

Odpowiedzi na uwagi AOTMiT w związku z pismem Prezesa AOTMiT z dnia 13.03.2020 o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego: *Vyxeos liposomowy 44mg/100mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, kod EAN: 00368727109827*; w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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 (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) (znak: OT.4332.1.2020.JW.2)

1. UWAGA AOTMiT:

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: w analizie problemu decyzyjnego przedstawiono wersję nr 2.2019 wytycznych NCCN, mimo że na dzień złożenia wniosku dostępna była bardziej aktualna wersja wytycznych. W związku z tym proszę o aktualizację analiz o najnowszą wersję wytycznych. Jednocześnie pragnę zwrócić uwagę na wskazanie siły zaleceń dla leku Vyxeos niezgodnej z dokumentem źródłowym

ODPOWIEDŹ:

Poniżej tabelarycznie przedstawiono zalecenia zawarte w najbardziej aktualnej wersji wytycznych NCCN z dnia 23.12.2019 r.

Tabela 1. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, z wyszczególnieniem standardów leczenia populacji wnioskowanej tj. t-AML i AML-MRC (high risk AML)

Organizacja/Rok	Zalecenia postępowania terapeutycznego
<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019 [1]</i>	t-AML , MDS, CMML oraz AML-MRC < 60 r.ż.:
	Leczenie indukujące dla pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego: Vyxeos liposomowy ® (kategoria 2B) lub DA 3+7 (kategoria 1)
	Leczenie poremisyjne: Vyxeos liposomowy ® (preferowane głównie w grupie chorych, którzy w ramach indukcji otrzymywali CPX-351 (Kategoria 2A)
	t-AML , MDS, CMML oraz AML-MRC ≥ 60 r.ż.:
Leczenie indukujące dla pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego: Vyxeos liposomowy ® (kategoria 1)	
Leczenie poremisyjne: Vyxeos liposomowy ® (preferowane głównie w grupie chorych, którzy w ramach indukcji otrzymywali CPX-351 (Kategoria 2A)	

2. UWAGA AOTMiT:

*II. w ramach analizy klinicznej:
1. Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: w ramach analizy klinicznej nie uwzględniono jako komparatora schematu leczenia DAC (daunorubicyna+cytarabina+kladrybina), mimo iż została on uznany w analizie problemu decyzyjnego za*

technologię alternatywną, a ankietowani eksperci kliniczni wskazali ten schemat jako aktualną praktykę kliniczną.

ODPOWIEDŹ:

W załączniku do niniejszych odpowiedzi (Załącznik nr 1 Vyxeos® – AKL uzupełnienie) przedstawiono wyniki przeprowadzonego dodatkowego przeglądu systematycznego celem przeprowadzenia porównania pośredniego z drugim komparatorem (DAC) wraz z pełnym uzasadnieniem wskazującym na brak możliwości przeprowadzenia tegoż porównania z uwagi na znaczącą heterogeniczność kliniczną w obrębie populacji włączonej do badań jak również różnic w dawkowaniu interwencji wspólnej (DA).

Tytułem komentarza warto wskazać, iż zarówno w badaniu *Hołowiecki 2004* jak również *Pluta 2017* nie wykazano, aby intensyfikacja leczenia poprzez dodanie kladrybiny do schematu DA, wpływała istotnie na odległe wyniki leczenia w tym na przeżycie całkowite. Jedynym badaniem którego wyniki wskazują na istotne wydłużenie przeżycia całkowitego wśród pacjentów stosujących DAC jest próba kliniczna *Hołowiecki 2012*. Jednakże budzi wątpliwość fakt, że wyniki uzyskane w ramieniu kontroli (DA) wydają się być suboptymalne w kontekście całkowitej remisji choroby w porównaniu do wyników innych badań analizujących efektywność kliniczną DA. Dla przykładu wskaźnik CR w ramieniu DA w próbie klinicznej prowadzonej przez grupę SWOG wynosił 69%, w badaniu JALSG 77,5% w publikacji o akronimie MRC - 83% [2].

