.1 zważono odsetkami pacjentów w grupie wiekowej <60 lat (49,6%) oraz ≥60 lat (50,4%)

Leczenie nieintensywne

Dane dotyczące dawkowania poszczególnych schematów chemioterapii zaczerpnięto z protokołów leczenia [41] oraz w oparciu o opinię ekspertów klinicznych [29]. Średnią powierzchnię ciała pacjentów przyjęto zgodnie z posterem Wallington [48]. Koszty jednostkowe (za 1 mg oraz za 1 opakowanie) produktów składających się na cytarabinę, azacytydynę oraz kładrybinę wyznaczono w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ [36] oraz z danych DGL NFZ na temat wielkości i wartości zrefundowanych opakowań za okres styczeń-marzec 2019 r. [26] W poniższej tabeli przedstawiono koszt z Obwieszczenia oraz koszt rzeczywisty każdego schematu chemioterapii.

Tabela 39. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów leczonych nieintensywnie z perspektywy NFZ

Schemat	Substancja czynna	Dawka [mg/m ²]*	Liczba podań	Średnia liczba cykli*	Koszt/mg Obwieszczenie MZ / Komunikaty DGL NFZ [PLN]	Koszt całkowity z Obwieszczenie MZ / Komunikaty DGL NFZ [PLN]
Azacytydyna	azacytydyna	75	7	■	■	■
LD Ara-C	cytarabina	40	10	■	■	■
LD Ara-C + kładrybina	cytarabina	40	10	■	■	■
	kładrybina	5	5		■	

* średnią liczbę cykli przyjęto zgodnie z korporacyjnym modelem ekonomicznym

Leczenie ratunkowe

Dane dotyczące dawkowania poszczególnych schematów chemioterapii zaczerpnięto z protokołów leczenia (FLAG-IDA, CLAG-M, IDAC) [40, 41] oraz w oparciu o opinię ekspertów klinicznych (MEC) [29]. Średnią powierzchnię ciała pacjentów przyjęto zgodnie z posterem Wallington [48]. Koszty jednostkowe (za 1 mg oraz za 1 opakowanie) produktów składających się na cytarabinę, filgrastimum, idarubicynę, kładrybinę, mitoksantron oraz etopozyd wyznaczono w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ [36] oraz z danych DGL NFZ na temat wielkości i wartości zrefundowanych opakowań za okres styczeń-marzec 2019 r. [26]

Fludarabina znajduje się na liście substancji czynnych zawartych w lekach czasowo niedostępnych w obrocie na terytorium RP [54]. Ponieważ brak dostępności tej substancji jest czasowy, a dane DGL NFZ na temat wielkości i wartości zrefundowanych opakowań za okres styczeń-marzec 2019 r. [26] uwzględniają fludarabinę, jej efektywny koszt jednostkowy wyznaczono na podstawie danych DGL NFZ, natomiast koszt nominalny zgodnie z Załącznikiem nr 3 do Zarządzenia nr 97/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 lipca 2019 r. [54]

W poniższej tabeli przedstawiono koszt z Obwieszczenia oraz koszt rzeczywisty każdego schematu chemioterapii.

Tabela 40. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów, u których wdrożono leczenie ratunkowe z perspektywy NFZ

Schemat	Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt/mg Obwieszczenie MZ / Komunikaty DGL NFZ [PLN]	Liczba podań	Średnia liczba cykli*	Koszt całkowity substancji czynnej Obwieszczenie MZ / Komunikaty DGL NFZ [PLN]	Koszt całego schematu Obwieszczenie MZ / Komunikaty DGL NFZ [PLN] [PLN]
FLAG- IDA	fludarabina	30 mg/m ²	4,69/1,47	5	■	■	■
	cytarabina	2000 mg/m ²	0,09/0,09	5	■	■	■
	GCSF	0,3 mg	221,62/85,44	6	■	■	■
	idarubicyna	8 mg/m ²	78,72/77,99	3	■	■	■
CLAG-M	kladrybina	5 mg/m ²	51,80/23,53	5	■	■	■
	cytarabina	2000 mg/m ²	0,09/0,09	5	■	■	■
	mitoksantron	10 mg/m ²	11,34/10,20	3	■	■	■
	GCSF	0,3 mg	221,62/85,44	6	■	■	■
IDAC	cytarabina	1000 mg/m ²	0,09/0,09	4	■	■	■
MEC	mitoksantron	6 mg/m ²	11,34/10,20	3	■	■	■
	etopozyd	80 mg/m ²	0,21/0,16	6	■	■	■
	cytarabina	1000 mg/m ²	0,09/0,09	6	■	■	■

* opinia ekspertów klinicznych [29]

1.3.2.4. Koszty leczenia pacjentów po nawrocie choroby

Schematy stosowane w leczeniu pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby zostały zaprezentowane w rozdziale 1.3.1., natomiast kalkulacja ich kosztów jednostkowych w poprzednim rozdziale 1.3.2.3.

Koszty najlepszego leczenia wspomagającego

Pacjenci otrzymujący wyłącznie najlepsze możliwe leczenie wspomagające (BSC) nie są aktywnie leczeni, zatem koszt substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w tej grupie jest równy 0 PLN. W analizie podstawowej przyjęto, że koszt BSC jest równy kosztowi porady ambulatoryjnej, istnieje także możliwość wprowadzenia wariantu uwzględniającego hospitalizację w tej grupie pacjentów (koszty jednostkowe procedur dla obu wariantów przedstawiono w rozdziale 1.3.2.6.).

1.3.2.5. Koszty podania leków

Biorąc pod uwagę długości hospitalizacji wskazane przez ekspertów klinicznych, a także możliwość rozliczenia całego pobytu w szpitalu w ramach grupy JGP, w analizie przyjęto, że koszty podania leków zawarte są w kosztach hospitalizacji związanej z leczeniem AML.

1.3.2.6. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem AML

Dla każdej uwzględnionej w modelu terapii wyznaczono koszty hospitalizacji w oparciu o świadczenia wymienione w *Katalogu grup JGP* [51]. Dodatkowo przedstawiono wycenę porady ambulatoryjnej w ramach *Świadczenia specjalistycznego 1-go typu* [55].

Tabela 41. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z leczeniem AML

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa - hospitalizacja	Średnia cena/punkt*	Koszt całkowity [PLN]	Źródło
5.51.01.0016001 S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.	30 636		30 636**	[51]
5.51.01.0016002 S02 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	10 583		10 583**	[51]
5.51.01.0016003 S03 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	2 893	1 PLN/pkt	2 893	[51]
5.51.01.0016004 S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	886		886	[51]
5.30.00.0000011 W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	34		34	[55]

*przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

** w dalszych kalkulacjach uwzględniono także wartości punktowe osobodni ponad ryczałt finansowany grupą, dla grup JGP S01 (668 PLN, powyżej 45 dni) oraz S02 (835 PLN, powyżej 16 dni).

W oparciu o wyniki badania ankietowego [29] przyjęto średni czas pobytu pacjenta w szpitalu oraz procedury dla grupy otrzymujących wyłącznie BSC. Biorąc pod uwagę koszty jednostkowe hospitalizacji wyznaczono koszt całkowity dla każdej z uwzględnionych terapii, dla poszczególnych etapów leczenia.

Tabela 42. Koszty całkowite hospitalizacji związanej z leczeniem AML

Terapia	Faza	Kod i nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji / świadczeń	Czas pobytu [dni]	Koszt [PLN]
Vyxeos®	I indukcja	5.51.01.0016001 S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.	█	█	█
	II Indukcja	5.51.01.0016001 S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.	█	█	█
	Konsolidacja	5.51.01.0016002 S02 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	█	█	█
DA	I indukcja	5.51.01.0016001 S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.	█	█	30 636,00
	II Indukcja	5.51.01.0016001 S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.	█	█	0 [w ramach kosztu indukcji I]*
	Konsolidacja	5.51.01.0016002 S02 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	█	█	18 846,83
Leczenie ratunkowe		5.51.01.0016003 S03 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	█	█	2 893,00
Leczenie nieintensywne		5.51.01.0016003 S03 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	█	█	2 893,00
BSC		5.51.01.0016003 S03 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	█	█	34,00 (analiza podstawowa; tylko ambulatoryjnie) / 5 820,00 (wariantowo: 2

Terapia	Faza	Kod i nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji / świadczeń	Czas pobytu [dni]	Koszt [PLN]
		W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	1/miesiąc		hospitalizacje + porada ambulatoryjna)

* w przypadku indukcji II przyjęto, zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych, że czas hospitalizacji związanej z indukcją I ulega wydłużeniu (liczba dni została wskazana przez ekspertów klinicznych [29])

1.3.2.7. Koszty monitorowania w grupie pacjentów po konsolidacji/przeszczepie z remisją

W niniejszej analizie uwzględniono koszt monitorowania w grupie pacjentów po uzyskaniu remisji w ramach porady ambulatoryjnej. Koszt świadczenia wyznaczono w oparciu o katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (*Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*) [55]. Przyjęto, iż od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie pacjent będzie monitorowany przez 6 kolejnych cykli. Koszt całkowity przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Koszty monitorowania pacjentów po konsolidacji/przeszczepie w remisji

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa - hospitalizacja	Średnia cena/punkt*	Koszt całkowity	Źródło
5.30.00.0000011 W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	34 pkt	1 PLN	34 PLN	[55]

1.3.2.8. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Biorąc pod uwagę długości hospitalizacji wskazane przez ekspertów klinicznych, a także możliwość rozliczenia wszystkich procedur wykonywanych podczas całego pobytu w szpitalu w ramach grupy JGP, w analizie przyjęto, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zawarte są w kosztach hospitalizacji związanej z leczeniem AML, która w przypadku indukcji, indukcji II oraz konsolidacji obejmuje nie tylko czas, w którym pacjent otrzymuje leki, lecz także kolejne dni, co, oprócz monitorowania terapii, oceny odpowiedzi na leczenie, pozwala także zapewnić leczenie potencjalnych zdarzeń niepożądanych.

