

INAR

A CERTARA COMPANY

# Vyxeos® (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

**Instytut Arcana**  
Ul. Kuklinskiego 17  
30-720 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 26 36 038  
www.inar.pl

Kraków, październik 2019



© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

## SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY .....	4
INDEKS SKRÓTÓW .....	5
STRESZCZENIE .....	6
<b>1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA .....</b>	<b>8</b>
1.1. CEL ANALIZY .....	8
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO VYXEOS® .....	8
1.2.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Vyxeos® .....	8
1.3. METODYKA I ZAŁOŻENIA .....	9
1.3.1. Perspektywa .....	9
1.3.2. Horyzont czasowy .....	9
1.3.3. Źródła danych .....	10
1.3.4. Porównywane scenariusze .....	10
1.3.5. Dyskontowanie .....	10
1.4. OSZACOWANIE POPULACJI .....	10
1.4.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	11
1.4.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku .....	14
1.4.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	15
1.4.4. Zmiana liczby nowych przypadków AML w czasie .....	15
1.5. UDZIAŁY W RYNKU .....	15
1.5.1. Scenariusz „istniejący” .....	15
1.5.2. Scenariusz „nowy” .....	17
1.5.2.1. Scenariusz „nowy”: wariant dodatkowy .....	18
1.6. DANE KLINICZNE .....	19
1.7. KOSZTY .....	20
1.7.1. Koszt produktu leczniczego Vyxeos® .....	20
1.7.2. Koszty chemioterapii .....	23
1.7.3. Koszty leczenia pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie .....	27
1.7.4. Koszty podania leków .....	29
1.7.5. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem AML .....	29
1.7.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	31
1.7.7. Koszty związane z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych .....	31
1.8. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA .....	33
1.8.1. Zużycie zasobów .....	33
1.8.2. Analiza podstawowa .....	33
1.8.3. Wariant dodatkowy .....	36
1.8.4. Analiza wrażliwości .....	39
1.9. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH .....	43
1.10. OGRANICZENIA I Dyskusja .....	43
1.11. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE .....	44
<b>2. ZAŁĄCZNIK .....</b>	<b>45</b>
2.1. KOSZTY JEDNOSTKOWE PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH U PACJENTÓW Z BRAKIEM ODPOWIEDZI NA LECZENIE .....	45
<b>3. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>48</b>

4. SPIS TABEL .....	50
5. SPIS RYSUNKÓW .....	52

## 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 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	październik 2019 r.	

### AUTORZY – Instytut Arcana

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

### 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

allo-HSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> )
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i> )
AML-MRC	Ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. <i>acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
auto-HSCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> )
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>Best Standard Care</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DA	daunorubicyna + cytarabina („3+7”)
DAC	daunorubicyna + cytarabina + kładrybina
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i> )
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
RIC allo-HSCT	Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych o zmniejszonej intensywności
t-AML	Ostra białaczka szpikowa zależna od terapii (ang. <i>therapy-related acute myeloid leukaemia</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Vyxeos® (CPX-351; daunorubicyna + cytarabina) w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (ang. *therapy-related acute myeloid leukaemia*, t-AML) lub ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. *acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes*, AML-MRC).

### Metodyka i założenia

W analizie wpływu na budżet oszacowano koszty generowane przez dwa scenariusze sytuacyjne:

- scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy Vyxeos® stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii lub ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji nie jest refundowany. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna;
- scenariusz „nowy”, w którym produkt leczniczy Vyxeos® będzie wpisany do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w katalogu C i otrzyma refundację w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie oraz utworzy nową, odrębną grupę limitową.

Populacja docelowa w analizie jest zgodna z populacją określoną przez Charakterystykę produktu leczniczego Vyxeos®.

W oszacowaniach kosztów uwzględniono koszty leków (tj. produktu leczniczego Vyxeos® oraz schematów chemioterapii stosowanych w indukcji, konsolidacji, oraz w grupie pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie), koszty hospitalizacji związanej z leczeniem AML, a także koszty przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych.. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia.

Polskie dane epidemiologiczne oraz informacje dotyczące aktualnej praktyki klinicznej uzyskano w ramach konsultacji przeprowadzonych z ekspertami klinicznymi (badanie ankietowe [10]). Przeprowadzono również alternatywne oszacowania populacyjne oparte na danych epidemiologicznych z dostępnych publikacji naukowych.

Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel® 2013*.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi HTA [1] oraz Rozporządzeniem 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 [24].

### Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Vyxeos® w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od lub ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji wiąże się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego

## Wnioski końcowe

Dotychczas pomimo podjęcia licznych prób poprawy wyników leczenia chorych z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii oraz ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji optymalne leczenie nie zostało opracowane. Grupa ta poddawana jest takiemu samemu leczeniu jak chorzy z innymi spontanicznie rozwijającymi się ostrymi białaczkami szpikowymi, pomimo znacznie gorszych rokowań, jednak zarówno wczesne, jak i odległe wyniki leczenia chorych z t-AML oraz AML-MRC poddanych konwencjonalnej chemioterapii, są gorsze niż u pacjentów z innymi ostrymi białaczkami szpikowymi. Istnieje zatem silna niezaspokojona potrzeba medyczna (ang. *unmet need*) w rozpatrywanej grupie chorych.

Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną w populacji chorych z t-AML oraz AML-MRC jest Vyxeos®, produkt liposomowy zawierający w stałych proporcjach daunorubicynę i cytarabinę w stosunku molowym 1:5. Zgodnie z rezultatami randomizowanego badania klinicznego Study 301 wykazano lepszą skuteczność leczenia produktem Vyxeos® (CPX-351) w porównaniu do obecnie stosowanego schematu dwulekowego składającego się z daunorubicyny oraz cytarabiny (DA 3+7). Istotną statystycznie poprawę wyników zdrowotnych uzyskano dla najważniejszych punktów końcowych, określających przebieg choroby i jej dalsze rokowanie, takich jak: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od zdarzeń, całkowita remisja choroby, remisja choroby ogółem.

Z uwagi na brak finansowania ze środków publicznych dostęp do leczenia z udziałem produktu leczniczego Vyxeos® w Polsce nie jest aktualnie możliwy. Związana z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego refundacja CPX-351 w ramach katalogu chemioterapii stanowi dla pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii oraz ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji szansę na dostęp do skutecznej terapii zarejestrowanej w leczeniu t-AML i AML-MRC.

## 1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Vyxeos® (CPX-351; daunorubicyna + cytarabina) w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (ang. *therapy-related acute myeloid leukaemia*, t-AML) lub ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. *acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes*, AML-MRC).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Jazz Pharmaceuticals*.

### 1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Vyxeos®

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Vyxeos®.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Vyxeos® (CPX-351)

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa <sup>1</sup>	Vyxeos®
Nazwa międzynarodowa <sup>1</sup>	CPX-351
Postać i dawka produktu leczniczego <sup>1</sup>	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 44 mg daunorubicyny i 100 mg cytarabiny
Zawartość opakowania jednostkowego <sup>1</sup>	Opakowanie jednostkowe zawiera 1 fiolkę, 44 mg daunorubicyny i 100 mg cytarabiny
Wnioskowane wskazanie	Leczenie nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii (ang. <i>therapy-related acute myeloid leukaemia</i> , t-AML) lub ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. <i>acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes</i> , AML-MRC)
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach katalogu chemioterapii
Cena zbytu netto <sup>1</sup>	██████████
Czy lek stanowi podstawę limitu? <sup>2</sup>	Tak. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Vyxeos® <sup>2</sup>
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy <sup>1</sup>	Bezpłatnie
Instrument dzielenia ryzyka (RSS) <sup>1</sup>	Nie

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

<sup>2</sup> Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Vyxeos® przedstawiono w rozdziale 1.2.1.

#### 1.2.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Vyxeos®

CPX-351 nie podlega aktualnie finansowaniu ze środków publicznych w Polsce (nie figuruje w obowiązującym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [19]). Wyniki analizy klinicznej [6] wskazują na istotnie lepszą skuteczność leczenia produktem Vyxeos® (CPX-351) w porównaniu do obecnie stosowanego schematu dwulekowego składającego się z daunorubicyny oraz cytarabiny (DA 3+7). Zgodnie z rezultatami badania *Study 301*:

- wartość parametru HR CPX-351 vs DA dla przeżycia całkowitego wynosi 0,69 (95% CI: 0,50 – 0,92),
- wartość parametru HR CPX-351 vs DA dla przeżycia wolnego od zdarzeń wynosi 0,74 (95% CI: 0,58 – 0,96),



- wartość parametru OR CPX-351 vs DA dla całkowitej remisji choroby wynosi 1,69 (95% CI: 1,03 – 2,78),
- wartość parametru OR CPX-351 vs DA dla remisji choroby ogółem wynosi 1,77 (95% CI: 1,11 – 2,81).

Zatem postać farmaceutyczna produktu Vyxeos® w istotny sposób wpływa na osiągnięcie dodatkowego efektu zdrowotnego w porównaniu do daunorubicyny oraz cytarabiny podawanych w skojarzeniu jako osobne produkty.

Aktualnie nie jest refundowany lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, spełniający kryterium podobnej skuteczności w stosunku do produktu Vyxeos®. W związku z powyższym wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Vyxeos® w ramach katalogu chemioterapii będzie się wiązało z utworzeniem nowej, odrębnej grupy limitowej. Równocześnie produkt leczniczy Vyxeos® we wnioskowanej prezentacji stanie się podstawą limitu w nowej grupie.

### 1.3. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na budżet oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wynikające z refundacji dostępnego w ramach katalogu chemioterapii produktu leczniczego Vyxeos® w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii lub ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji.

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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 [24] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft® Office Excel® 2013*, który został dołączony do wniosku refundacyjnego.

W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice między wartościami w nim przedstawionymi a wartościami widocznymi w arkuszu kalkulacyjnym. Różnice te nie wpływają jednak na poprawność przeprowadzanych obliczeń.

W dalszych podrozdziałach przedstawiono szczegółowy opis metodyki przeprowadzenia analizy wpływu na budżet.

#### 1.3.1. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na to, iż substancje lecznicze stosowane w ramach katalogu chemioterapii wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent).

#### 1.3.2. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub

obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii ze środków publicznych [1].

Niniejszą analizę przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego, biorąc pod uwagę prognozy *Jazz Pharmaceuticals* wskazujące na przewidywany czas potrzebny do osiągnięcia docelowego poziomu udziałów w rynku.