Podsumowując, pomimo istotnej statystycznie różnicy związanej z przeżyciem ogółem dla ramienia DAC vs DA uzyskanym w jednym z badań (*Hołowiecki 2012*), należy jeszcze raz podkreślić, iż wyniki te uzyskano dla innej niż wnioskowana dla produktu leczniczego Vyxeos liposomowy® populacji chorych.

3. UWAGA AOTMiT:

III. w ramach analizy ekonomicznej:

1. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii i oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w ramach analizy ekonomicznej nie dokonano porównania wnioskowanej interwencji z technologią alternatywną wskazaną w analizie problemu decyzyjnego oraz uznaną przez ekspertów klinicznych za praktykę kliniczną, tj. ze schematem DAC (daunorubicyna+cytarabina+kladrybina). Z tego względu nie spełniono również pozostałych zapisów § 5 Rozporządzenia dotyczących porównania z ww. komparatorem.

ODPOWIEDŹ:

W ramach odpowiedzi na pismo Prezesa AOTMiT o niezgodnościach analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [...], analiza ekonomiczna została uzupełniona o dodatkowe porównanie (rozdział 6.1. zaktualizowanego dokumentu).

4. UWAGA AOTMiT:

Analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1–4 i ust. 6 Rozporządzenia, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: przekazana wersja kalkulatora elektronicznego nie umożliwia przeprowadzenia oszacowań po modyfikacji wartości wejściowych. Konstrukcja zastosowanych makr nie pozwala na uzyskanie po ich uruchomieniu oszacowań uwzględniających zmienione wartości wejściowe.

ODPOWIEDŹ:

Kalkulator elektroniczny przekazany przez Wnioskodawcę umożliwia przeprowadzenie oszacowań po modyfikacji wartości wejściowych, co zostało sprawdzone przez twórców modelu – firmę Evidera oraz twórców polskiego raportu HTA – firmę Instytut Arcana. Modyfikowalne są zmienne (dane wejściowe) w arkuszach „Settings”, „Clinical Inputs”, „Cost Inputs”, „Advanced Inputs” oraz „Utilities” oznaczone kolorem jasnoszarym, jak również występujące w modelu w postaci list rozwijanych (oznaczone kolorem zielonym). Modyfikacja jest również możliwa w przypadku ceny wnioskowanej technologii, w arkuszu „Advanced Inputs”. Zmiana poszczególnych danych wpływa na otrzymywane wyniki analizy.

W związku z powyższym, w celu uzyskania dodatkowych wyjaśnień od analityków Agencji odnoszących się do omawianego komentarza i wskazanie zmiennych, które Agencja próbowała zmodyfikować, Wnioskodawca zwrócił się w dniu 22.03.2020 r drogą mailową do AOTMiT z prośbą o spotkanie / telekonferencję / korespondencję mailową / kontakt telefoniczny. Zgodnie z odpowiedzią Agencji (uzyskaną drogą telefoniczną dnia 25.03.2020 r.), z powodu sytuacji epidemiologicznej w Polsce oraz procedur Agencji związanych z kontaktami z Wnioskodawcami uzyskanie dodatkowych wyjaśnień nie było możliwe.

W powyższej sytuacji, wyjaśnienia zaprezentowane w pierwszym akapicie zdaniem Wnioskodawcy wyczerpują możliwe odniesienie się do zarzutów Agencji. Wnioskodawca uprzejmie prosi również o sprawdzenie przekazanego kalkulatora od strony informatycznej (64 bitowy vs 32 bitowy system operacyjny, umożliwienie obsługi makr w programie MS Excel).

5. UWAGA AOTMiT:

Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w § 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy o refundacji (§ 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: uwzględniona w analizie wysokość progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy o refundacji była nieaktualna na dzień złożenia wniosku. Obowiązująca od 31.10.2019 r. wartość wynosi 147 024 PLN/QALY.

ODPOWIEDŹ:

W ramach odpowiedzi na pismo Prezesa AOTMiT o niezgodnościach analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [...], analiza ekonomiczna została uzupełniona o analizę progową, w której przyjęto obowiązującą od

31.10.2019 r wartość progu efektywności kosztowej w Polsce (dla porównania z DA rozdział 6.2, dla porównania z udziałem DAC rozdział 6.1. [w ramach analizy wrażliwości]).