1.3.2.9. Koszty związane z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych

W niniejszej analizie uwzględniono koszty allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT; ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*; przy czym w populacji ≥ 60 roku życia przeprowadza się przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych o zmniejszonej intensywności - RIC allo-HSCT [41]) oraz autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT; ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), wykonywanego rzadko w populacji < 60 roku życia.

Na podstawie wartości wskazanych przez ekspertów klinicznych [29] wyznaczono odsetki pacjentów, u których przeprowadza się allo-HSCT oraz auto-HSCT. Przeprowadzone kalkulacje zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 44. Odsetek pacjentów, z allo-HSCT oraz auto-HSCT

Parametr	Allo-HSCT	Auto-HSCT	Źródło
Pacjenci ≥ 60 r.ż.	■	■	[29]
Pacjenci < 60 r.ż.	■	■	[29]
Odsetek pacjentów ważony % pacjentów z danej grupy wiekowej*	■	■	-
Odsetek pacjentów, z allo-HSCT oraz auto-HSCT	■	■	-

*przyjęto odsetki pacjentów w grupie wiekowej < 60 lat (49,6%) oraz ≥ 60 lat (50,4%)

Koszt hospitalizacji, w ramach której jest przeprowadzane przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych wyznaczono poprzez przyporządkowanie pacjenta do jednej z następujących grup JGP:

- S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA;
- S23 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego.

Koszt hospitalizacji związanej z przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych wyznaczono w oparciu o koszt grupy JGP: S21 Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych.

Wycenę punktową wymienionych wyżej grup JGP dokonano w oparciu o *Katalog grup* [51]. Wycena każdej z grup JGP obejmuje 30-dniową hospitalizację. W przypadku przekroczenia długości pobytu finansowanego grupą należy doliczyć dodatkowy koszt ponad ryczałt. W oparciu o Statystyki JGP za 2016 rok zamieszczone na stronie internetowej NFZ [35] wyznaczono średni czas hospitalizacji w ramach każdej z rozważanych grup JGP. Pozwoliło to na wyznaczenie całkowitego kosztu każdej z grup JGP. W oparciu o dane zawarte w Biuletynie Informacyjnym POLTRANSPLANT [42] dla AML z 2018 roku, przyjęto, że 23,7% przeprowadzonych allo-HSCT było przeszczepieniem od rodzeństwa identycznego w HLA, zaś pozostałe 76,3% przeszczepieniem od dawcy niespokrewnionego.

W poniższej tabeli zaprezentowano kolejne etapy szacowania kosztu hospitalizacji związanej z auto-HSCT oraz allo-HSCT.

Tabela 45. Koszt hospitalizacji związanej z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych

Parametr	Auto-HSCT		Allo-HSCT
Kod i nazwa grupy	S21 Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	S22 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	S23 Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego
Wartość punktowa – hospitalizacja 30 dni	55 702 pkt	131 068 pkt	262 079 pkt
Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	835 pkt	835 pkt	835 pkt
Średnia cena/pkt	1,00 PLN/pkt*		
Koszt/hospitalizacja 30-dniowa	55 702,00 PLN	131 068,00 PLN	262 079,00 PLN
Koszt/osobodzień ponad ryczałt finansowany grupą	835,00 PLN	835,00 PLN	835,00 PLN
Średni czas pobytu [dni]	24	39	43
Koszt/świadczenie	55 702 PLN (= 55 702 PLN + 0 × 835,00 PLN)	138 583 PLN (= 131 068 PLN + 9 × 835,00 PLN)	272 934 PLN (= 262 079 PLN + 13 × 835,00 PLN)
Udział JGP w całkowitej liczbie hospitalizacji związanych z allo-HSCT wśród pacjentów do 18 r.ż.	100%	23,7%	76,3%
Średni ważony koszt hospitalizacji/pacjenta	55 702 PLN	241 054 PLN	

*przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

W ramach kalkulacji kosztów związanych z allo-HSCT uwzględniono ponadto koszt diagnostyki dawcy. W celu jego wyznaczenia posłużono się *Katalogiem produktów odrębnych* [53]. Obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Koszt diagnostyki dawcy w allo-HSCT

Kod i nazwa produktu	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena / punkt [PLN/pkt]	Koszt / produkt [PLN]
5.52.01.0001479 Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I	1 859 pkt	1,00 PLN/pkt	1 859,00 PLN

Całkowity ważony koszt allo-HSCT przyjęty w analizie wynosi 242 913 PLN, natomiast całkowity koszt HSCT (ważony odsetkami pacjentów z allo-HSCT i auto-HSCT) wynosi ██████████

1.3.2.10. Koszty leczenia i monitorowania po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych

W niniejszej analizie uwzględniono koszty leczenia i monitorowania po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, które wyznaczono w oparciu o opublikowane analizy ekonomiczne [3, 4]. Na koszt całkowity składają się koszty związane z wizytami ambulatoryjnymi, koszty leków immunosupresyjnych, koszty hospitalizacji oraz transfuzji krwi. W celu aktualizacji danych dla roku 2019, koszty przekalkulowano zgodnie z wskaźnikami cen towarów i usług konsumpcyjnych GUS.

Tabela 47. Całkowite koszty monitorowania po HSCT

Parametr	I rok po HSCT	II rok po HSCT	Źródło
Całkowite koszty monitorowania po allo-SCT [PLN, 2015]	41 277	24 599	[3]
	41 111	25 469	[4]
Wartość średnia [PLN, 2015]	41 194	25 034	-
Koszt przy uwzględnieniu inflacji (2015-2019) [PLN]	42 677	25 935	[16, 17, 18, 19]

1.3.3. Użyteczności

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed* oraz *CRD*. Szczegółowy opis wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1.1. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 8 publikacji raportujących użyteczności w populacji docelowej.

W modelu ekonomicznym użyteczności stanu zdrowia zostały wyznaczone, na podstawie zidentyfikowanej w ramach przeglądu systematycznego publikacji Matza 2019 [33]. Jakość życia pacjentów dla każdego ze stanów zdrowotnych w modelu jest szacowana w ciągu całego horyzontu czasowego. Użyteczności przyjęte w analizie zaprezentowano poniżej:

Tabela 48. Użyteczności przyjęte dla stanów zdrowotnych w modelu

Stan zdrowotny	Średnia	Błąd standardowy
AML (stan wyjściowy)	0,550	0,023
Remisja po indukcji / konsolidacji	0,656	0,021
Remisja po SCT	0,859	0,013
Terapia nieintensywna / terapia ratunkowa / BSC	0,518	0,023

Kolejna tabela przedstawia przyjęte w modelu (również na podstawie Matza 2019 [33]) spadki użyteczności związane z kolejnymi etapami terapii (indukcja, konsolidacja, transplantacja), w zależności od stosowanej interwencji.

Tabela 49. Spadek użyteczności związany z kolejnymi etapami leczenia w modelu

Etap leczenia	Średnia	Błąd standardowy
Indukcja DA	0.155	0.016
Indukcja Vyxeos	0.110	0.011
Konsolidacja DA	0.113	0.012
Konsolidacja Vyxeos	0.046	0.005
Przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych	0.211	0.022

Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych zawiera się w danych o jakości życia prezentowanych w zależności od ramienia modelu, i dlatego nie został dodatkowo uwzględniony.

1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [46] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016 [50] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 46 651 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 139 953 PLN/QALY (3 x 46 651 PLN).

1.5. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Vyxeos®.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową produktu Vyxeos®, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (ang. Medical Subject Headings). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie

dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),
- EMBASE.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Zastosowane w bazach medycznych strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych przedstawiono w załączniku 2.2.1 Opis procesu selekcji badań w postaci diagramu przedstawiono w załączniku 2.2.2.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano publikacji w formie pełnych tekstów, które zawierały ocenę ekonomiczną stosowania produktu Vyxeos®. W rozdziale 2.2.3 opisano jedynie trzy abstrakty przedstawiające wyniki takiej oceny.

1.6. Wyniki analizy ekonomicznej

1.6.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższych tabelach zestawiono wyniki zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych opcji terapeutycznych.