### 1.3.3. Źródła danych

W opracowaniu wykorzystano z danych, których zastosowanie wiązać się będzie z najmniejszym błędem oszacowań. Polskie dane epidemiologiczne uzyskano w ramach konsultacji przeprowadzonych z ekspertami klinicznymi (badanie ankietowe: *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* [17]). Przeprowadzono również alternatywne oszacowania populacyjne oparte na danych epidemiologicznych z dostępnych publikacji naukowych. Dane dotyczące kosztów zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia MZ [19], Zarządzeń Prezesa NFZ [33] oraz komunikatów DGL NFZ [14].

Zaletą wykorzystanych źródeł jest fakt, że odzwierciedlają one polskie warunki i praktykę kliniczną. Wszelkie niepewności testowano w ramach analizy wrażliwości.

### 1.3.4. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet oszacowano koszty generowane przez dwa scenariusze sytuacyjne:

- scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy Vyxeos® stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii lub ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji nie jest refundowany. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna;
- scenariusz „nowy”, w którym produkt leczniczy Vyxeos® będzie wpisany do *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* w katalogu C (Leki, stosowane w ramach chemioterapii) i otrzyma refundację w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie oraz utworzy nową, odrębną grupę limitową.

### 1.3.5. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [1].

## 1.4. Oszacowanie populacji

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białacek występujących u dorosłych. Według danych SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) liczba nowych zachorowań na AML w populacji amerykańskiej, na podstawie danych epidemiologicznych z lat 2010–2014, wynosi 4,2 przypadku/100 tys./rok. I zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób > 60. rż. oraz 25/100 000/rok u osób > 80. rż.). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok) [9, 3].

Informacje o zapadalności na AML w Polsce na podstawie rejestru pacjentów oraz w oparciu o dane NFZ zostały przedstawione w dwóch publikacjach: Seferyńska 2014 [25] oraz Budziszewska 2017 [3].

W 2003 roku w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii utworzono rejestr zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych, który opierał się na zgłoszeniach zachorowań przesyłanych z ośrodków hematologicznych. W latach 2004–2010 raportowano rocznie około 650 zachorowań, z czego ponad 80% stanowiły ostre białaczki szpikowe (AML) - od 424 do 637 zachorowań (średnia 538, mediana 558). Surowy współczynnik zachorowalności na AML wyniósł 1,8/100 000 ludności w wieku co najmniej 18 lat. [25]

Analiza liczby zachorowań z podziałem na grupy wiekowe poniżej i powyżej 60. roku życia wykazała stały wzrost udziału pacjentów z grupy starszej (od 46% wszystkich przypadków w 2004 roku do 61% w 2010 roku). Rocznie zgłaszano średnio 32 zachorowania osób w wieku 18–29 lat; 42 — w wieku 30–39 lat; 49 — w wieku 40–49 lat; 109 — w wieku 50–59 lat; 127 — w wieku 60–69 lat, a największą liczbę 186 zachorowań — w grupie powyżej 70. roku życia. U osób starszych odnotowano stały wzrost liczby zachorowań. [25]

W publikacji Budziszewska 2017 [17] liczbę nowych przypadków AML oszacowano na podstawie analizy rozpoznanych raportowanych przez podmioty opieki zdrowotnej do NFZ, według klasyfikacji ICD-10, w układzie 5-znakowym. Współczynnik zapadalności rejestrowanej na ostre białaczki szpikowe (AML) w 2014 roku oszacowano na 4,1/100 tys. (około 1 600 pacjentów), a wskaźnik chorobowości rejestrowanej — 10,9/100 tys. (około 4 200 pacjentów) [3].

Zgodnie z przeprowadzonym przeglądem literatury, którego wyniki zostały przedstawione w analizie problemu decyzyjnego [7], częstość występowania ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii waha się w przedziale od 6,6% do 7,7% [10, 8, 13] (publikacje raportujące niższe wartości analizują niepełną populację z t-AML [23, 2]). Z kolei odsetek chorych określonych, jako AML-MRC wahał się od 11,5% do 18,7% [10, 23, 8], przy czym należy zwrócić uwagę, iż definicje samej AML-MRC zastosowane w odnalezionych publikacjach nie są zbieżne i zgodne z proponowanym przez WHO 2016 podziałem i nie obejmują wszystkich przypadków AML-MRC według najnowszej definicji WHO.

Nie zidentyfikowano w literaturze danych polskich odnoszących się do częstości występowania t-AML oraz AML-MRC.

#### **1.4.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana**

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Vyxeos® [4] oceniana technologia wskazana jest do stosowania w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii (ang. *therapy-related acute myeloid leukaemia*, t-AML) lub ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. *acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes*, AML-MRC).

Liczbę dorosłych pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wyznaczono w oparciu o opinię ekspertów klinicznych uzyskaną w ramach badania ankietowego (*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* [17]). Jako wartość w analizie podstawowej przyjęto średnią z odpowiedzi pięciu ekspertów.

Tabela 2. Wielkość populacji pacjentów z AML (ogółem) oraz t-AML i AML-MRC w warunkach polskich

Parametr	Grupa wiekowa	Analiza podstawowa
Wielkość populacji z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML)	■	■
Populacja pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (t-AML)	■	■
	■	■
Populacja pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC)	■	■
	■	■
Razem: t-AML + AML-MRC	■	■
	■	■

Zarówno aktualna praktyka kliniczna (schematy DA oraz DAC) jak również terapia produktem Vyxeos® zaliczane są do chemioterapii intensywnej, której stosowanie zapewnia największą szansę na uzyskanie całkowitej remisji i wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do takiego leczenia również oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego [17].

Tabela 3. Odsetki pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego w warunkach polskich

Parametr	Grupa wiekowa	Analiza podstawowa
Odsetek pacjentów leczonych intensywnie	■	■
	■	■

Na podstawie danych zaprezentowanych w dwóch poprzednich tabelach przeprowadzono oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.

Tabela 4. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Stan aktualny*
Populacja pacjentów z t-AML oraz AML-MRC leczona intensywnie: 18-60 r.ż.	■
Populacja pacjentów z t-AML oraz AML-MRC leczona intensywnie: ≥60 r.ż.	■
<b>Razem: populacja pacjentów z t-AML oraz AML-MRC leczona intensywnie</b>	■

\* liczebności pacjentów przedstawiono jako wartości całkowite

W ramach analizy wpływu na budżet przeprowadzono również oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana na podstawie danych epidemiologicznych. Rozpatrywano trzy warianty:

- Scenariusz alternatywny, w którym wykorzystano dane pochodzące z opracowania *Epidemiology of Acute Myeloid Leukaemia – EU28* [5] (źródło to zawiera informacje o epidemiologii AML w krajach Unii Europejskiej oszacowane w oparciu o dane z rejestrów AML, a także publikacje zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego literatury):

Tabela 5. Liczebność populacji pacjentów z AML (ogółem) oraz t-AML i AML-MRC – dane wejściowe, scenariusz alternatywny

Parametr	Grupa wiekowa	Wartość
Wielkość populacji z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML)		
Populacja pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (t-AML)		
Populacja pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC)		
Razem: t-AML + AML-MRC		

- Scenariusz minimalny, na podstawie publikacji Seferyńska 2014 [25], przy czym częstość występowania t-AML i AML-MRC oszacowano z wykorzystaniem danych z przeprowadzonego przeglądu literatury, którego wyniki zostały przedstawione w analizie problemu decyzyjnego [7],
- Scenariusz maksymalny, na podstawie publikacji Budziszewska 2017 [3], przy czym częstość występowania t-AML i AML-MRC oszacowano z wykorzystaniem danych z przeprowadzonego przeglądu literatury, którego wyniki zostały przedstawione w analizie problemu decyzyjnego [7].

Tabela 6. Liczebność populacji pacjentów z AML (ogółem) oraz t-AML i AML-MRC – dane wejściowe, scenariusze minimalny i maksymalny

Parametr	Grupa wiekowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Wielkość populacji z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML)	ogółem	538	1 600
Odsetek pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (t-AML)	ogółem	6,6%	7,7%
Odsetek pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC)	ogółem	11,5%	18,7%
Odsetek pacjentów w grupach wiekowych 18-60 r.ż. oraz ≥60 r.ż.	18-60 r.ż.	42,6%	33,5%
	≥60 r.ż.	57,4%	66,6%

We wszystkich trzech scenariuszach odsetek pacjentów leczonych intensywnie przyjęto zgodnie z wynikami badania ankietowego [17]. W tabeli poniżej zestawiono źródła danych wykorzystane w oszacowaniu populacji na podstawie danych epidemiologicznych.

Tabela 7. Oszacowania populacji na podstawie danych epidemiologicznych – źródła danych

Parametr	Scenariusz alternatywny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Wielkość populacji z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML)		Seferyńska 2014 [25]	Budziszewska 2017 [3]
Odsetek lub liczba pacjentów z nowo rozpoznaną t-AML	<i>Epidemiology of Acute Myeloid Leukaemia – EU28</i> [5]	[10, 8, 13] (minimum)	[10, 8, 13] (maksimum)
Odsetek lub liczba pacjentów z nowo rozpoznaną AML-MRC		[10, 23, 8] (minimum)	[10, 23, 8] (maksimum)

Parametr	Scenariusz alternatywny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Odsetek lub liczba pacjentów w podziale na grupy wiekowe 18-60 r.ż. oraz ≥60 r.ż.: t-AML		Seferyńska 2014 [25]	Budziszewska 2017 [3]*
Odsetek lub liczba pacjentów w podziale na grupy wiekowe 18-60 r.ż. oraz ≥60 r.ż.: AML-MRC			
Odsetek pacjentów leczonych intensywnie	badanie ankietowe [17]	badanie ankietowe [17]	badanie ankietowe [17]

\* na podstawie Ryciny 3. z publikacji Budziszewska 2017 [17] (udziały grupy wiekowej 55-64 podzielono po połowie pomiędzy grupę 18-60 r.ż. oraz ≥60 r.ż.)

Wyniki oszacowań liczebności populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana uzyskane w oparciu o dane epidemiologiczne zaprezentowano poniżej.

**Tabela 8. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana: scenariusze oparte o dane epidemiologiczne**

Parametr	Grupa wiekowa	Scenariusz alternatywny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Wielkość populacji z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML)	ogółem	■	538	1 600
Populacja pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (t-AML)	ogółem	■	36	123
	18-60 r.ż.	■	15	41
	≥60 r.ż.	■	20	82
Populacja pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC)	ogółem	■	62	299
	18-60 r.ż.	■	26	100
	≥60 r.ż.	■	36	199
Razem: t-AML + AML-MRC	ogółem	■	97	422
	18-60 r.ż.	■	41	141
	≥60 r.ż.	■	56	281
Razem: t-AML + AML-MRC z uwzględnieniem odsetka pacjentów leczonych intensywnie	ogółem	■	■	■
	18-60 r.ż.	■	■	■
	≥60 r.ż.	■	■	■

Wyniki analizy uzyskane w oparciu o scenariusze oparte na danych epidemiologicznych zostały przedstawione w ramach analizy wrażliwości.