6. UWAGA AOTMiT:

Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, 3 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: wykorzystany w analizie parametr OR dla odsetka pacjentów z remisją po leczeniu indukcyjnym w populacji < 60 r.ż. w porównaniu do populacji ≥ 60 r.ż. został wyznaczony na podstawie wyników badania przeprowadzonego w populacji w wieku > 60 r.ż. Z tego względu przyjęcie powyższego parametru jest nieuzasadnione.

ODPOWIEDŹ:

W ramach odpowiedzi na pismo Prezesa AOTMiT o niezgodnościach analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [...], analiza ekonomiczna została uzupełniona o wariant obliczeń, w którym wartość parametru OR dla odsetka pacjentów z remisją po leczeniu indukcyjnym w populacji < 60 r.ż. w porównaniu do populacji ≥ 60 r.ż. wynosi 1,0, tj. przyjęto brak różnic w obu rozpatrywanych grupach wiekowych (czyli faktycznie omawiany parametr nie został uwzględniony w analizie).

Wyniki obliczeń zaprezentowano w rozdziale 6.3. analizy ekonomicznej.

Ponadto wątpliwości budzi wykorzystanie jednego zestawu użyteczności niezależnie od wieku pacjentów. Dodatkowo zwraca uwagę wysoka wartość użyteczności przypisana dla stanu zdrowia Remisja po SCT, która jest nieco wyższa niż wartość użyteczności w populacji polskiej w wieku > 55 r.ż. (Golicki D., Niewada M., EQ-5D-5L Polish population norms, Arch Med Sci 2017; 13, 1: 191–200).

ODPOWIEDŹ:

W modelu zaprogramowano scenariusz umożliwiający dostosowanie wartości użyteczności do wieku w stanie klinicznym trwałej remisji u pacjentów, którzy odpowiedzą na leczenie i otrzymają przeszczepienie. Mnożnik obliczono na podstawie wieku i płci pacjenta, stosując wzór dla EQ 5D w populacji ogólnej opisany w publikacji Ara 2010 [6], analogicznie do korekty ze względu na wiek rozważanej przez ERG w procesie oceny wniosku refundacyjnego przez agencję NICE. Mnożnik został włączony do obliczeń użyteczności w arkuszach modelu „ModelEngine_Vyxeos” oraz „ModelEngine_SoC”.

W alternatywnym scenariuszu z użytecznościami zależnymi od wieku otrzymano niewielki wzrost wartości współczynnika ICUR w porównaniu z analizą podstawową

[REDACTED]

W ramach odpowiedzi na pismo Prezesa AOTMiT o niezgodnościach analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [...], analiza ekonomiczna została uzupełniona o opisany powyżej wariant obliczeń (Rozdział 6.4.).

Proszę również o uzasadnienie wyodrębnienia w modelu 180 podgrup zależnych od charakterystyki pacjentów.

ODPOWIEDŹ:

Model przeprowadza obliczenia w oparciu o profile określone przez charakterystykę pacjenta - kategorię wiekową, płeć, typ AML, liczbę rund terapii indukcyjnej i liczbę rund terapii konsolidacyjnej (patrz tabela poniżej). Powyższe cechy były systematycznie wybierane na podstawie procesu próbkowania warstwowego (stratified sampling) danych z badania CLTR0310-301 oraz wzorców leczenia. Aby wygenerować wszystkie możliwe kombinacje zmiennych stratyfikacyjnych, każda zmienna przyjmuje dwie możliwe wartości (0 lub 1), gdzie każda kombinacja jest ciągiem liczb binarnych, zatem każdy ze 180 profili reprezentuje unikalną kombinację zmiennych. [REDACTED]

[REDACTED] Chociaż ocena każdej grupy osobno nie ma istotnego znaczenia, kluczowe subpopulacje mogą być zdefiniowane (np. pacjenci w wieku 60-69 lat, wskazani przez profile zawierające 1 dla tej kategorii) wraz z oszacowaniem wyników.