Tabela 50. Zestawienie kosztów; Vyxeos vs. DA (wartości zdyskontowane)

Składowa kosztu (wartości zdyskontowane, PLN)	Vyxeos	DA
Indukcja + konsolidacja	█	39 258
Koszty leków	█	2 012
Koszty hospitalizacji	█	37 246
Przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych	117 713	95 805
Koszty procedury	93 558	76 922
Koszt monitorowania i leczenia pacjentów po przeszczepieniu	24 155	18 883
Remisja	195	36
Brak odpowiedzi na leczenie / nawrót choroby	█	█
Koszty leków	█	█
Koszty hospitalizacji	█	█
Monitorowanie	6	6
Łączny koszt	█	151 635

Tabela 51. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: Vyxeos vs. DA

Efekty zdrowotne	Vyxeos	DA
Lata życia (LY); wartości zdyskontowane		
Bez progresji choroby, łącznie	■	0,70
Do czasu otrzymania przeszczepienia	■	0,21
Remisja po konsolidacji	■	0,17
Remisja po transplantacji	■	0,32
Po progresji choroby, łącznie	■	0,49
łącznie	■	1,19
Lata życia skorygowane o jakość (QALY); wartości zdyskontowane		
Bez progresji choroby, łącznie	■	0,54
Do czasu otrzymania przeszczepienia	■	0,14
Remisja po konsolidacji	■	0,11
Remisja po transplantacji	■	0,29
Po progresji choroby, łącznie	■	0,30
Zmniejszenie użyteczności, łącznie	■	-0,31
Indukcja + konsolidacja	■	-0,24
Przeszczepienie	■	-0,07
łącznie	■	0,53

1.6.2. Analiza podstawowa

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku leczenia produktem Vyxeos® zamiast chemioterapii DA w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla porównania Vyxeos® vs DA. Wartości przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotnego horyzontu czasowego z uwzględnieniem dyskontowania.

Tabela 52. Wyniki analizy ekonomicznej

Parametr	Vyxeos®	DA	Wartość inkrementalna	Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność [PLN/LY] / koszty-użyteczność [PLN/QALY]
Koszty całkowite [PLN]	■	143 158	■	
Zyskane lata życia [LY]	■	1,19	■	■
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	■	0,53	■	■
Progowa cena zbytu netto produktu Vyxeos® [PLN]	■			

W dożywotnym horyzoncie czasowym leczenie produktem Vyxeos® wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w zyskanych latach życia oraz w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w leczeniu t-AML oraz AML-MRC. Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność [redacted] nie przekracza progu opłacalności technologii medycznych w Polsce, co oznacza, że leczenie produktem Vyxeos® jest terapią kosztowo-efektywną.

1.6.3. Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości rozpatrywano wpływ zmian wartości jednego lub więcej parametrów modelu na wyniki analizy. Zestawienie testowanych scenariuszy zaprezentowano w formie tabelarycznej:

Tabela 53. Scenariusze rozpatrywane w deterministycznej analizie wrażliwości

Wariant analizy wrażliwości	Wartość / założenia w analizie podstawowej	Wartość / założenia w analizie wrażliwości
Prawdopodobieństwo zdarzeń		
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie po indukcji	Model uwzględnia dodatkowy wpływ na wartość parametru związany z efektem stosowania Vyxeos®	Model nie uwzględnia dodatkowego wpływu na wartość parametru związanego z efektem stosowania Vyxeos®
Czas do odpowiedzi na leczenie po indukcji		
EFS po konsolidacji	Odrębne krzywe dla obu ramion modelu	Krzywa DA przyjęta dla obu ramion modelu
OS po konsolidacji		
OS po HSCT		
Parametryczna krzywa OS po HSCT – ramię Vyxeos®	Krzywa Gomperta	Krzywa log-normalna
Koszty i użyteczności		
Koszty jednostkowe substancji czynnych	Na podstawie komunikatów DGL NFZ [26]	Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [36]
Koszty przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych	Opisano w rozdziale 1.3.2.9 (uwzględnienie ważonego kosztu grup JGP S22 i S23 dla alloHSCT oraz kosztu grupy JGP S21 dla auto-HSCT)	Koszt grupy JGP S22 dla allo-HSCT + koszt grupy JGP S21 dla auto-HSCT Wyłącznie koszt grupy JGP S23
Koszty leczenia nieintensywanego i ratunkowego	Opisano w rozdziałach 1.3.2.3, 1.3.2.4 (średnia ważona udziałami w rynku poszczególnych schematów)	Koszt najtańszych schematów z grupy leczenia nieintensywanego oraz terapii ratunkowej Koszt najdroższych schematów z grupy leczenia nieintensywanego oraz terapii ratunkowej
Spadek użyteczności	Opisano w rozdziale 1.3.3 (wartości średnie spadków użyteczności na podstawie Matza 2019 [33])	Spadki użyteczności na podstawie dolnego końca przedziału ufności z Matza 2019 [33] Spadki użyteczności na podstawie górnego końca przedziału ufności z Matza 2019 [33]
Parametry ogólne		
Odsetek pacjentów <60 r.ż.	49,6%	Wartość z analizy podstawowej zmniejszona o 10% Wartość z analizy podstawowej powiększona o 10%
Horyzont czasowy analizy	30 lat (dożywotni)	5 lat, 10 lat, 15 lat, 20 lat

Wariant analizy wrażliwości	Wartość / założenia w analizie podstawowej	Wartość / założenia w analizie wrażliwości
Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne
SMR po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych	1 (brak)	1,23 [34]
Zdarzenia kliniczne w grupie pacjentów z odpowiedzią na leczenie po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych	Wyłącznie zgony	Zgony oraz nawroty choroby

W kolejnych tabelach zestawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

Tabela 54. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Wariant	Vyxeos®		DA		ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Vyxeos®
	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]	Koszty całkowite [PLN]	Efekty całkowite [QALY]		
Analiza podstawowa			143 158	0,53		
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie po indukcji			143 158	0,53		
Czas do odpowiedzi na leczenie po indukcji			143 158	0,53		
EFS po konsolidacji			143 158	0,53		
OS po konsolidacji			143 158	0,53		
OS po HSCT			143 158	0,53		
Parametryczna krzywa OS po HSCT – ramię Vyxeos®			143 158	0,53		
Koszty substancji czynnych zgodnie z Obwieszczeniem MZ			146 255	0,53		
Koszty przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych: minimum			111 114	0,53		
Koszty przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych: maksimum			156 900	0,53		
Koszty leczenia nieintensywanego i ratunkowego: minimum			140 093	0,53		
Koszty leczenia nieintensywanego i ratunkowego: maksimum			146 737	0,53		
Spadek użyteczności: minimum			143 158	0,49		
Spadek użyteczności: maksimum			143 158	0,57		
Odsetek pacjentów <60 r.ż.: minimum			140 388	0,52		
Odsetek pacjentów <60 r.ż.: maksimum			145 918	0,54		
Horyzont czasowy: 5 lat			143 091	0,45		
Horyzont czasowy: 10 lat			143 141	0,50		
Horyzont czasowy: 15 lat			143 152	0,51		
Horyzont czasowy: 20 lat			143 156	0,52		
Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych			145 856	0,57		
SMR po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych			143 158	0,53		
Możliwość nawrotu choroby w grupie pacjentów z odpowiedzią na leczenie po HSCT			143 315	0,48		

1.6.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*, PSA) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji Monte Carlo wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – 2nd order uncertainty), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – 1st order uncertainty).

Rozkłady zastosowane w PSA dla poszczególnych zmiennych modelu przedstawiono w Załączniku 2.3.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) dla porównania Vyxeos® vs. chemioterapia DA zostały otrzymane po przeprowadzeniu 500 symulacji.

Wyniki PSA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Zmienna	QALY inkrementalne	Koszt inkrementalny [PLN]	Mediana ICUR [PLN/QALY]	Średnia wartość ICUR [PLN/QALY]	Odsetek iteracji, w których terapia produktem Vyxeos® jest leczeniem kosztowo- efektywnym
Średnia wartość	■	■	■		
5. percentyl	■	■	■	■	100%
50. percentyl	■	■	■		
95. percentyl	■	■	■		

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w postaci:

- Wykresu *incremental scatter plot* (rozzrutu różnicy kosztów i wyników zdrowotnych),
- Krzywej WTP (akceptowalności).

[REDACTED]

[REDACTED]

1.7. Ograniczenia

Model korporacyjny został utworzony w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego NCT01696084, stąd możliwe są różnice praktyki klinicznej w warunkach polskich w stosunku do protokołu leczenia zastosowanego w badaniu. Przykładowo, w badaniu klinicznym, a zatem także w modelu korporacyjnym, pacjent może otrzymać 0, 1 lub 2 kursy konsolidacji, natomiast protokoły PALG-AML1 [40] oraz PALG-AML2 [41] wskazują najczęściej 2 lub 3 kursy konsolidacji jako leczenie, które powinno być zastosowane u pacjentów z odpowiedzią po indukcji. Zgodnie z badaniem klinicznym leczenie w konsolidacji obejmowało podanie cytarabiny w dawce 100 mg/m² przez 5 kolejnych dni oraz daunorubicyny w dawce 60 mg/m² w dniach 1. i 2. (identycznie jak dla indukcji II). Leczenie w oparciu o protokół PALG-AML1 [45] pacjentów z grupy wiekowej <60 lat wiąże się z otrzymaniem w konsolidacji cytarabiny w wysokiej dawce 2 000 mg/m², co 12 godzin w dniach 1., 3., oraz 5., przy czym liczba konsolidacji zależy od grupy ryzyka cytogenetyczno-molekularnego, do której został zakwalifikowany chory. Leczenie w oparciu o protokół PALG-AML2 [41] pacjentów z grupy wiekowej <60 lat wiąże się z otrzymaniem w konsolidacji cytarabiny w pośredniej dawce 1 000 mg/m², co 12 godzin w dniach 1., oraz 2., a liczba konsolidacji również zależy od grupy ryzyka cytogenetyczno-molekularnego.