#### 1.4.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Vyxeos® będzie stosowany w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii lub ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji. Wielkość populacji docelowej wskazanej we wniosku jest zatem równa wielkości populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Tabela 9. Populacja docelowa pacjentów wskazana we wniosku

Parametr	Stan obecny
Populacja docelowa*	■

\* liczebności pacjentów przedstawiono jako wartości całkowite

### 1.4.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie produkt leczniczy Vyxeos® nie jest finansowany ze środków płatnika publicznego w Polsce, a liczba pacjentów stosujących obecnie ww. produkt jest równa 0.

Tabela 10. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Wartość
Liczebność pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0

### 1.4.4. Zmiana liczby nowych przypadków AML w czasie

Zgodnie z publikacją Seferyńska 2014 [25] w latach 2004-2010 można zaobserwować stabilizację z tendencją spadkową surowych współczynników zachorowalności na ostrą białaczkę szpikową (wyjątkiem był rok 2006). Stały wzrost liczby nowo zdiagnozowanych przypadków AML odnotowano u osób starszych. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują na utrzymywanie się zachorowalności na białaczkę szpikową na stałym poziomie od lat 90. XX wieku u obu płci [15], przy czym analiza ta obejmuje wszystkie rozpoznania ICD-10 opisywane kodem C92, a więc także między innymi przewlekłą białaczkę szpikową (C92.1) czy podostrą białaczkę szpikową (C92.2).

Biorąc pod uwagę brak wyraźnego trendu wzrostowego bądź malejącego dla zapadalności AML w opracowaniach epidemiologicznych, w analizie podstawowej przyjęto brak wzrostu lub spadku zapadalności w kolejnych latach horyzontu czasowego. W kalkulatorze MS Excel dołączonym do bieżącego opracowania istnieje możliwość określenia przez użytkownika procentowej zmiany rocznej liczby nowych przypadków AML.

## 1.5. Udziały w rynku

Udziały w rynku każdej interwencji wyliczono jako wartość średnią z odpowiedzi ekspertów klinicznych udzielonych w ramach badania ankietowego [17]. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że udziały w rynku pozostaną niezmiennie w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. Z kolei w scenariuszu nowym założono stopniowe dochodzenie do docelowego poziomu odsetka pacjentów leczonych produktem Vyxeos® wskazanego w badaniu ankietowym. Zgodnie z prognozami *Jazz Pharmaceuticals* przewidywany czas potrzebny do osiągnięcia docelowego poziomu udziałów w rynku wynosi 3 lata.

### 1.5.1. Scenariusz „istniejący”

Obecnie produkt leczniczy Vyxeos® nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, dlatego nie został uwzględniony w ramach scenariusza „istniejącego”. Aktualna praktyka kliniczna w grupie pacjentów, którzy mogą otrzymać leczenie intensywne obejmuje następujące schematy chemioterapii:

- DA („3+7”): daunorubicyna + cytarabina w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-7 (infuzja ciągła) w indukcyj i indukcyj II; istnieją dwa warianty dawkowania daunorubicyny zgodnie z protokołami PALG AML-1 [22] i PALG AML-2 [20]:

- DA 60 - 60 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3, w indukcji i indukcji II,
- DA 90 - 90 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3 w indukcji oraz 45 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3 w indukcji II,
- DAC: daunorubicyna (60 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3 w indukcji i indukcji II) + cytarabina (w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> w grupie wiekowej <60 r.ż. lub 100 mg/m<sup>2</sup> w grupie wiekowej ≥60 r.ż., w dniach 1-7 (infuzja ciągła), w indukcji i indukcji II) + kladrybina (5 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-5 w indukcji i indukcji II).

Biorąc pod uwagę odsetki wskazane przez ekspertów klinicznych [17] wyznaczono liczbę dorosłych chorych z populacji docelowej, leczonych poszczególnymi schematami terapeutycznymi.

W poniższej tabeli przedstawiono udziały w rynku w scenariuszu „istniejącym” oraz liczby pacjentów leczonych poszczególnymi interwencjami.

**Tabela 11. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”**

Interwencja	Grupa wiekowa	Udziały w rynku [%]			Liczba pacjentów – analiza podstawowa		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Vyxeos®	18-60 r.ż.	0%	0%	0%	0	0	0
	≥60 r.ż.	0%	0%	0%	0	0	0
	<b>Razem</b>	-	-	-	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
DA 60	18-60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	≥60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	<b>Razem</b>	■	■	■	■	■	■
DA 90	18-60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	≥60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	<b>Razem</b>	■	■	■	■	■	■
DAC	18-60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	≥60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	<b>Razem</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Suma</b>	<b>Razem</b>	■	■	■	■	■	■





### 1.5.2. Scenariusz „nowy”

W scenariuszu „nowym” założono, że produkt leczniczy Vyxeos® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach kategorii refundacyjnej chemioterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii oraz ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji.

Docelowe odsetki pacjentów leczonych produktem Vyxeos® w scenariuszu nowym przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego [17]. Zgodnie z prognozami *Jazz Pharmaceuticals* przewidywany czas potrzebny do osiągnięcia docelowego poziomu udziałów w rynku wynosi 3 lata. W analizie założono liniowy wzrost udziałów w rynku przez produkt Vyxeos®.

Tabela 12. Tempo przejścia rynku przez produkt Vyxeos®

Parametr	I rok	II rok	III rok
% docelowych udziałów produktu Vyxeos®	33,3%	66,7%	100,0%

W analizie podstawowej przyjęto, że Vyxeos® przejmuje udziały w rynku tylko od schematu DA, tj. komparatora rozpatrywanego w analizie efektywności klinicznej oraz w analizie ekonomicznej.

Tabela 13. Przejęcie udziałów w rynku przez produkt leczniczy Vyxeos® – scenariusz „nowy”

Interwencja	Grupa wiekowa	Przejęcie udziałów przez produkt Vyxeos® po uzyskaniu refundacji		
		I rok	II rok	III rok – poziom docelowy [17]
DA 60	18-60 r.ż.	■	■	■
	≥60 r.ż.	■	■	■
DA 90	18-60 r.ż.	■	■	■
	≥60 r.ż.			

W poniższej tabeli przedstawiono udziały w rynku w scenariuszu „nowym” oraz liczby pacjentów leczonych poszczególnymi interwencjami, oszacowane w oparciu o udziały w rynku w scenariuszu istniejącym oraz prognozowany poziom przejścia rynku.

Tabela 14. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

Interwencja	Grupa wiekowa	Udziały w rynku [%]			Liczba pacjentów – analiza podstawowa		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Vyxeos®	18-60 r.ż.	■	■	■			■
	≥60 r.ż.	■	■	■		■	■
	Razem				■	■	■
DA 60	18-60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	≥60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	Razem				■	■	■
DA 90	18-60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	≥60 r.ż.	■	■	■			
	Razem				■	■	■

Interwencja	Grupa wiekowa	Udziały w rynku [%]			Liczba pacjentów – analiza podstawowa		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
DAC	18-60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	≥60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	Razem	■	■	■	■	■	■
Suma	Razem	■	■	■	■	■	■



### 1.5.2.1. Scenariusz „nowy”: wariant dodatkowy

W ramach analizy wpływu na budżet przeprowadzono także wariant dodatkowy, w którym produkt Vyxeos® przejmuje udziały w rynku zarówno od schematu DA, jak i DAC.

Tabela 15. Przejęcie udziałów w rynku przez produkt leczniczy Vyxeos® – scenariusz „nowy”, wariant dodatkowy

Interwencja	Grupa wiekowa	Przejęcie udziałów przez produkt Vyxeos® po uzyskaniu refundacji		
		I rok	II rok	III rok – poziom docelowy [17]
DA 60	18-60 r.ż.	■	■	■
	≥60 r.ż.	■	■	■
DA 90	18-60 r.ż.	■	■	■
	≥60 r.ż.	■	■	■
DAC	18-60 r.ż.	■	■	■
	≥60 r.ż.	■	■	■

W poniższej tabeli przedstawiono udziały w rynku w scenariuszu „nowym” dla wariantu dodatkowego oraz liczby pacjentów leczonych poszczególnymi interwencjami, oszacowane w oparciu o udziały w rynku w scenariuszu istniejącym oraz prognozowany poziom przejścia rynku.

Tabela 16. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”, wariant dodatkowy

Interwencja	Grupa wiekowa	Udziały w rynku [%]			Liczba pacjentów – analiza podstawowa		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Vyxeos®	18-60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	≥60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	Razem	■	■	■	■	■	■
DA 60	18-60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	≥60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	Razem	■	■	■	■	■	■
DA 90	18-60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	≥60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	Razem	■	■	■	■	■	■
DAC	18-60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	≥60 r.ż.	■	■	■	■	■	■
	Razem	■	■	■	■	■	■
Suma	Razem	■	■	■	■	■	■



## 1.6. Dane kliniczne

W analizie wpływu na budżet w celu oszacowania odsetków pacjentów, którzy otrzymają indukcyjną II oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (grupa ta po indukcyjnej otrzymuje konsolidację, podczas gdy pozostali pacjenci są leczeni schematami nieintensywnymi bądź terapią ratunkową) wykorzystano wyniki randomizowanego badania klinicznego Lancet 2018 [16], włączonego do analizy klinicznej.

Tabela 17. Dane kliniczne z badania Lancet 2018 [16] wykorzystane w analizie

Parametr	Punkt końcowy w publikacji Lancet 2018 [16]	Vyxeos®	DA
Odsetek pacjentów, którzy otrzymali indukację II	<i>Proportions of patients received a second induction</i>	31,4%	33,8%
Odsetek pacjentów, którzy otrzymali konsolidację	<i>Overall remission rate (CR + CRi)</i>	47,7%	33,3%

W analizie założono, że wartości powyższych parametrów dla grupy leczonej schematem DAC będą identyczne jak dla grupy DA.

Protokoły leczenia stosowane w warunkach polskich (PALG AML-1 [22] i PALG AML-2 [20]) definiują sposób leczenia po okresie indukacji, w zależności od grupy wiekowej, odpowiedzi na leczenie oraz grupy ryzyka cytogenetyczno-molekularnego, do której został zakwalifikowany pacjent. Odsetki chorych należących do poszczególnych grup ryzyka zostały oszacowane na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych [17].