Profile zostały uwzględnione w modelu, ponieważ rokowanie kliniczne związane z każdym z nich jest inne. Jest to rejestrowane za pomocą równań ryzyka (Rysunek 2). Na przykład na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi po indukcji wpływa grupa wiekowa, typ AML i liczba rund terapii indukcyjnej. Podejście to pozwala zatem uwzględnić wyraźne powiązanie między cechami pacjenta, terapią otrzymaną na początku ścieżki leczenia, a szansą remisji lub otrzymania przeszczepienia. Model koreluje również te kluczowe czynniki krótkoterminowe z czynnikiem długoterminowym tj. przeżyciem całkowitym.

[REDACTED]

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów definiująca podgrupy

Charakterystyka pacjentów	Stratification
Wiek	Wiek <60 lat Wiek 60–69 lat Wiek 70–75 lat
Płeć	Mężczyzna Kobieta

Typ AML	AML zależna od terapii AML z pozytywnym wywiadem w kierunku zespołu mielodysplastycznego z wcześniejszą ekspozycją na leki hypometylujące AML z pozytywnym wywiadem w kierunku zespołu mielodysplastycznego bez wcześniejszej ekspozycji na leki hypometylujące przewlekła białaczka mielomonocytoza de novo AML z własnościami karyotypu charakterystycznymi dla zespołu mielodysplastycznego
Liczba rund indukcyjnej terapii	Jedna Dwie
Liczba rund konsolidacyjnej terapii	Zero Jedna Dwie



7. UWAGA AOTMiT:

Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: przedłożony model ekonomiczny charakteryzuje się szczególną złożonością, która nie znalazła odzwierciedlenia w przeprowadzonej analizie wrażliwości. W opinii Agencji konieczne jest testowanie większej liczby alternatywnych założeń dotyczących przyjętych parametrów dotyczących skuteczności, jak również takich jak długość horyzontu czasowego (nie testowano wpływu wydłużenia horyzontu czasowego), czy przyjęty zestaw użyteczności.

ODPOWIEDŹ:

W celu uzyskania dodatkowych wyjaśnień od analityków Agencji odnoszących się do omawianego komentarza i wskazanie zmiennych, które Agencja próbowała zmodyfikować, Wnioskodawca zwrócił się w dniu 22.03.2020 r drogą mailową do AOTMiT z prośbą o spotkanie / telekonferencję/ korespondencję mailową/ kontakt telefoniczny. Zgodnie z odpowiedzią Agencji (uzyskaną drogą telefoniczną dnia 25.03.2020 r.), z powodu sytuacji epidemiologicznej w Polsce oraz procedur Agencji związanych z kontaktami z Wnioskodawcami uzyskanie dodatkowych wyjaśnień nie było możliwe.

W powyższej sytuacji, zdaniem Wnioskodawcy wyczerpujące odniesienie się do uwagi Agencji nie jest możliwe, tym bardziej, że uwaga: „konieczne jest testowanie większej liczby alternatywnych założeń dotyczących przyjętych parametrów [...] takich jak długość horyzontu czasowego (nie testowano wpływu wydłużenia horyzontu czasowego)” może nie obejmować przedłożonej analizy, w której:

- Przyjęto horyzont dożywotni,
- W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne długości horyzontu czasowego (5 lat, 10 lat, 15 lat, 20 lat).

Z uwagi na charakterystykę populacji włączonej do badania NCT01696084, którego wyniki stanowią źródło danych dot. skuteczności porównywanych interwencji w modelu, zasadne jest również przedstawienie wariantu analizy uwzględniającego jedynie populację odpowiadającą wiekiem chorym włączonym do wskazanego badania, tj. chorych ≥ 60 r.ż.

ODPOWIEDŹ:

W ramach odpowiedzi na pismo Prezesa AOTMiT o niezgodnościach analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [...], analiza ekonomiczna została uzupełniona o wariant, w którym populacja chorych ≥ 60 r.ż. stanowiła 100% pacjentów (Rozdział 6.5.).

Ponadto analiza wrażliwości nie pozwala na ocenę wpływu na uzyskiwane wyniki wyodrębnienia w modelu 180 podgrup zależnych od charakterystyki pacjentów.