W modelu istnieje możliwość przyjęcia wariantu, w którym dawkowanie substancji czynnych na obu ramionach modelu zostaje wyznaczone zgodnie z protokołem badania klinicznego NCT01696084. Wyniki tego scenariusza nie odbiegają od rezultatów analizy podsatawowej: [REDACTED]

Skuteczność interwencji i komparatora została oszacowana w oparciu o dane pochodzące z analizy post-hoc z randomizowanego badania klinicznego III fazy NCT01696084. Rozpatrywane są trzy podgrupy pacjentów w zależności od ścieżki terapeutycznej: chorzy z odpowiedzią na leczenie indukujące, u których przeprowadzono transplantację krwiotwórczych komórek macierzystych, chorzy z odpowiedzią na leczenie indukujące, u których nie przeprowadzono transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych oraz chorzy z brakiem odpowiedzi na leczenie. Podzielenie modelu na trzy podgrupy wymagało dokładnego przeanalizowania danych z badania klinicznego, aby uzyskać informacje niezbędne do przeprowadzenia analizy przeżycia w każdej z sub-populacji. Opierając się na mniejszej liczbie pacjentów, należy pamiętać że w takim przypadku, analizy statystyczne mogą nie posiadać wystarczającej mocy, aby wykryć różnicę pomiędzy badanymi grupami, co może wpłynąć na obniżenie ich wiarygodności.

1.8. Dyskusja i wnioski końcowe

Ocenę opłacalności stosowania produktu Vyxeos® (daunorubicyna + cytarabina) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (tAML) oraz z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC) wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA) opierającej się na skonstruowanym w programie MS Excel modelu decyzyjnym, zestawiającym koszty oraz efekty zdrowotne interwencji i komparatorów. Jednostkami efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem produktu Vyxeos®. Obliczono również, zyskane lata życia (LY). Przyjęty dożywni horyzont czasowy zapewnił uwzględnienie w modelu wszystkich zdarzeń klinicznych i kosztów występujących u każdego z pacjentów do momentu zgonu.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie produktu Vyxeos® ze schematem DA („3+7”), technologią opcjonalną obecnie refundowaną w Polsce, której skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w analizie klinicznej [20].

W celu oceny opłacalności leczenia AML produktem Vyxeos® wykorzystano model globalny udostępniony przez Wnioskodawcę, wykonany w programie Microsoft Excel®. Populacja docelowa w niniejszej analizie jest tożsama z populacją zarejestrowaną dla produktu leczniczego Vyxeos® [2].

Wyniki leczenia chorych na t-AML oraz AML-MRC poddanych chemioterapii są znacznie gorsze niż u pacjentów ze spontanicznie rozwijającymi się ostrymi białaczkami szpikowymi. Jediną obecnie metodą leczenia dającą szansę na przedłużenie życia chorych na t-AML pozostaje przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych.

Rezultaty otrzymane w analizie ekonomicznej wskazują, że terapia produktem Vyxeos® znacząco wydłuża przeżycie pacjentów z t-AML oraz AML-MRC oraz podnosi jakość ich życia. [REDACTED]

[REDACTED] Uwzględniając jakość życia chorych leczenie produktem Vyxeos® jest związane ze zwiększeniem liczby lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu do chemioterapii DA: [REDACTED]

[REDACTED] Analiza ekonomiczna wykazała, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest niższy od ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 PLN /QALY).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność uzyskanych wyników. [REDACTED]

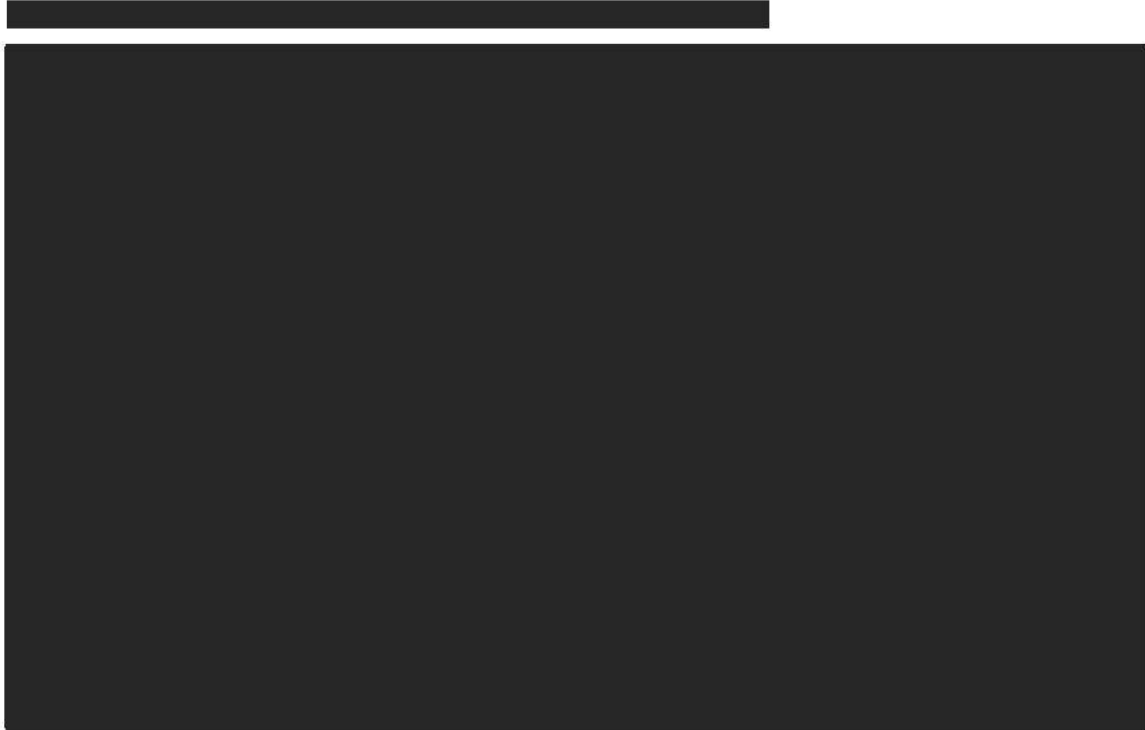
Przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała niewielki rozrzut uzyskanych wyników, przy osiągnięciu efektywności kosztowej terapii produktem Vyxeos® [REDACTED]

Walidacja modelu

W celu walidacji modelu jego twórcy (Evidera) przeprowadzili porównanie uzyskanych wyników z danymi z badania klinicznego III fazy (NCT01696084) dla produktu Vyxeos [7]. Dane ze źródłowych krzywych Kaplana-Meiera analizowano względem oszacowanych w kalkulacjach zagregowanych krzywych OS i EFS, ważonych odsetkami zgodnymi z charakterystyką wyjściową pacjentów dla podgrup zdefiniowanych w zależności od płci pacjentów, wieku pacjentów, typu AML, oraz wyznaczonymi regresją logistyczną prawdopodobieństwami liczby indukcji, liczby konsolidacji, przeprowadzenia transplantacji oraz nawrotu choroby. Uzyskane krzywe były spójne z krzywymi Kaplana-Meiera z badania klinicznego. Najbardziej znacząca różnica dotyczy danych dla OS od 80 tygodnia na ramieniu produktu Vyxeos®, i można ją przypisać między innymi niewielkiej liczbie pacjentów, którzy pozostają w badaniu klinicznym z jednoczesnym osiągnięciem wypłaszczenia krzywej z badania, przy czym w modelu przeżycie całkowite jest w rozpatrywanym okresie niższe, tj. na niekorzyść interwencji (podejście konserwatywne). W przypadku krzywych EFS zaobserwowano nieznaczne przeszacowanie przeżycia w stosunku do danych źródłowych, jednak sytuacja ta dotyczy obu ramion modelu

R





W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia CPX-351 w populacji dorosłych z nowozdiagnozowaną tAML lub AML-MRC. Nie odnaleziono publikacji w formie pełnych tekstów. Zidentyfikowane trzy abstrakty Kansal 2017 [23], Kansal 2018 [24] oraz Kansal 2018 [25], które opisują wyniki uzyskane z wykorzystaniem globalnego modelu ekonomicznego dla produktu Vyxeos® w porównaniu do schematu „7+3” cytarabina/daunorubicyna. Zgodnie z wnioskami zawartymi w Kansal 2017 [23] oraz Kansal 2018 [24] leczenie produktem Vyxeos® jest terapia kosztowo-efektywną w warunkach USA.

Wnioski końcowe

Wyniki leczenia chorych na t-AML oraz AML-MRC poddanych chemioterapii są znacznie gorsze niż u pacjentów ze spontanicznie rozwijającymi się ostrymi białaczkami szpikowymi. Jediną obecnie metodą leczenia dającą szansę na przedłużenie życia chorych na t-AML pozostaje przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w porównaniu z obecnym standardem leczenia t-AML i AML-MRC, schematem DA („3+7”), terapia produktem Vyxeos® znacząco wydłuża przeżycie pacjentów oraz podnosi jakość ich życia.