Tabela 18. Odsetki pacjentów kwalifikujących się do grup ryzyka cytogenetyczno-molekularnego

Grupa ryzyka cytogenetyczno-molekularnego	Grupa wiekowa 18-60 r.ż.	Grupa wiekowa ≥60 r.ż.
Korzystne (niskie)	■	■
Pośrednie	■	■
Niekorzystne (wysokie)	■	■

Na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych [17] oszacowano także odsetki pacjentów, którzy otrzymają leczenie poindukcyjne zgodnie ze ścieżkami wskazanymi w protokołach PALG AML-1 [22] i PALG AML-2 [20]. Wykorzystane w analizie wartości zostały przedstawione w rozdziałach opisujących kalkulacje kosztów leczenia konsolidacji oraz leczenia nieintensywnego i terapii ratunkowej w grupie bez odpowiedzi na leczenie.

## 1.7. Koszty

W celu obliczenia kosztów rozważanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty substancji czynnej CPX-351 (produkt Vyxeos®);
- koszty istniejącej praktyki klinicznej (schematy DA, DAC);
- koszty substancji stosowanych w leczeniu pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie;
- koszty hospitalizacji związanej z podaniem substancji czynnych i leczeniem zdarzeń niepożądanych;
- koszty związane z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.

W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice między wartościami w nim przedstawionymi a wartościami widocznymi w arkuszu kalkulacyjnym.

### 1.7.1. Koszt produktu leczniczego Vyxeos®

W scenariuszu „nowym” przyjęto, iż produkt leczniczy Vyxeos® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii lub ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla

pacjentów bezpłatnie w ramach kategorii refundacyjnej chemioterapii i utworzy nową, odrębną grupę limitową (patrz rozdział 1.2.1).

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat kosztów produktu leczniczego Vyxeos® (CPX-351) uwzględnionych w scenariuszu „nowym” niniejszej analizy.

**Tabela 19. Koszt produktu leczniczego Vyxeos® – scenariusz „nowy”**

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

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

<sup>2</sup> W bazie WHO nie podano DDD dla Vyxeos® (stan na dzień 14.08.2019) [29].

<sup>3</sup> Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [27] lek stosowany w ramach chemioterapii kwalifikowany jest do odpłatności: bezpłatnie.

W celu wyznaczenia uwzględnionego w scenariuszu „nowym” kosztu jednostkowego terapii z udziałem produktu leczniczego Vyxeos® przypadającego na pacjenta z populacji docelowej posłużono się następującymi danymi:

- Przedstawionymi w powyższej tabeli kosztami produktu leczniczego Vyxeos®;
- Dawkowaniem zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vyxeos® [4];
- Średnią powierzchnią ciała pacjentów przyjętą zgodnie z posterem Wallington 2013 [28] (1,83 m<sup>2</sup>);

W tabeli poniżej przedstawiono kolejne kroki oszacowania kosztu terapii CPX-351.

Tabela 20. Koszt jednostkowy terapii z udziałem produktu leczniczego Vyxeos® (CPX-351) – scenariusz „nowy”

Parametr	Vyxeos® (CPX-351)			Źródło danych/komentarz
	Indukcja	II indukcja	Konsolidacja	
Droga podania leku	i.v.			ChPL Vyxeos®[4]
Zalecana dawka [mg/m <sup>2</sup> ]	daunorubicyna 44 mg/m <sup>2</sup> i cytarabina 100 mg/m <sup>2</sup>	daunorubicyna 44 mg/m <sup>2</sup> i cytarabina 100 mg/m <sup>2</sup>	daunorubicyna 29 mg/m <sup>2</sup> i cytarabina 65 mg/m <sup>2</sup> *	ChPL Vyxeos®[4]
Średnia powierzchnia ciała pacjenta [m <sup>2</sup> ]	1,83			Wallington 2013 [28]
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® (patrz Tabela 19) oraz zawartość opakowania jednostkowego (144 mg substancji)
Koszt jednorazowej dawki [PLN]	■	■	■	Jazz Pharmaceutical
Liczba podań/etap terapii	3	2	2	ChPL Vyxeos®[4]
Koszt leku/ etap terapii [PLN]	■	■	■	-

\* zgodnie z ChPL Vyxeos®[4] w cyklach konsolidacyjnych, podawanych w ramach badań klinicznych, dawka produktu Vyxeos była zmniejszona do 65 jednostek/m<sup>2</sup>/dzień (co odpowiada 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup>). W analizie przyjęto powyższą wartość dawki jednostkowej (dokładne oszacowanie wielkości dawki daunorubicyny przy użyciu współczynnika 0,65 dałoby wartość 28,6 mg/m<sup>2</sup>)

\*\* koszt jednej konsolidacji

Dane na temat odsetków pacjentów otrzymujących liczbę kursów konsolidacji wyznaczono w oparciu o opinię ekspertów klinicznych [17] (% chorych zakwalifikowanych do grup ryzyka cytogenetyczno-molekularnego oraz leczonych zgodnie z poszczególnymi ścieżkami klinicznymi wskazanymi w protokołach PALG AML-1 [22] i PALG AML-2 [20]). W poniższej tabeli przedstawiono kalkulację całkowitego kosztu leczenia produktem Vyxeos® w konsolidacji.

Tabela 21. Uśredniony całkowity koszt leczenia produktem Vyxeos® w konsolidacji

Wiek	Grupa ryzyka	Odsetek pacjentów	Ścieżka terapeutyczna	Vyxeos® (tak / nie)	Odsetek pacjentów	Koszt całkowity terapii CPX-351 ważony odsetkami pacjentów [PLN]	Średni koszt całkowity w grupie wiekowej [PLN]	Źródła
≥60 r.ż.	Korzystne	■	Konsolidacja x2	tak	■	■	■	[17, 20]
	Pośrednie	■	Konsolidacja x2	tak	■	■		
			Konsolidacja x2 + RIC allo-HSCT	tak	■	■		
	Niekorzystne	■	RIC allo-HSCT	nie	■	■		
			Konsolidacja x3	tak	■	■		
	BSC	nie	■	■				
18-60 r.ż.	Korzystne	■	Konsolidacja x3	tak	■	■	■	[17, 22]
			Konsolidacja x2 + auto-HSCT	tak	■	■		
	Pośrednie	■	Konsolidacja x3	tak	■	■		
			Konsolidacja x2 + auto-HSCT*	tak	■	■		
	Niekorzystne	■	Konsolidacja x2 + allo-HSCT#	tak	■	■		
			Konsolidacja x3	tak	■	■		
Konsolidacja x2 + allo-HSCT#	tak	■	■					

\* zgodnie z protokołem [20]

\*\* dopełnienie do 100% względem wartości wskazanej przez ekspertów klinicznych dla ścieżki z RIC allo-HSCT

\*\*\* dopełnienie do 100% względem wartości wskazanej przez ekspertów klinicznych dla ścieżki z auto-HSCT

\*\*\*\* dopełnienie do 100% względem wartości wskazanej przez ekspertów klinicznych dla ścieżek z auto-HSCT i allo-HSCT

# zgodnie z protokołem [22] do czasu znalezienia dawcy choroby kontynuują chemioterapię konsolidującą; przyjęto liczbę konsolidacji jak dla grupy ryzyka korzystnego z auto-HSCT

### 1.7.2. Koszty chemioterapii

Aktualna praktyka kliniczna w grupie pacjentów, którzy mogą otrzymać leczenie intensywne obejmuje następujące schematy chemioterapii [17, 20, 22]:

- DA – daunorubicyna + cytarabina;
- DAC – daunorubicyna + cytarabina + kładrybina.

Cytarabina oraz kładrybina znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w katalogu C [19]. Natomiast daunorubicyna znajduje się w Katalogu refundowanych substancji czynnych (substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP) [31].

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe (za 1 mg oraz za 1 opakowanie) produktów składających się na cytarabinę oraz kładrybinę w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ [19] i ich rzeczywiste koszty jednostkowe uzyskane z danych DGL NFZ na temat wielkości i wartości zrefundowanych opakowań za okres styczeń-marzec 2019 roku [14] 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.

Tabela 22. 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	-	294,40	-	2,94	-
Kladrybina	Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg, 1 fiol.po 10 ml, 5909990713417	518,01	518,01	235,33	51,80	23,53

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

Tabela 23. Koszty jednostkowe (za 1 mg) substancji włączonych do analizy

Substancja czynna	Ważony koszt za mg [PLN] na podstawie Obwieszczenia MZ	Efektywny ważony koszt za mg [PLN]
Cytarabina	0,09	0,09
Kladrybina	51,80	23,53

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

Dane dotyczące dawkowania poszczególnych schematów chemioterapii w indukcji oraz indukcji II zaczerpnięto z protokołów leczenia AML w Polsce [20, 22]. 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/m<sup>2</sup> w 3-godz. wlewie i.v. co 12h, w dniach 1-3-5) [22],
- W grupie wiekowej ≥60 r.ż. - stosowana jest cytarabina w pośrednich dawkach (ID-AraC; 1 g/m<sup>2</sup> w 3-godz. wlewie i.v. co 12 h w dniach 1-2) [20].