Terapia z udziałem produktu Vyxeos® w warunkach polskich jest interwencją kosztowo-efektywną w porównaniu do obecnej praktyki klinicznej leczenia ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii lub ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategia wyszukiwania użyteczności

2.1.1. Strategia wyszukiwania użyteczności

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności.

Tabela 56. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 10.04.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR "acute myeloid leukemia" OR "acute myelocytic leukemia" OR AML OR "acute myelogenous leukemia" OR "acute nonlymphocytic leukemia")	82 091
#2	("EQ 5D" OR EuroQol OR Euro-Qol OR "short form 36" OR SF36 OR "SF 36" OR HUI OR "health utility index" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade off" OR TTO) AND (QoL OR "Quality of Life" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR "cost utility")	27 334
#3	#1 and #2	20

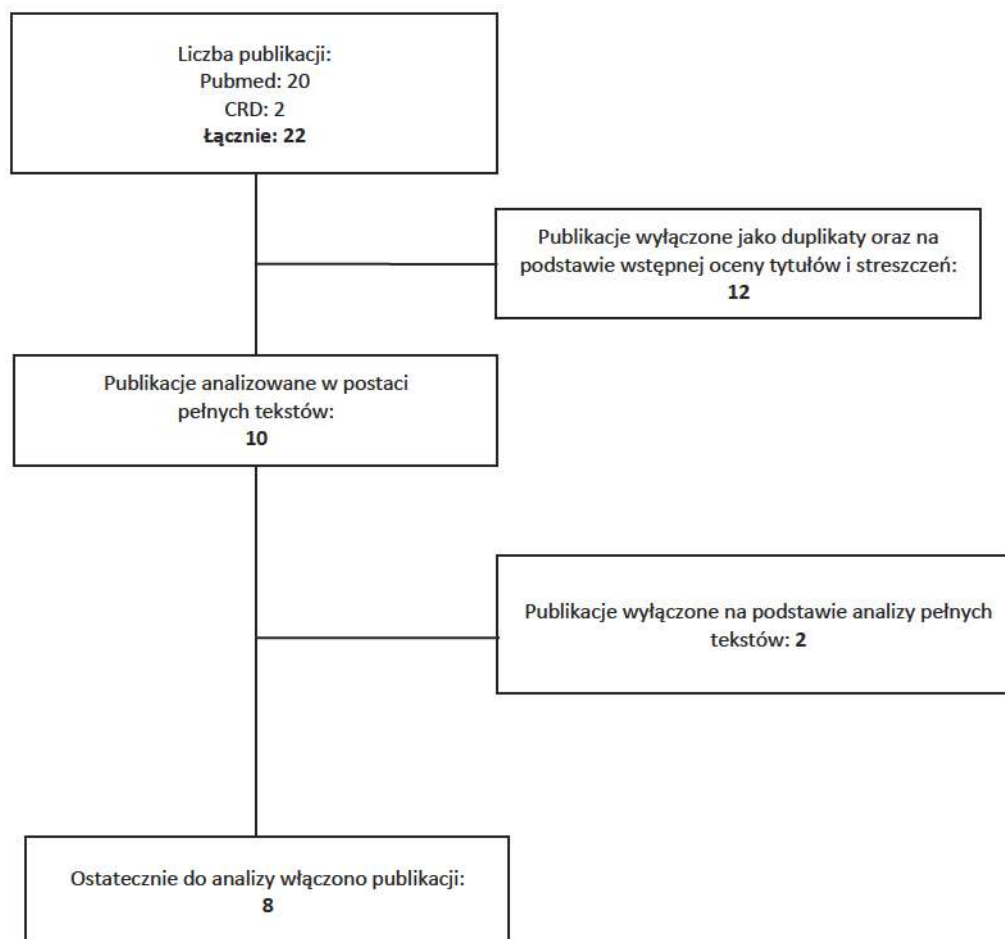
Tabela 57. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *CRD* (wyszukiwanie zakończone 10.04.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	MeSH DESCRIPTOR Leukemia, Myeloid, Acute EXPLODE ALL TREES OR ("acute myeloid leukemia") OR ("acute myelocytic leukemia") OR (aml) OR ("acute myelogenous leukemia") OR ("acute nonlymphocytic leukemia")	121
#2	(EQ 5D OR EuroQol OR Euro-Qol OR short form 36 OR SF36 OR SF 36 OR HUI OR health utility index OR standard gamble OR SG OR time trade off OR TTO) AND (QoL OR Quality of Life OR QALY OR Quality Adjusted Life Years OR HRQOL OR health related quality of life OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR cost utility)	1 415
#3	#1 AND #2	2

2.1.2. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



2.1.3. Opis wyników wyszukiwania użyteczności

Tabela 58. Publikacja dotycząca użyteczności włączona do przeglądu

Źródło	Cel badania	Metodyka	Narzędzie pomiaru	Wartości użyteczności
Matza 2019 [33]	Oszacowanie użyteczności, które można użyć w modelu ekonomicznym dotyczącym leczenia AML.	Przeprowadzono wywiady z pacjentami z ogólnej populacji w maju i czerwcu 2017 roku w Edynburgu i Londynie, UK.	Metoda handlowania czasem (TTO)	Grupa I (N=193) -remisja, pomiędzy leczeniem: 0,66 (0,29) -indukcja 7+3: 0,50 (0,32) -indukcja CPX-351: 0,55 (0,32) -konsolidacja 5+2: 0,54 (0,31) -konsolidacja HiDAC: 0,58 (0,30) -konsolidacja CPX-351, hospitalizacja: 0,61 (0,29) -konsolidacja CPX-351, ambulatoryjna: 0,62 (0,29)
				Grupa II (N=193) -AML: 0,55 (0,31) -Podczas remisji: 0,86 (0,18) -BSC: 0,52 (0,32) -HMA: 0,48 (0,33) -transplantacja: 0,65 (0,28)
Mamolo 2019 [32]	Określenie wpływu poprzedniego leczenia na HRQoL u pacjentów nowodiagnozowanych na AML lub u których doszło do nawrotu/oporności.	Pacjenci samodzielnie wypełniali kwestionariusz EQ-5D.	EQ-5D	-wszyscy pacjenci: 0,74 (0,19) -nowodiagnozowani: 0,74 (0,21) -nawrót/oporność: 0,73 (0,15)
Joshi 2018 [22]	Oszacowanie stanów zdrowia w ogólnej populacji chorych na AML w Wielkiej Brytanii.	Przeprowadzono wywiady z pacjentami. Wykorzystano statystykę opisową do pokazania wartości stanów zdrowia.	Złożona metoda handlowania czasem.	N=210 -nowodiagnozowani: 0,63 (0,37) -indukcja: 0,16 (0,57) -konsolidacja: 0,57 (0,48) -leczenie podtrzymujące: 0,89 (0,15) -długoletni okres obserwacji > 1 roku: 0,89 (0,17) -niepowodzenie leczenia/nawrót/oporność: 0,51 (0,46) -SCT, procedura: -0,21 (0,62) -SCT, wyzdrowienie <1 roku: 0,75 (0,32) -długoletni okres obserwacji po SCT > 1 roku, bez komplikacji: 0,94 (0,13) -długoletni okres obserwacji po SCT > 1 roku, z GVHD: 0,37 (0,55).
Castejón 2018 [5]	Opracowanie stanów zdrowia pacjentów z AML wcześniej nieleczonych oraz określenie wartości użyteczności w oparciu o preferencje w ogólnej populacji Wielkiej Brytanii.	Badanie przeprowadzono w 2 etapach. W 1 etapie opracowano stany zdrowia dla AML. W 2 etapie przeprowadzono wywiady z reprezentatywną populacją chorych na AML w Wielkiej Brytanii.	Metoda handlowania czasem (TTO)	Główna populacja (n=120): -leczenie z wykorzystaniem chemioterapii: 0,36 (0,28–0,43) -konsolidacja: 0,46 (0,40–0,53) -transplantacja: 0,28 (0,20–0,37) -GvHD: 0,43 (0,36–0,50) -remisja: 0,43 (0,36–0,50) -nawrót: 0,10 (0–0,20) -oporność: -0,11 (-0,21 to -0,01) -funkcjonalnie wyleczeni: 0,76 (0,72–0,79)

Źródło	Cel badania	Metodyka	Narzędzie pomiaru	Wartości użyteczności
Forsythe 2018 [14]	Określenie wartości użyteczności dla danych stanów zdrowia w populacji chorych na AML.	Przeprowadzono przegląd systematyczny artykułów w bazach EMBASE, MEDLINE, Cochrane opublikowanych w okresie od stycznia 2000 do grudnia 2016 r.	mapowanie wartości użyteczności z kwestionariusza EORTC QLQ C30 na EQ-5D, EQ-5D, metoda handlowania czasem	-indukcja: 0,648 -konsolidacja: 0,710 -odpowiedź całkowita: 0,830 -nawrót-0,530 -SCT, leczenie: 0,613 -SCT, wyzdrowienie: 0,810 -SCT, odpowiedź całkowita: 0,826
Leunis 2014 [30]	Określenie wpływu leczenia AML na jakość życia zależną od zdrowia poprzez porównanie HRQoL u pacjentów, którzy przeżyli z HRQoL w populacji ogólnej.	Kwestionariusze wysłano pacjentom, których zdiagnozowano na AML w latach 1999-2011 w szpitalu akademickim i w 2012 wciąż żyją.	EQ-5D	-AML: 0,82 (0,17) Ostatnia otrzymana terapia: -chemioterapia w wysokich dawkach/auto-HSCT: 0,83 -allo-HSCT: 0,82 Nawrót choroby: -bez nawrotu: 0,83 -nawrót: 0,78
Levy 2014 [31]	Określenie inkrementalnego kosztu i lat życia skorygowanych jakością azacytydyny w porównaniu do konwencjonalnych schematów u pacjentów z MDS wysokiego ryzyka oraz AML.	Użyteczności zaczerpnięte z literatury	Mapowanie wartości użyteczności z kwestionariusza EORTC QLQ C30 na EQ-5D, SF-12 przekonwertowane na SF-6D za pomocą algorytmu.	Dla MDS przyjęto wartości użyteczności w zależności od punktu czasowego. Wartości mieszczą się w następujących przedziałach: - 0,67-0,80 dla azacytydyny oraz BSC, - 0,67-0,85 dla chemioterapii niskich dawek, - 0,61-0,83 dla chemioterapii standardowych dawek. Dla AML >30% blast: 0,67
Pan 2010 [38]	Określenie kosztu-efektywności 5-dniowej terapii decytabiną vs. BSC u pacjentów z średnim i wysokim ryzykiem wystąpienia zespołu mielodysplastycznego (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i> , MDS).	Wartości dla AML zostały zmapowane z danych dotyczących pacjentów z MDS, u których wystąpiła progresja do AML.	Wartości dla AML zostały zmapowane z kwestionariusza EORTC QLQ C30 (Alibhai 2007 [2]) na EQ-5D za pomocą algorytmu z publikacji (Kontodimopoulos N 2009 [27]).	AML: 0,53

2.2.Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

2.2.1.Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych w różnych bazach medycznych.

Tabela 59. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 08.07.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	(vyxeos) OR (Cytarabine mixture with daunorubicin) OR (CPX 351) OR CPX-351 OR (Cytarabine/daunorubicin) OR (Daunorubicin/cytarabine) OR (Daunorubicin and cytarabine liposomal injection) OR (Daunorubicin mixture with cytarabine)	123

Tabela 60. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cochrane Collaboration* (wyszukiwanie zakończone 06.06.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	(vyxeos) OR (Cytarabine mixture with daunorubicin) OR (CPX 351) OR CPX-351 OR (Cytarabine/daunorubicin) OR (Daunorubicin/cytarabine) OR (Daunorubicin and cytarabine liposomal injection) OR (Daunorubicin mixture with cytarabine)*	92

*wyniki ograniczono do okresu: styczeń 2019 r. – czerwiec 2019 r.

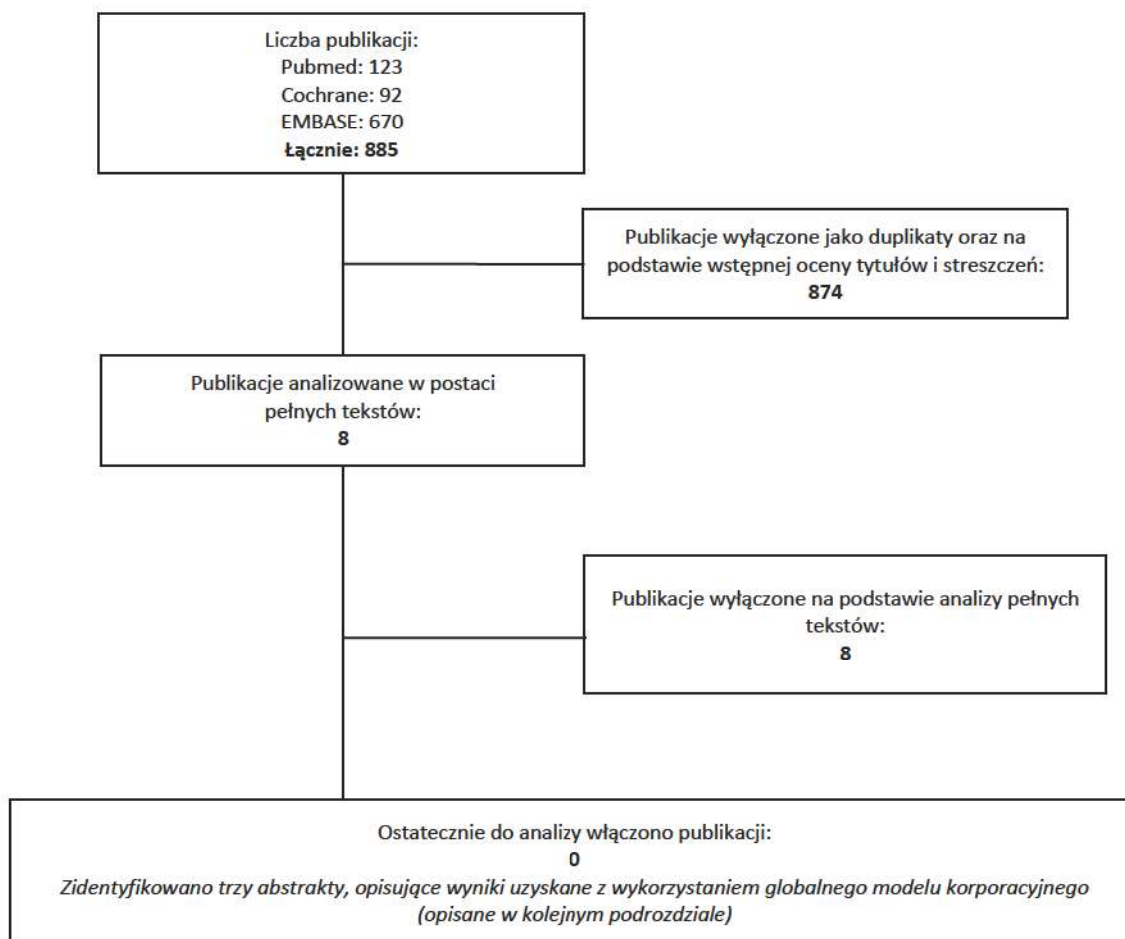
Tabela 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *EMBASE* (wyszukiwanie zakończone 06.06.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	(vyxeos) OR (Cytarabine mixture with daunorubicin) OR (CPX 351) OR CPX-351 OR (Cytarabine/daunorubicin) OR (Daunorubicin/cytarabine) OR (Daunorubicin and cytarabine liposomal injection) OR (Daunorubicin mixture with cytarabine)	670

2.2.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.2.3. Opis publikacji zidentyfikowanych w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 62. Publikacje w formie abstraktów opisujące wyniki analiz ekonomicznych

Kansal 2018 [24] - abstrakt	
Cel badania	Ocena wpływu różnych oszacowań śmiertelności po HCT na opłacalność CPX-351 .
Populacja	Dorośli pacjenci z nowozdiagnozowaną tAML lub AML-MRC.
Porównywane technologie medyczne	CPX-351 vs schemat 7+3 cytarabina/daunorubicyna
Typ modelu	Model przeżycia podzielonego „ <i>Partitioned-survival model</i> ”
Rodzaj analizy	kosztów-efektywności (CEA)
Perspektywa	bd
Horyzont	dożywotni
Wyniki analiz	<p>CPX-351 vs schemat 7+3 cytarabina/daunorubicyna</p> <p>Wartości standaryzowanego wskaźnika śmiertelności (SMR) zależne od wieku pacjentów:</p> <p>ICER = \$111 841/QALY</p> <p>Takie same wartości SMR u wszystkich pacjentów:</p> <p>SMR = 2,25 - ICER = \$125 280/QALY</p> <p>SMR = 4 – ICER = \$151 793/QALY</p> <p>SMR = 1 – ICER = \$102 298/QALY</p>
Wnioski z analizy	CPX-351 jest kosztowo efektywną opcją leczenia dla pacjentów z t-AML lub AML-MRC nawet przy uwzględnieniu potencjalnie zwiększonej śmiertelności po HCT.
Kansal 2018 [25] – abstrakt konferencyjny	
Cel badania	Ocena opłacalności CPX-351 vs 3+7 wśród pacjentów <60 r.ż. w UK
Populacja	Dorośli pacjenci z nowozdiagnozowaną wtórną AML u pacjentów <60 r.ż.
Porównywane technologie medyczne	CPX-351 vs schemat 7+3 cytarabina/daunorubicyna
Typ modelu	Model przeżycia podzielonego „ <i>Partitioned-survival model</i> ”
Rodzaj analizy	kosztów-efektywności (CEA)
Perspektywa	bd
Horyzont	dożywotni
Wyniki analiz	<p>CPX-351 vs 7+3 cytarabina/daunorubicyna</p> <p>Pacjenci w wieku <60 lat</p> <p>ICER = £30 450/QALY</p> <p>Pacjenci w wieku 60 – 75 lat</p> <p>ICER = £51 421/QALY</p>
Wnioski z analizy	Wyniki modelu ekonomicznego wykazują niższy ICER u pacjentów <60 r.ż. niż 60-75 r.ż. dla CPX-351 w porównaniu z 3+7.
Kansal 2017 [23] - abstrakt	
Cel badania	Ocena korzyści klinicznych i kosztów związanych z leczeniem AML za pomocą CPX-351.
Populacja	Dorośli pacjenci z nowozdiagnozowaną tAML lub AML-MRC.
Porównywane technologie medyczne	CPX-351 vs schemat 7+3 cytarabina/daunorubicyna
Typ modelu	Model przeżycia podzielonego „ <i>Partitioned-survival model</i> ”
Rodzaj analizy	kosztów-efektywności (CEA)
Perspektywa	US płatnik komercyjny (<i>US commercial payer</i>)

Horyzont	dożywotni
Wyniki analiz	CPX-351 vs 7+3 cytarabina/daunorubicyna Koszt=\$113 658, QALY=1,02, ICER = \$111 385/QALY
Wnioski z analizy	Wyniki wskazują, iż CPX-351 jest opłacalną opcją leczenia dla pacjentów z t-AML lub AML-MRC.