W celu wyznaczenia kosztu jednostkowego chemioterapii posłużono się następującymi danymi:

- Przedstawionymi w powyżej kosztami jednostkowymi substancji czynnych;
- Dawkowaniem zgodnym z protokołami leczenia AML w Polsce [20, 22];
- Średnią powierzchnią ciała pacjentów przyjętą zgodnie z posterem Wallington 2013 [28] (1,83 m<sup>2</sup>);

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

Tabela 24. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią

Etap leczenia	Schemat	Substancja czynna	Dawka [mg/m <sup>2</sup> ]	Liczba podań	Koszt za mg Obwieszczenie MZ / Komunikaty DGL [PLN]	Koszt schematu na cykl Obwieszczenie MZ / Komunikaty DGL [PLN]	Źródła danych dotyczące dawkowania	
Indukcja	DA 60	Cytarabina	100	7	0,09/0,09	1 083,05 / 1 082,09	[20]	
		Daunorubicyna	60	3	2,94/2,94			
	DA 90	Cytarabina	100	7	0,09/0,09	1 567,92 / 1 566,96	[22]	
		Daunorubicyna	90	3	2,94/2,94			
	DAC wiek >60 lat	Cytarabina	100	7	0,09/0,09	3 452,95 / 2 158,74	[20]	
		Daunorubicyna	60	3	2,94/2,94			
		Kladrybina	5	5	51,80/23,53			
	DAC wiek <60 lat	Cytarabina	200	7	0,09/0,09	3 566,25 / 2 271,08	[22]	
		Daunorubicyna	60	3	2,94/2,94			
		Kladrybina	5	5	51,80/23,53			
	III Indukcja	DA 60	Cytarabina	100	7	0,09/0,09	1 083,05 / 1 082,09	[20]
			Daunorubicyna	60	3	2,94/2,94		
DA 90 (45)		Cytarabina	100	7	0,09/0,09	840,61 / 839,65	[22]	
		Daunorubicyna	45	3	2,94/2,94			
DAC wiek >60 lat		Cytarabina	100	7	0,09/0,09	3 452,95 / 2 158,74	[20]	
		Daunorubicyna	60	3	2,94/2,94			
		Kladrybina	5	5	51,80/23,53			
DAC wiek <60 lat		Cytarabina	200	7	0,09/0,09	3 566,25 / 2 271,08	[22]	
		Daunorubicyna	60	3	2,94/2,94			
		Kladrybina	5	5	51,80/23,53			
Konsolidacja		ID-AraC (≥60 r.ż.)	Cytarabina	1 000	4	0,09/0,09	647,45 / 641,96	[20]
		HiDAC (18-60 r.ż.)	Cytarabina	2 000	6	0,09/0,09	1 942,34 / 1 925,88	[22]

Dane na temat odsetków pacjentów otrzymujących liczbę kursów konsolidacji wyznaczono w oparciu o opinię ekspertów klinicznych [17] (% chorych zakwalifikowanych do grup ryzyka cytogenetyczno-molekularnego oraz leczonych zgodnie z poszczególnymi ścieżkami klinicznymi wskazanymi w protokołach PALG AML-1 [22] i PALG

AML-2 [20]). W poniższej tabeli przedstawiono kalkulację całkowitego kosztu leczenia chemioterapią w konsolidacji.

Tabela 25. Uśredniony całkowity koszt leczenia chemioterapią w konsolidacji

Wiek	Grupa ryzyka	Odsetek pacjentów	Schemat leczenia	Odsetek pacjentów	Koszt całkowity chemioterapii ważony odsetkami pacjentów - Obwieszczenie MZ / Komunikaty DGL [PLN]	Średni koszt całkowity w grupie wiekowej [PLN]	Źródło
≥60 r.ż.	Korzystna	■	ID-AraC x2	■	■	■	[17, 20]
	Pośrednia	■	ID-AraC x2	■	■		
			ID-AraC x2 + RIC allo-HSCT	■	■		
	Niekorzystna	■	RIC allo-HSCT	■	■		
			ID-AraC x3	■	■		
BSC			■	■			
18-60 r.ż.	Korzystna	■	HiDAC x3	■	■	■	[17, 22]
			HiDAC x2 + auto-HSCT	■	■		
	Pośrednia	■	HiDAC x3	■	■		
			HiDAC x2 + auto-HSCT	■	■		
			HiDAC x1 + allo-HSCT	■	■		
	Niekorzystna	■	HiDAC x3	■	■		
HiDAC x1 + allo-HSCT			■	■			

### 1.7.3. 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 [17] 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 26. 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
Wiek: 18-60 r.ż.			
Leczenie ratunkowe	100%*	CLAG-M	■
		FLAG-IDA	■
		IDAC	■
		MEC	■
Wiek: >60 r.ż.			
Leczenie nieintensywne	■	Azacytydyna	■
		LD Ara-C	■
		LD Ara-C + kladrybina	■
Leczenie ratunkowe	■	CLAG-M	■
		FLAG-IDA	■
		IDAC	■
		MEC	■
BSC lub badania kliniczne	■	-	■

\* 100% przyjęto zgodnie z protokołem PALG AML-1 [22], który w rozpatrywanej grupie pacjentów wymienia wyłącznie terapie ratunkowe

### Leczenie nieintensywne

Dane dotyczące dawkowania poszczególnych schematów chemioterapii zaczerpnięto z protokołów leczenia [20] oraz w oparciu o opinię ekspertów klinicznych [17]. Średnią powierzchnię ciała pacjentów przyjęto zgodnie z posterem Wallington 2013 [28]. Koszty jednostkowe (za 1 mg oraz za 1 opakowanie) produktów składających się na cytarabinę, azacytydynę oraz kladrybinę wyznaczono w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ [19] oraz z danych DGL NFZ na temat wielkości i wartości zrefundowanych opakowań za okres styczeń-marzec 2019 rok [14]. W poniższej tabeli przedstawiono koszt z Obwieszczenia oraz koszt rzeczywisty każdego schematu chemioterapii.

Tabela 27. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów leczonych nieintensywnie z perspektywy NFZ

Schemat	Substancja czynna	Dawka [mg/m <sup>2</sup> ]*	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	■	■	15,42 / 9,76	■
LD Ara-C	cytarabina	40	■	■	0,09 / 0,09	■
LD Ara-C + kladrybina	cytarabina	40	■	■	0,09 / 0,09	■
	kladrybina	5	■		51,80 / 23,53	

\* średnią liczbę cykli przyjęto zgodnie z modelem ekonomicznym [26]

### Leczenie ratunkowe

Dane dotyczące dawkowania poszczególnych schematów chemioterapii zaczerpnięto z protokołów leczenia (FLAG-IDA, CLAG-M, IDAC) [20, 22] oraz w oparciu o opinię ekspertów klinicznych (MEC) [17]. Średnią powierzchnię ciała pacjentów przyjęto zgodnie z Wallington 2013 [28]. Koszty jednostkowe (za 1 mg oraz za 1 opakowanie) produktów składających się na cytarabinę, filgrastimum, idarubicynę, kladrybinę, mitoksantron oraz etopozyd wyznaczono w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ [19] oraz z danych DGL NFZ na temat wielkości i wartości zrefundowanych opakowań za okres styczeń-marzec 2019 roku [14].

Fludarabina znajduje się na liście substancji czynnych zawartych w lekach czasowo niedostępnych w obrocie na terytorium RP [31]. Ponieważ brak dostępności tej substancji jest czasowy, a dane DGL NFZ na temat wielkości i wartości zrefundowanych opakowań za okres styczeń-marzec 2019 r. [14] 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. [31]

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

**Tabela 28. 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]
FLAG- IDA	fludarabina	30 mg/m <sup>2</sup>	4,69/1,47	5	■	1 929,95 / 607,00	
	cytarabina	2000 mg/m <sup>2</sup>	0,09/0,09	5	■	2 427,92 / 2 407,35	■
	GCSF	0,3 mg	221,62/85,44	6	■	598,37 / 230,68	
	idarubicyna	8 mg/m <sup>2</sup>	78,72/77,99	3	■	5 185,95 / 5 137,91	
CLAG-M	kladrybina	5 mg/m <sup>2</sup>	51,80/23,53	5	■	3 554,84 / 1 614,97	
	cytarabina	2000 mg/m <sup>2</sup>	0,09/0,09	5	■	2 427,92 / 2 407,35	■
	mitoksantron	10 mg/m <sup>2</sup>	11,34/10,20	3	■	933,85 / 839,93	
	GCSF	0,3 mg	221,62/85,44	6	■	598,37 / 230,68	
IDAC	cytarabina	1000 mg/m <sup>2</sup>	0,09/0,09	4	■	971,17 / 962,94	■
MEC	mitoksantron	6 mg/m <sup>2</sup>	11,34/10,20	3	■	560,31 / 503,96	
	etopozyd	80 mg/m <sup>2</sup>	0,21/0,16	6	■	274,03 / 208,40	■
	cytarabina	1000 mg/m <sup>2</sup>	0,09/0,09	6	■	1 456,75 / 1 444,41	

\* opinia ekspertów klinicznych [17]

### BSC

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.

#### 1.7.4. 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.

#### 1.7.5. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem AML

Dla każdej uwzględnionej w modelu terapii tj. produkt leczniczy Vyxeos®, schematy chemioterapii DA/DAC, leczenie ratunkowe, leczenie nieintensywne oraz BSC wyznaczono koszty związane z hospitalizacją w oparciu o świadczenia wymienione w *Katalogu grup JGP* [11] oraz *Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*.

Tabela 29. 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**	[11]
5.51.01.0016002 S02 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	10 583		10 583**	[11]
5.51.01.0016003 S03 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	2 893	1 PLN/pkt	2 893	[11]
5.51.01.0016004 S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	886		886	[11]
5.30.00.0000011 W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	34		34	[32]

\*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 [17] 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 30. Koszty całkowite hospitalizacji związanej z leczeniem AML

Terapia	Faza	Kod i nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji / świadczeń	Czas pobytu [dni]	Koszt całkowity [PLN]
Vyxeos®	I indukcja	5.51.01.0016001 S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.	█	█	█
	Indukcja + indukcja II	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/DAC	I indukcja	5.51.01.0016001 S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.	█	█	█
	Indukcja + indukcja II	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	█	█	█
Leczenie ratunkowe		5.51.01.0016003 S03 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	█	█	█
Leczenie nieintensywne		5.51.01.0016003 S03 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	█	█	█

Terapia	Faza	Kod i nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji / świadczeń	Czas pobytu [dni]	Koszt całkowity [PLN]
BSC		5.51.01.0016003 S03 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia			
		W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu			

### 1.7.6. 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.

### 1.7.7. 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  $\geq 60$  roku życia przeprowadza się przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych o zmniejszonej intensywności - RIC allo-HSCT [20]) oraz autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych ( auto-HSCT; ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), wykonywanego rzadko w populacji <60 roku życia.

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* [11]. 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 [18] wyznaczono średni czas hospitalizacji w ramach każdej z rozważanych grup JGP. Pozwoliło to na kalkulację całkowitego kosztu każdej z grup JGP. W oparciu o dane zawarte w Biuletynie Informacyjnym POLTRANSPLANT 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 31. Koszt hospitalizacji związanej z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych

Parametr	Auto-HSCT		Allo-HSCT	
Kod i nazwa grupy	S21 Przeszczenie autologicznych komórek krwiotwórczych		S22 Przeszczenie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	
Wartość punktowa – hospitalizacja 30 dni	55 702 pkt		131 068 pkt	
Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	835 pkt		835 pkt	
Średnia cena/pkt			1,00 PLN/pkt*	
Koszt/hospitalizacja 30-dniowa	55 702,00 PLN		131 068,00 PLN	
Koszt/osobodzień ponad ryczałt finansowany grupą	835,00 PLN		835,00 PLN	
Średni czas pobytu [dni]	24		39	
Koszt/świadczenie	55 702 PLN (= 55 702 PLN + 0 × 835,00 PLN)		138 583 PLN (= 131 068 PLN + 9 × 835,00 PLN)	
Udział JGP w całkowitej liczbie hospitalizacji związanych z allo-HSCT wśród pacjentów do 18 r.ż.	100%		23,7%	
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* [12]. Obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. 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

Odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie, u których przeprowadzono przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych wyznaczono zgodnie z poszczególnymi ścieżkami klinicznymi wskazanymi w protokołach PALG AML-1 [22] i PALG AML-2 [20], w oparciu o opinię ekspertów klinicznych [17]. Przyjęte do obliczeń wartości zaprezentowano w Tabeli 25.

Odsetki pacjentów bez odpowiedzi na leczenie, u których przeprowadzono przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych przyjęto na podstawie wyników badania Lancet 2018 [16] (wykorzystano dane o liczbie pacjentów z odpowiedzią na leczenie po I indukcji lub II indukcji, w celu wyznaczenia całkowitej liczby chorych bez odpowiedzi na leczenie, a następnie, w analogiczny sposób, wykorzystano dane o liczbie pacjentów z odpowiedzią na leczenie po I indukcji lub II indukcji, u których przeprowadzono przeszczepienie, w celu wyznaczenia całkowitej liczby chorych bez odpowiedzi na leczenie, u których przeprowadzono przeszczepienie). Wartości przyjęte w analizie wynoszą 15,0% dla pacjentów leczonych produktem Vyxeos® oraz 15,2% dla chorych otrzymujących schemat DA (a także DAC).



## 1.8. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

### 1.8.1. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci:

- Liczby zrefundowanych mg produktu Vyxeos®,
- Liczby zużytych fiolek produktu Vyxeos®.

Wyniki kalkulacji zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 33. Zużycie zasobów – wyniki analizy**

Liczba fiolek na podanie	I rok	II rok	III rok
Liczba zrefundowanych mg produktu leczniczego Vyxeos®	■	■	■
Liczba zużytych fiolek produktu leczniczego Vyxeos®	■	■	■

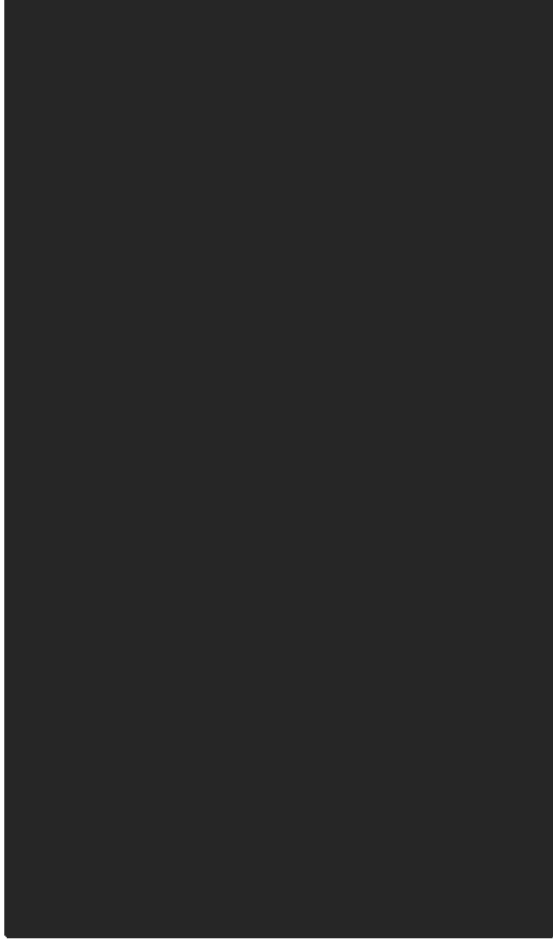
### 1.8.2. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania całkowitych i inkrementalnych wydatków związanych z leczeniem dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od lub ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji, w sytuacji wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Vyxeos®.

Tabela 34. Wpływ refundacji produktu leczniczego Vyxeos® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej

Parametr	Stan aktualny	„Scenariusz istniejący” [PLN]			„Scenariusz nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]							
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok					
Produkt leczniczy Vyxeos® (substancja czynna)	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Całkowite koszty Vyxeos®	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Całkowite koszty DA 60	5 570 738	5 570 738	5 570 738	5 570 738	4 635 268	3 699 799	2 764 329	-935 469	-1 870 939	-2 806 408					
Całkowite koszty DA 90	3 293 710	3 293 710	3 293 710	3 293 710	2 963 241	2 632 772	2 302 303	-330 469	-660 938	-991 407					
Całkowite koszty DAC	9 287 889	9 287 889	9 287 889	9 287 889	9 287 889	9 287 889	9 287 889	0	0	0					
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

R [REDACTED]



Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające wyłącznie koszty refundacji substancji czynnych stosowanych w chemioterapii t-AML oraz AML-MRC oraz w podziale na populacje pacjentów <60 roku życia i ≥60 roku życia zaprezentowano w kolejnej tabeli.

Tabela 35. Wpływ refundacji produktu leczniczego Vyxeos® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej

Parametr	Stan aktualny	„Scenariusz istniejący” [PLN]			„Scenariusz nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty refundacji substancji czynnych (obejmuje również terapie stosowane w grupie bez odpowiedzi na leczenie)										
Całkowite koszty Vyxeos®	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Całkowite koszty DA 60	298 876	298 876	298 876	298 876	249 557	200 237	150 918	-49 319	-98 639	-147 958
Całkowite koszty DA 90	200 245	200 245	200 245	200 245	180 154	160 062	139 971	-20 091	-40 182	-60 274

Parametr	Stan aktualny	„Scenariusz istniejący” [PLN]			„Scenariusz nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Całkowite koszty DAC	642 463	642 463	642 463	642 463	642 463	642 463	642 463	0	0	0
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)										
Koszty całkowite: populacja <60 roku życia										
Całkowite koszty Vyxeos®										
Całkowite koszty DA 60	1 563 447	1 563 447	1 563 447	1 563 447	1 474 852	1 386 256	1 297 661	-88 595	-177 191	-265 786
Całkowite koszty DA 90	3 293 710	3 293 710	3 293 710	3 293 710	2 963 241	2 632 772	2 302 303	-330 469	-660 938	-991 407
Całkowite koszty DAC	4 877 866	4 877 866	4 877 866	4 877 866	4 877 866	4 877 866	4 877 866	0	0	0
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)										
Koszty całkowite: populacja ≥60 roku życia										
Całkowite koszty Vyxeos®										
Całkowite koszty DA 60	4 007 290	4 007 290	4 007 290	4 007 290	3 160 416	2 313 542	1 466 668	-846 874	-1 693 748	-2 540 622
Całkowite koszty DA 90	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Całkowite koszty DAC	4 410 023	4 410 023	4 410 023	4 410 023	4 410 023	4 410 023	4 410 023	0	0	0
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)										

### 1.8.3. Wariant dodatkowy

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania całkowitych i inkrementalnych wydatków związanych z leczeniem dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od lub ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji, w sytuacji wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Vyxeos®, w wariancie dodatkowym, w którym przyjęto przejmowanie udziałów przez Vyxeos® od wszystkich schematów chemioterapii stosowanych w aktualnej praktyce klinicznej (DA, DAC).

Tabela 36. Wpływ refundacji produktu leczniczego Vyxeos® na budżet NFZ – wyniki wariantu dodatkowego

Parametr	Stan aktualny	„Scenariusz istniejący” [PLN]			„Scenariusz nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]					
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok			
Produkt leczniczy Vyxeos® (substancja czynna)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Całkowite koszty Vyxeos®	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Całkowite koszty DA 60	5 570 738	5 570 738	5 570 738	5 570 738	4 635 268	3 699 799	2 764 329	-935 469	-1 870 939	-2 806 408			
Całkowite koszty DA 90	3 293 710	3 293 710	3 293 710	3 293 710	2 963 241	2 632 772	2 302 303	-330 469	-660 938	-991 407			
Całkowite koszty DAC	9 287 889	9 287 889	9 287 889	9 287 889	8 145 169	7 002 450	5 859 730	-1 142 720	-2 285 440	-3 428 159			
Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted text]

[Redacted text]

#### 1.8.4. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariuszy, w których przyjęto alternatywne wartości dla następujących parametrów:

- wielkość populacji z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML),
- odsetek lub liczba pacjentów z nowo rozpoznaną t-AML oraz AML-MRC,
- odsetek lub liczba pacjentów w podziale na grupy wiekowe 18-60 r.ż. oraz ≥60 r.ż.,
- odsetek pacjentów leczonych intensywnie,
- wielkość przejęcia rynku przez produkt Vyxeos®,
- koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

**Tabela 37. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości**

Numer	Scenariusz	Komentarz
1	Oszacowanie populacji na podstawie danych epidemiologicznych: scenariusz alternatywny	Scenariusze oparte na danych epidemiologicznych zostały opisane w rozdziale 1.4.1
2	Oszacowanie populacji na podstawie danych epidemiologicznych: scenariusz minimalny	
3	Oszacowanie populacji na podstawie danych epidemiologicznych: scenariusz maksymalny	
4	Minimalna wielkość populacji docelowej na podstawie wyników badania ankietowego	Wartości alternatywne przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego [17] – patrz Tabela 38
5	Maksymalna wielkość populacji docelowej na podstawie wyników badania ankietowego	
6	Minimalny odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego	Wartości alternatywne przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego [17] – patrz Tabela 39
7	Maksymalny odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego	
8	Minimalny odsetek określający przejęcie udziałów w rynku przez produkt Vyxeos®	Wartości alternatywne przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego [17] – patrz Tabela 40
9	Maksymalny odsetek określający przejęcie udziałów w rynku przez produkt Vyxeos®	
10	Koszty substancji czynnych zgodnie z Obwieszczeniem MZ [19]	Przyjęto koszty jednostkowe na podstawie: Tabela 22, Tabela 23, Tabela 27

W oparciu o opinię ekspertów klinicznych uzyskaną w ramach badania ankietowego [17], w analizie podstawowej przyjęto średnią z odpowiedzi pięciu ekspertów, natomiast dla wariantów minimalnych/maksymalnych testowanych w ramach analizy wrażliwości przyjęto średnią z dwóch najmniejszych/największych wartości wśród odpowiedzi udzielonych przez ekspertów.