2.3. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości

Tabela 63. Zestawienie parametrów użytych w modelu

Parametr	Średnia	SE	LCI	UCI	Rozkład	Parametr rozkładu (a)	Parametr rozkładu (b)
Użyteczności: AML (stan wyjściowy)	0,550	0,023	0,000	0,000	Beta	265,912	217,565
Użyteczności: Remisja po indukcji / konsolidacji	0,656	0,021	0,000	0,000	Beta	343,804	180,287
Użyteczności: Remisja po SCT	0,859	0,013	0,000	0,000	Beta	592,240	97,213
Użyteczności: Terapia nieintensywna / terapia ratunkowa / BSC	0,518	0,023	0,000	0,000	Beta	249,453	232,117
Spadek użyteczności: Indukcja DA	0,155	0,016	0,140	0,171	Gamma	96,040	0,002
Spadek użyteczności: Indukcja Vyxeos	0,110	0,011	0,099	0,121	Gamma	96,040	0,001
Spadek użyteczności: Konsolidacja DA	0,113	0,012	0,102	0,124	Gamma	96,040	0,001
Spadek użyteczności: Konsolidacja Vyxeos	0,046	0,005	0,041	0,051	Gamma	96,040	0,000
Spadek użyteczności: HSCT	0,211	0,022	0,190	0,232	Gamma	96,040	0,002
Koszt hospitalizacji: indukcja Vyxeos	■	■	■	■	■	■	■
Dodatkowy koszt hospitalizacji: indukcja II Vyxeos	■	■	■	■	■	■	■
Koszt hospitalizacji: konsolidacja Vyxeos	■	■	■	■	■	■	■
Koszt hospitalizacji: indukcja DA	■	■	■	■	■	■	■
Koszt hospitalizacji: konsolidacja DA	■	■	■	■	■	■	■
Koszty HSCT (całkowity, ważony)	■	■	■	■	■	■	■
Całkowite koszty monitorowania po HSCT: 1 rok	42 677	8 710	34 142	51 212	Gamma	24	1 777
Całkowite koszty monitorowania po HSCT: 2 rok	25 935	5 293	20 748	31 122	Gamma	24	1 080
Koszty monitorowania po uzyskaniu remisji bez nawrotu choroby	1,42	0,29	1,13	1,70	Gamma	24	0,06
Średni ważony koszt terapii po nawrocie choroby	■	■	■	■	■	■	■
Średni ważony koszt terapii w grupie bez odpowiedzi na leczenie	■	■	■	■	■	■	■

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
2. Alibhai SM, Leach M, Kermalli H, et al. The impact of acute myeloid leukemia and its treatment on quality of life and functional status in older adults. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;64:19–30.
3. Analiza Ekonomiczna Ukierunkowana Na Uzasadnienie Ceny Ponatynib (Iclusig®) W Leczeniu Dorosłych Pacjentów Z Przewlekłą Białaczką Szpikową, U Których Występuje Oporność Na Leczenie Innymi Inhibitorami Kinazy Tyrozynowej Lub Zastosowanie Innego Niż Ponatynib Inhibitora Kinazy Tyrozynowej Nie Jest Właściwe Z Powodów Klinicznych, wersja 1.0, 2015
4. Analiza Ekonomiczna Ukierunkowana Na Uzasadnienie Ceny Ponatynib (Iclusig®) W Leczeniu Dorosłych Pacjentów Z Przewlekłą Białaczką Limfoblastyczną O Obecnością Chromosomu Filadelfia Po Niepowodzeniu Lub Nietolerancji Dazatynibu Albo Z Obecnością Mutacji T315L, wersja 1.0, 2015
5. Castejón N., et al. Social preferences for health states associated with acute myeloid leukemia for patients undergoing treatment in the United Kingdom, *Health and Quality of Life Outcomes* (2018) 16:66.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Vyxeos 44 mg/100 mg proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji.
7. Clinical Study Report: Phase III Multicenter Randomized Trial of CPX-351 Liposome Injection versus Cytarabine and Daunorubicin in Patients 60-75 years of Age with Untreated High Risk (Secondary) AML. Data on File.
8. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood.* 2007;109(9):3658-3666.
9. Dillman RO, Davis RB, Green MR, et al. A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B. *Blood.* 1991;78(10):2520-2526.
10. Dumas PY, Bertoli S, Berard E, et al. Azacitidine or intensive chemotherapy for older patients with secondary or therapy-related acute myeloid leukemia. *Oncotarget.* 2017;8(45):79126-79136.
11. Evidera. Assessment of Utilities associated with Acute Myeloid Leukemia Treatment Options.
12. Ferrero D, Crisa E, Marmont F, et al. Survival improvement of poor-prognosis AML/MDS patients by maintenance treatment with low-dose chemotherapy and differentiating agents. *Ann Hematol.* 2014;93(8):1391-1400.
13. Fopp M, Fey MF, Bacchi M, et al. Post-remission therapy of adult acute myeloid leukaemia: one cycle of high-dose versus standard-dose cytarabine. Leukaemia Project Group of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 1997;8(3):251-257.
14. Forsythe A., et al. Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia, *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2018;10 83–92.
15. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 2017. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> data dostępu 20.02.2019 r.
16. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Warszawa. Dostęp online: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html>, data dostępu 22.02.2019.
17. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. Dostęp online: https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/62/1/wskazniki_cen_towarow_i_uslug_konsumpcyjnych_w_grudniu_2016_roku.pdf, data dostępu 22.02.2019.
18. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku. Dostęp online: https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/74/1/wskazniki_cen_towarow_i_uslug_konsumpcyjnych_w_grudniu_2017.pdf, data dostępu 22.02.2019.
19. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2018 roku. Dostęp online: data dostępu 22.02.2019.
20. ██████████ Vyxeos® (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej - analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana. Kraków 2019.
21. ██████████ Vyxeos® (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej - analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana. Kraków 2019.. Kraków 2019.
22. Joshi N., et al. Health State Utilities for Acute Myeloid Leukaemia: A Time Trade-off Study, *PharmacoEconomics*, 2018.
23. Kansal A., Du M., Herrera-Restrepo O., et al. Cost-Effectiveness of CPX-351 Versus 7+3 Regimen in the Treatment of Treatment-Related Acute, *Blood* 2017 130:4674
24. Kansal A., Reifsnider O., Todorova L., Coughlan A., Villa K.F., Impact of post-hematopoietic cell transplant (HCT) survival on cost-effectiveness of CPX-351 versus 7+3 in the treatment of therapy-related AML or AML-MRC in the United States, *Blood* (2018) 132 Suppl. 1. Date of Publication: 1 Nov 2018