Tabela 38. Wartości przyjęte w wariantach analizy wrażliwości (4, 5) testujących alternatywną wielkość populacji docelowej

Parametr	Grupa wiekowa	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Populacja pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (t-AML)	██████	■	■	■
	██████	■	■	■
	██████	■	■	■
Populacja pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC)	██████	■	■	■
	██████	■	■	■
	██████	■	■	■
Razem: t-AML + AML-MRC	██████	■	■	■
	██████	■	■	■
	██████	■	■	■

Tabela 39. Wartości przyjęte w wariantach analizy wrażliwości (6, 7) testujących alternatywną wielkość odsetka pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego

Parametr	Grupa wiekowa	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Odsetek pacjentów leczonych intensywnie	██████	■	■	■
	██████	■	■	■

Tabela 40. Wartości przyjęte w wariantach analizy wrażliwości (8, 9) testujących alternatywną wielkość przejęcia udziałów w rynku przez produkt Vyxeos®

Interwencja	Grupa wiekowa	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
DA 60	██████	██████	██████	██████
	██████	██████	██████	██████
DA 90	██████	██████	██████	██████
	██████			



Wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w formie tabelarycznej:

Tabela 41. Wpływ refundacji produktu leczniczego Vyxeos® na budżet NFZ – wyniki analizy wrażliwości

Wariant	„Scenariusz istniejący” [PLN]			„Scenariusz nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Całkowite wydatki (+) / oszczędności (-)</b>									
Analiza podstawowa	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21
Dane epidemiologiczne: scenariusz alternatywny	7 939 533,53	7 939 533,53	7 939 533,53	7 939 533,53	7 939 533,53	7 939 533,53	7 939 533,53	7 939 533,53	7 939 533,53
Dane epidemiologiczne: scenariusz minimalny	5 569 781,96	5 569 781,96	5 569 781,96	5 569 781,96	5 569 781,96	5 569 781,96	5 569 781,96	5 569 781,96	5 569 781,96
Dane epidemiologiczne: scenariusz maksymalny	21 801 183,61	21 801 183,61	21 801 183,61	21 801 183,61	21 801 183,61	21 801 183,61	21 801 183,61	21 801 183,61	21 801 183,61
Minimalna wielkość populacji docelowej (badanie ankietowe)	7 078 292,96	7 078 292,96	7 078 292,96	7 078 292,96	7 078 292,96	7 078 292,96	7 078 292,96	7 078 292,96	7 078 292,96
Maksymalna wielkość populacji docelowej (badanie ankietowe)	28 345 442,85	28 345 442,85	28 345 442,85	28 345 442,85	28 345 442,85	28 345 442,85	28 345 442,85	28 345 442,85	28 345 442,85
Minimalny odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego	15 936 605,31	15 936 605,31	15 936 605,31	15 936 605,31	15 936 605,31	15 936 605,31	15 936 605,31	15 936 605,31	15 936 605,31
Maksymalny odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego	20 289 913,62	20 289 913,62	20 289 913,62	20 289 913,62	20 289 913,62	20 289 913,62	20 289 913,62	20 289 913,62	20 289 913,62
Minimalne przejęcie udziałów w rynku przez produkt Vyxeos®	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21
Maksymalne przejęcie udziałów w rynku przez produkt Vyxeos®	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21	18 152 336,21
Koszty substancji czynnych zgodnie z Obwieszczeniem MZ [19]	18 562 860,09	18 562 860,09	18 562 860,09	18 562 860,09	18 562 860,09	18 562 860,09	18 562 860,09	18 562 860,09	18 562 860,09
<b>Wydatki na refundację produktu leczniczego Vyxeos®</b>									
Analiza podstawowa	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dane epidemiologiczne: scenariusz alternatywny	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dane epidemiologiczne: scenariusz minimalny	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dane epidemiologiczne: scenariusz maksymalny	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Wariant	„Scenariusz istniejący” [PLN]			„Scenariusz nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Minimalna wielkość populacji docelowej (badanie ankietowe)	0,00	0,00	0,00						
Maksymalna wielkość populacji docelowej (badanie ankietowe)	0,00	0,00	0,00						
Minimalny odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego	0,00	0,00	0,00						
Maksymalny odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego	0,00	0,00	0,00						
Minimalne przejęcie udziałów w rynku przez produkt Vyxeos®	0,00	0,00	0,00						
Maksymalne przejęcie udziałów w rynku przez produkt Vyxeos®	0,00	0,00	0,00						
Koszty substancji czynnych zgodnie z Obwieszczeniem MZ [19]	0,00	0,00	0,00						

## 1.9. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Zgodnie z wytycznymi HTA [1] jeżeli decyzja dotycząca finansowania wnioskowanej technologii może powodować istotne wydatki pacjenta albo w przypadku wykonania analizy wpływ na budżet z dodatkowej perspektywy, np. jeżeli wnioskowana technologia może spowodować istotne konsekwencje dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, należy omówić wnioski wynikające z tych analiz, w tym także istotne aspekty etyczne i społeczne.

Decyzja dotycząca finansowania rozważanej technologii w ramach katalogu chemioterapii u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii lub ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji nie wpłynie na wydatki świadczeniobiorców, gdyż leczenie w ramach katalogu chemioterapii jest bezpłatne dla pacjenta. Ponadto refundacja produktu leczniczego Vyxeos® nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, dlatego nie jest konieczna ocena aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do ww. produktu leczniczego.

## 1.10. Ograniczenia i dyskusja

Kluczowe dane wykorzystane w analizie wpływu na budżet zaczerpnięto z badania ankietowego: *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* [17], w którym uczestniczyło pięciu ekspertów klinicznych, co korzystnie wpłynęło na wiarygodność pozyskanych danych.

Zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie docelowy poziom przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię zostanie osiągnięty w trzecim roku od uzyskania refundacji. W następnych latach (nie objętych już horyzontem czasowym analizy) poziom wydatków płatnika publicznego, związanych z refundacją produktu Vyxeos®, powinien pozostać na zbliżonym poziomie, biorąc pod uwagę brak wyraźnego trendu wzrostowego bądź malejącego dla zapadalności AML w opracowaniach epidemiologicznych.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że poziom kosztów inkrementalnych oraz całkowitych wydatków na refundację produktu Vyxeos® uzyskany w scenariuszu podstawowym, w którym wykorzystano wyniki badania ankietowego [17], zawiera się w przedziale wyznaczonym przez założenia przyjęte w wariantach oszacowań populacji docelowej opartych na danych epidemiologicznych. Z kolei największy spadek oraz wzrost uzyskanych wyników obserwowano przyjmując minimalne oraz maksymalne przejęcie udziałów w rynku przez produkt Vyxeos®, co może świadczyć o różnicach w praktyce klinicznej w poszczególnych ośrodkach zajmujących się leczeniem AML. W odniesieniu do całego kraju należy jednak spodziewać się, że, biorąc pod uwagę wszystkie ośrodki zaangażowane w leczenie AML, poziom przejęcia rynku będzie zbliżony do wartości średniej oszacowanej w badaniu ankietowym i przyjętej w analizie podstawowej.

Wyniki wariantu dodatkowego analizy, w którym produkt Vyxeos® odbiera udziały w rynku obu obecnie stosowanym schematom leczenia (DA, DAC) wyznaczają najbardziej prawdopodobny, maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego związanych z wprowadzeniem refundacji Vyxeos®.



## 2. ZAŁĄCZNIK

### 2.1. Koszty jednostkowe produktów leczniczych stosowanych u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie

Tabela 43. Koszty jednostkowe produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii ratunkowej i nieintensywnej

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]
Mitoxantronum	Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, 5909991238872	226,8	226,80	216,41	11,34	10,82
	Mitoxantron Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, 5909991238896	124,74	113,40	-	11,34	-
	Mitoxantron-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, 5909991018269	340,20	226,80	203,96	11,34	10,20
Filigrastimum	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 1 amp.-strz., 5055565713846	60,1	60,10	31,04	200,33	103,47
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz., 5055565713860	300,51	300,51	151,37	200,34	100,92
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 7 amp.-strz., 5055565726068	420,71	420,71	-	200,34	-
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml, 1 amp.-strz., 5055565713853	96,16	96,16	35,34	200,33	73,62
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz., 5055565713877	480,82	480,82	175,19	200,34	72,99
	Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml, 7 amp.-strz., 5055565726075	673,14	673,14	232,83	200,34	69,30
	Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 1 amp.-strz., 5909991102500	54,43	54,43	-	181,43	-
	Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz., 5909991102531	257,42	257,42	-	171,61	-
	Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml, 1 amp.-strz., 5909991102548	84,6	84,60	-	176,25	-
	Grastofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz., 5909991102555	422,98	422,98	-	176,24	-
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 300 µg/ml, 5 fiol.po 1 ml, 5909990312214	637,88	470,21	451,83	313,47	301,22
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 600 µg/ml, 1 amp.-strz.po 0,5 ml, 5909990830510	127,58	94,04	89,21	313,47	297,35
	Neupogen, roztwór do wstrzykiwań, 960 µg/ml, 1 amp.-strz.po 0,5 ml, 5909990830619	190,51	150,47	131,37	313,48	273,69
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 12 mln j./0,2 ml, 5 amp.-strz.po 0,2 ml, 5909990904747	92,16	92,16	-	153,60	-
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml, 5	216,59	216,59	-	144,39	-

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]
	amp.-strz.po 0,5 ml, 5909990904778					
	Nivestim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,5 ml, 5 amp.-strz.po 0,5 ml, 5909990904808	346,54	346,54	-	144,39	-
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml, 1 amp.-strz.po 0,5 ml z osł. zabezp. igłę, 5909990739387	94,03	94,03	27,55	313,43	91,84
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j.m./0,5 ml, 5 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę, 5909990739394	294,84	294,84	45,72	196,56	30,48
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml, 1 amp.-strz.po 0,8 ml z osł. zabezp. igłę, 5909990739448	150,45	150,45	52,46	313,44	109,30
	Tevagrastim, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j.m./0,8 ml, 5 amp.-strz. z osł. zabezp. igłę, 5909990739455	481,95	481,95	152,06	200,81	63,36
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j/0,5 ml, 1 amp.-strz.po 0,5 ml, 5909990687763	85,39	85,39	18,64	284,63	62,13
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz., 5909990687787	230,42	230,42	-	153,61	-
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j/0,5 ml, 1 amp.-strz.po 0,5 ml, 5909990687800	121,3	121,30	26,60	252,71	55,41
	Zarzio, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz., 5909990687848	368,73	368,73	-	153,64	-
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.po 5 ml, 5909990776115	21,55	21,55	16,18	0,22	0,16
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.po 10 ml, 5909990776214	43,09	43,09	31,99	0,22	0,16
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol.po 20 ml, 5909990776313	86,18	86,18	64,81	0,22	0,16
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.po 2,5 ml, 5909990776016	12,93	12,93	7,97	0,26	0,16
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, 5909991233297	31,64	31,64	31,33	0,16	0,16
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 12,5 ml, 5909991198138	29,48	29,48	29,48	0,12	0,12
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml, 5909991233303	63,39	63,39	58,08	0,16	0,15
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, 5909991198121	12,47	12,47	12,26	0,12	0,12