25. Kansal A., Reifsnider O., Khankhel Z., Todorova L., Dorman E., Coughlan A., Hoog M., Villa K., COST-EFFECTIVENESS OF CPX-351 VERSUS 3+7 AMONG PATIENTS <60 YEARS OF AGE IN THE TREATMENT OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML) IN THE UNITED KINGDOM (UK), *Value in Health* 21 (2018) 21 Supplement 3 (S41).
26. Komunikaty DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN. Strona internetowa NFZ, aktualności Centrali. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>, data dostępu 01.07.2019.
27. Kontodimopoulos N, Aletras VH, Paliouras D, Niakas D. Mapping the cancer-specific EORTC QLQ-C30 to the preference-based EQ-5D, SF-6D, and 15D instruments. *Value Health*. 2009;12:1151–1157.
28. Lancet J, Uy G, Cortes J. i wsp. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 36:2684-2692.
29. Leczenie nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej (AML) zależnej od terapii (t-AML) lub ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC) w warunkach polskich. Oszacowanie polskich danych przez ekspertów klinicznych. Badanie ankietowe. Instytut Arcana. Grudzień 2018 – Styczeń 2019.
30. Leunis A., et al. Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study, *European Journal of Haematology* 93 (198–206), 2014.
31. Levy A.R., et al. Cost-effectiveness in Canada of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes, *Curr Oncol*, Vol. 21, 2014.
32. Mamolo C. M., et al. A real-world, cross-sectional, community survey of symptoms and health-related quality of life of adults with acute myeloid leukemia, *Future Oncol.*, 2019.
33. Matza L. S., et al. Health State Utilities Associated with Treatment Options for Acute Myeloid Leukemia (AML), *Journal of Medical Economics*, 2019.
34. National Institute for Health and Care Excellence. *Gemtuzumab ozogamicin for untreated acute myeloid leukaemia [ID982]. Lead team presentation to appraisal committee*. 2018.
35. NFZ. Statystyka JGP. Dostęp online: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>, data dostępu 03.04.2019.
36. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.
37. Ornstein MC, Mukherjee S, Mohan S, et al. Predictive factors for latency period and a prognostic model for survival in patients with therapy-related acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2014;89(2):168-173.
38. Pan F., et al. Economic Analysis of Decitabine Versus Best Supportive Care in the Treatment of Intermediate- and High-Risk Myelodysplastic Syndromes From a US Payer Perspective, *Clinical Therapeutics/Volume 32, Number 14*, 2010.
39. Park SH, Chi HS, Cho YU, Jang S, Park CJ. Evaluation of prognostic factors in patients with therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood Res*. 2013;48(3):185-192.
40. Polish Adult Leukemia Group, A PALG prospective multicenter clinical trial to compare the efficacy of two standard induction therapies (DA-90 vs DAC) and two standard salvage regimens (FLAG-IDA vs FLAG-M) in AML patients ≤ 60 years old. PALG-AML1/2016.
41. Polish Adult Leukemia Group, Prospektywne badanie obserwacyjne Polskiej Grupy Leczenia Białaczek Dorosłych (PALG) oceniające wyniki leczenia chorych na ostre białaczki szpikowe w wieku 60 lat lub powyżej z uwzględnieniem całościowej oceny geriatrycznej. PALG-AML 2/2016.
42. POLTRANSPLANT, Biuletyn Informacyjny, Nr 1 (26), czerwiec 2018, ISSN 1428-0825, http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2018.pdf [dostęp:03.04.2019]
43. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
44. ██████████ Vyxeos® (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Praca niepublikowana. Kraków 2019.
45. Thepot S, Itzykson R, Seegers V, et al. Azacitidine in untreated acute myeloid leukemia: a report on 149 patients. *Am J Hematol*. 2014;89(4):410-416.
46. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
47. van Besien K, Artz A, Smith S, et al. Fludarabine, melphalan, and alemtuzumab conditioning in adults with standard-risk advanced acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5728-5738.
48. Wallington M. Variations in Body Surface Area of Patients Receiving Chemotherapy Treatment in England, *Chemotherapy Intelligence Unit*, Oxford. National Cancer Intelligence Network 2013.

49. WHO. ATC/DDD Index 2019. Dostęp online: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/, data dostępu 15.02.2019.
50. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016, Dostęp online: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html>; data dostępu: 31.10.2018.
51. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 77/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
52. Załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 64/2018 DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
53. Załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 77/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
54. Załącznik nr 3 (1t) do Zarządzenia nr 97/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 lipca 2019. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Katalog refundowanych substancji czynnych, Część A, substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP.
55. Załącznik nr 5a do Zarządzenia nr 88/2019 DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 czerwca 2019 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.






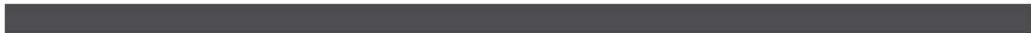

4.SPIS TABEL

Tabela 1. Dane wejściowe do modelu - źródła	14
Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	17
Tabela 3. Zestawienie parametrów modelu dla danych klinicznych	18
Tabela 4. Opis parametrów wykorzystanych w modelu do kalkulacji danych klinicznych	19
.....	20
.....	20
.....	20
.....	21
.....	21
.....	22
.....	23
.....	23
.....	23
.....	24
.....	24
T.....	25
.....	25
.....	26
.....	26
.....	26
.....	27
.....	27
Tabela 23. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte w modelu: OS i EFS.....	28
Tabela 24. Kryteria włączenia i wyłączenia przyjęte w przeglądzie systematycznym publikacji porównujących skuteczność leczenia AML w różnych grupach wiekowych	30
Tabela 25. Strategia wyszukiwania publikacji porównujących skuteczność leczenia AML w różnych grupach wiekowych (Embase).....	31
Tabela 26. Strategia wyszukiwania publikacji porównujących skuteczność leczenia AML w różnych grupach wiekowych (Medline).....	31
Tabela 27. Skuteczność leczenia AML w różnych grupach wiekowych – dane źródłowe	33
Tabela 28. Skuteczność leczenia AML w różnych grupach wiekowych – dane źródłowe	35
Tabela 29. Parametry modelu dla grupy wiekowej <60 lat	36
Tabela 30. Terapie stosowane w przypadku oporności na leczenie i nawrotu choroby – odsetki pacjentów.....	37
Tabela 31. Terapia ratunkowa – schematy stosowane w warunkach polskich	37
Tabela 32. Leczenie nieintensywne – schematy stosowane w warunkach polskich	37

Tabela 33. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Vyxeos® (CPX-351)	38
Tabela 34. Koszt jednostkowy terapii z udziałem produktu leczniczego Vyxeos® (CPX-351)	39
Tabela 35. Koszty jednostkowe produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii	40
Tabela 36. Koszty jednostkowe (za 1 mg) substancji włączonych do analizy	40
Tabela 37. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią	41
Tabela 38. Zestawienie udziału w rynku terapii stosowanych u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie	41
Tabela 39. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów leczonych nieintensywnie z perspektywy NFZ	42
Tabela 40. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów, u których wdrożono leczenie ratunkowe z perspektywy NFZ	43
Tabela 41. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z leczeniem AML	44
Tabela 42. Koszty całkowite hospitalizacji związanej z leczeniem AML	44
Tabela 43. Koszty monitorowania pacjentów po konsolidacji/przeszczepie w remisji	45
Tabela 44. Odsetek pacjentów, z allo-HSCT oraz auto-HSCT	45
Tabela 45. Koszt hospitalizacji związanej z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych	46
Tabela 46. Koszt diagnostyki dawcy w allo-HSCT	47
Tabela 47. Całkowite koszty monitorowania po HSCT	47
Tabela 48. Użyteczności przyjęte dla stanów zdrowotnych w modelu	47
Tabela 49. Spadek użyteczności związany z kolejnymi etapami leczenia w modelu	48
Tabela 50. Zestawienie kosztów; Vyxeos vs. DA (wartości zdyskontowane)	49
Tabela 51. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: Vyxeos vs. DA	50
Tabela 52. Wyniki analizy ekonomicznej	50
Tabela 53. Scenariusze rozpatrywane w deterministycznej analizie wrażliwości	51
Tabela 54. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	52
Tabela 55. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	53
Tabela 56. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 10.04.2019 r.)	59
Tabela 57. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 10.04.2019 r.)	59
Tabela 58. Publikacja dotycząca użyteczności włączona do przeglądu	61
Tabela 59. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 08.07.2019 r.)	63
Tabela 60. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane Collaboration</i> (wyszukiwanie zakończone 06.06.2019 r.)	63
Tabela 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>EMBASE</i> (wyszukiwanie zakończone 06.06.2019 r.)	63
Tabela 62. Publikacje w formie abstraktów opisujące wyniki analiz ekonomicznych	65
Tabela 63. Zestawienie parametrów użytych w modelu	67
.....	76
.....	76
.....	77
.....	77
.....	78
.....	78
.....	79

[REDACTED]	80
[REDACTED]	81
[REDACTED]	82
[REDACTED]	84
[REDACTED]	85
[REDACTED]	85
[REDACTED]	85
[REDACTED]	86
[REDACTED]	86
[REDACTED]	86

5.SPIS RYSUNKÓW I DIAGRAMÓW

Rysunek 1. Stany zdrowotne modelu	13
Rysunek 2. Przepływ pacjentów w modelu	16
Rysunek 3. Krzywa przeżycia czas do otrzymania przeszczepienia lub zgonu w grupie pacjentów bez odpowiedzi na leczenie	24
Rysunek 4. Krzywa przeżycia czas do progresji lub przeszczepienia lub zgonu w grupie pacjentów bez odpowiedzi na leczenie	25
Rysunek 5. Krzywa EFS w grupie pacjentów z remisją, którzy nie otrzymali przeszczepienia	28
Rysunek 6. Krzywa OS w grupie pacjentów z remisją, którzy nie otrzymali przeszczepienia	29
Rysunek 7. Krzywa OS w grupie pacjentów z remisją, którzy otrzymali przeszczepienie	29
Rysunek 8. Krzywa OS w grupie pacjentów bez remisji (brak odpowiedzi na leczenie)	30
Rysunek 9. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia – dane źródłowe	36
	54
	54
	56
R 	57
	58
	83
	83
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	60
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	64

**6. UZUPEŁNIENIE ANALIZY EKONOMICZNEJ W ZWIĄZKU Z PISMEM
PREZESA AOTMIT Z DNIA 13.03.2020 R. O NIEZGODNOŚCIACH
WZGLĘDEM WYMAGAŃ OKREŚLONYCH W ROZPORZĄDZENIU
MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 R. W SPRAWIE
MINIMALNYCH WYMAGAŃ**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