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]
Azacidinum	Vidaza 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml, 1 fiol., 5909990682706	1541,67	1 541,67	976,00	15,42	9,70
Fludarabini phosphas	Fludarabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol.po 2 ml, 5909991226329	-	-	73,71	4,69	1,47
Idarubicini hydrochloridum	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.po 10 ml, 5909990236213	776,44	776,44	773,87	77,64	77,39
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg, 1 fiol.po 5 ml, 5909990236114	416,09	416,09	402,54	83,22	80,51

Tabela 44. Koszty jednostkowe substancji stosowanych w chemioterapii ratunkowej i nieintensywnej

Substancja czynna	Efektywny ważony koszt za mg [PLN]	Ważony koszt za mg [PLN] na podstawie Obwieszczenia MZ
Mitoxantronum	10,20	11,34
Filgrastimum	85,44	221,62
Etoposidum	0,16	0,21
Azacidinum	9,76	15,42
Fludarabini phosphas	1,47	4,69*
Idarubicini hydrochloridum	77,99	78,72

\* na podstawie Załącznika nr 3 do Zarządzenia nr 97/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 lipca 2019 r. [31]

### 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. Bertoli, S., Sterin, A., Tavitian, S., Oberic, L., Ysebaert, L., Bouabdallah, R., Laurent, G. (2016). Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment of lymphoid malignancies. *Oncotarget*, 7(52), 85937.
3. Budziszewska, B. K., Więckowska, B., Lech-Marañda, E., Mikołajczyk, T., Dągiel, J., Jędrzejczak, W. W. (2017). Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych—baza analiz systemowych i wdrożeniowych”. *Hematologia*, 8(2), 89-104.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyxeos®. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyxeos-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyxeos-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 02.04.2019 r.]
5. Epidemiology of Acute Myeloid Leukaemia – EU28. Dokument udostępniony przez Jazz Pharmaceutical.
6. [redacted] Vyxeos® (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej - analiza efektywności klinicznej. Praca niepublikowana. Kraków 2019.
7. [redacted] Vyxeos® (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej – analiza problemu decyzyjnego. Praca niepublikowana. Kraków 2019.
8. Granfeldt Ø. L. S., Medeiros, B. C., Sengeløv, H., Nørgaard, M., Andersen, M. K., Dufva, I. H., Severinsen, M. (2015). Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: a national population-based cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, 33(31), 3641-3649.
9. Herman, K., Kornafel, J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Ostra białaczka szpikowa.
10. Hulegårdh, E., Nilsson, C., Lazarevic, V., Gareljus, H., Antunovic, P., Rangert Derolf, Å., Höglund, M. (2015). Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: A report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *American journal of hematology*, 90(3), 208-214.
11. Katalog grup. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 77/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 czerwca 2019 r.
12. Katalog produktów odrębnych. Załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 77/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 czerwca 2019 r.
13. Kayser, S., Döhner, K., Krauter, J., Köhne, C. H., Horst, H. A., Held, G., Rummel, M. (2011). The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*, 117(7), 2137-2145.
14. 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 [<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>] (ostatni dostęp 01.07.2019)
15. Krajowy Rejestr Nowotworów. Białaczka szpikowa (C92).<http://onkologia.org.pl/bialaczka-szpikowa-c92/>. Data ostatniego dostępu 23.05.2019.
16. 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.
17. 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.
18. NFZ. Statystyka JGP. [<https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>]. Ostatni dostęp 03.04.2019.
19. 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.
20. 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.
21. POLTRANSPLANT, Biuletyn Informacyjny, Nr 1 (26), czerwiec 2018, ISSN 1428-0825, [http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn\\_2018.pdf](http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2018.pdf) [dostęp:03.04.2019]
22. Prospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne grupy PALG porównujące skuteczność dwóch standardowych terapii indukujących (DA-90 vs DAC) i dwóch standardowych chemioterapii reindukujących (FLAG-IDA vs CLAG-M) u chorych na AML ≤ 60 r.ż. PALG-AML1/2016 (*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 CLAG-M) in AML patients ≤ 60 years old. PALG-AML1/2016*).
23. Roman, E., Smith, A., Appleton, S., Crouch, S., Kelly, R., Kinsey, S., Patmore, R. (2016). Myeloid malignancies in the real-world: Occurrence, progression and survival in the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004–15. *Cancer epidemiology*, 42, 186-198.
24. 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.



25. Seferyńska, I., Warzocha, K. (2014). Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia*, 5(2), 162-172.
26. ██████████ Vyxeos® (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej – analiza ekonomiczna, Praca niepublikowana, Kraków 2019.
27. 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.).
28. Wallington M., Variations in Body Surface Area of Patients Receiving Chemotherapy Treatment in England, NCIN, 2013
29. WHO. ATC/DDD Index 2019. Dostęp online: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [data dostępu 02.04.2019].
30. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 77/2019 DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 czerwca 2019 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Katalog grup.
31. Załącznik nr 3 (1t) do Zarządzenia nr 97/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 lipca 2019 r. zmieniającego 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.
32. 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.
33. Zarządzenia Prezesa NFZ <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/>

## 4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Vyxeos® (CPX-351) .....	8
Tabela 2. Wielkość populacji pacjentów z AML (ogółem) oraz t-AML i AML-MRC w warunkach polskich.....	12
Tabela 3. Odsetki pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego w warunkach polskich .....	12
<b>Tabela 4. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana.....</b>	<b>12</b>
<b>Tabela 5. Liczebność populacji pacjentów z AML (ogółem) oraz t-AML i AML-MRC – dane wejściowe, scenariusz alternatywny.....</b>	<b>13</b>
<b>Tabela 6. Liczebność populacji pacjentów z AML (ogółem) oraz t-AML i AML-MRC – dane wejściowe, scenariusze minimalny i maksymalny.....</b>	<b>13</b>
Tabela 7. Oszacowania populacji na podstawie danych epidemiologicznych – źródła danych .....	13
Tabela 8. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana: scenariusze oparte o dane epidemiologiczne .....	14
Tabela 9. Populacja docelowa pacjentów wskazana we wniosku .....	15
Tabela 10. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	15
Tabela 11. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący” .....	16
<b>Tabela 12. Tempo przejęcia rynku przez produkt Vyxeos® .....</b>	<b>17</b>
Tabela 13. Przejęcie udziałów w rynku przez produkt leczniczy Vyxeos® – scenariusz „nowy” .....	17
Tabela 14. Udziały w rynku – scenariusz „nowy” .....	17
Tabela 15. Przejęcie udziałów w rynku przez produkt leczniczy Vyxeos® – scenariusz „nowy”, wariant dodatkowy .....	18
Tabela 16. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”, wariant dodatkowy .....	19
Tabela 17. Dane kliniczne z badania Lancet 2018 [16] wykorzystane w analizie.....	20
Tabela 18. Odsetki pacjentów kwalifikujących się do grup ryzyka cytogenetyczno-molekularnego.....	20
Tabela 19. Koszt produktu leczniczego Vyxeos® – scenariusz „nowy” .....	21
Tabela 20. Koszt jednostkowy terapii z udziałem produktu leczniczego Vyxeos® (CPX-351) – scenariusz „nowy” .....	22
Tabela 21. Uśredniony całkowity koszt leczenia produktem Vyxeos® w konsolidacji .....	23
<b>Tabela 22. Koszty jednostkowe produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii.....</b>	<b>24</b>
<b>Tabela 23. Koszty jednostkowe (za 1 mg) substancji włączonych do analizy .....</b>	<b>24</b>
<b>Tabela 24. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów chemioterapią.....</b>	<b>26</b>
Tabela 25. Uśredniony całkowity koszt leczenia chemioterapią w konsolidacji .....	27
Tabela 26. Zestawienie udziału w rynku terapii stosowanych u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie .....	28
Tabela 27. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów leczonych nieintensywnie z perspektywy NFZ .....	28
Tabela 28. Zestawienie dotyczące dawkowania oraz kosztów leczenia pacjentów, u których wdrożono leczenie ratunkowe z perspektywy NFZ.....	29
<b>Tabela 29. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z leczeniem AML.....</b>	<b>30</b>
Tabela 30. Koszty całkowite hospitalizacji związanej z leczeniem AML.....	30
<b>Tabela 31. Koszt hospitalizacji związanej z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych .....</b>	<b>32</b>
<b>Tabela 32. Koszt diagnostyki dawcy w allo-HSCT .....</b>	<b>32</b>
Tabela 33. Zużycie zasobów – wyniki analizy .....	33
Tabela 34. Wpływ refundacji produktu leczniczego Vyxeos® na budżet NFZ– wyniki analizy podstawowej .....	34
Tabela 35. Wpływ refundacji produktu leczniczego Vyxeos® na budżet NFZ– wyniki analizy podstawowej .....	35
Tabela 36. Wpływ refundacji produktu leczniczego Vyxeos® na budżet NFZ– wyniki wariantu dodatkowego .....	37

<b>Tabela 37. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości .....</b>	<b>39</b>
Tabela 38. Wartości przyjęte w wariantach analizy wrażliwości (4, 5) testujących alternatywną wielkość populacji docelowej .....	40
Tabela 39. Wartości przyjęte w wariantach analizy wrażliwości (6, 7) testujących alternatywną wielkość odsetka pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego.....	40
Tabela 40. Wartości przyjęte w wariantach analizy wrażliwości (8, 9) testujących alternatywną wielkość przejęcia udziałów w rynku przez produkt Vyxeos® .....	40
Tabela 41. Wpływ refundacji produktu leczniczego Vyxeos® na budżet NFZ – wyniki analizy wrażliwości .....	41
Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków .....	44
<b>Tabela 43. Koszty jednostkowe produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii ratunkowej i nieintensywnej .....</b>	<b>45</b>
<b>Tabela 44. Koszty jednostkowe substancji stosowanych w chemioterapii ratunkowej i nieintensywnej .....</b>	<b>47</b>

## 5. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący” .....	16
Rysunek 2. Docelowy poziom udziałów w rynku – scenariusz „nowy” .....	18
Rysunek 3. Docelowy poziom udziałów w rynku – scenariusz „nowy”, wariant dodatkowy.....	19
Rysunek 4. Wyniki analizy wpływu na budżet .....	35
Rysunek 5. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant dodatkowy .....	38