ODPOWIEDŹ:

Zaletą sparymetryzowanego modelu opartego na charakterystyce wyjściowej pacjenta jest to, że można go łatwo zmieniać w celu zbadania wpływu wyboru poszczególnych podgrup na wyniki. Podejście to pozwala również w modelu ekstrapolować wartości parametrów poza próbę pacjentów (w wieku 60-75 lat) rekrutowanych w badaniu CLTR0310-301 w celu uwzględnienia np. pacjentów w wieku <60 lat.

Przedłożony model zawiera wstępnie zaprogramowaną opcję różnicowania odsetka pacjentów należących do młodszej grupy wiekowej (poniżej 60 lat), która była również testowana w ramach przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości. Użytkownik może jednak zmodyfikować tę wartość w zakresie od 0% do 100% (arkusz „Settings”).

Osobna ocena każdej grupy z rozpatrywanych 180 nie ma istotnego znaczenia, jednak kluczowe subpopulacje mogą być zdefiniowane (np. wszystkie podgrupy zawierające pacjentów w wieku 60-69 lat), wraz z oszacowaniem wyników.

W ramach odpowiedzi na pismo Prezesa AOTMiT o niezgodnościach analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [...], analiza ekonomiczna została uzupełniona o wariant, w którym przedstawiono wyniki dla podgrup zdefiniowanych w zależności od grupy wiekowej i rodzaju AML, kluczowych czynników stratyfikacji stosowanych w randomizacji w badaniu klinicznym. (Rozdział 6.6.).

8. UWAGA AOTMiT:

W przypadku analizy wpływu na budżet proszę o zweryfikowanie formuł zastosowanych w kalkulatorze elektronicznym, szczególnie w arkuszu Dawkowanie. W opinii Agencji zastosowane obliczenia prowadzą do podwójnego naliczenia kosztów konsolidacji za pomocą technologii alternatywnej.

ODPOWIEDŹ:

W celu uzyskania dodatkowych wyjaśnień od analityków Agencji odnoszących się do omawianego komentarza i wskazanie formuł, które zdaniem Agencji powinny zostać przetestowane, Wnioskodawca zwrócił się do AOTMiT z prośbą o spotkanie / telekonferencję/ korespondencję mailową/ kontakt telefoniczny. Zgodnie z odpowiedzią Agencji (uzyskaną drogą telefoniczną dnia 25.03.2020 r.), z powodu sytuacji epidemiologicznej w Polsce oraz procedur Agencji związanych z kontaktami z Wnioskodawcami uzyskanie dodatkowych wyjaśnień nie było możliwe.

Dodatkowe uwagi (niezwiązane z kwestiami formalnymi) przesłane przez Ministra Zdrowia w ramach niniejszego pisma:



ODPOWIEDŹ:

Wskazana powyżej analiza *Boddu 2017* stanowi pod względem metodologicznym retrospektywny przegląd kart pacjentów poddanych leczeniu z zastosowaniem różnych interwencji w tym leczeniu CPX-351. Tego typu doniesienia zgodnie z obowiązującą hierarchią jakości wg EBM stanowią źródła danych o niskiej wiarygodności. Ponadto, wielkość próby uwzględniona dla ramienia CPX-351 wynosząca jedynie 20 chorych, nie pozwala na wiarygodne wnioskowanie dotyczące przeżycia całkowitego w tej grupie. Co równie istotne dane dotyczące skuteczności leczenia CPX-351, w pracy *Boddu 2017*, opisywanej powyżej jako źródło danych dotyczących efektywności praktycznej zbierane były w latach 1990-2015, tj przed datą dopuszczenia produktu leczniczego Vyxeos liposomowy® do obrotu (przyp. FDA:2017 EMA: 2018), nasuwa się więc pytanie czy dawka i sposób podania Vyxeos liposomowy® (wtedy *de facto* jako leczenia *off label*) zastosowana w tej grupie chorych była dawką obecnie zarejestrowaną tj. taką dla której przeprowadzono badanie *Study 301*. Sami autorzy pracy wspomnieli wszakże w dyskusji, iż w porównaniu do mediany OS uzyskanej w badaniu *Study 301* (9,59 m-ca), wartość OS uzyskana dla kohorty leczonej CPX-351 była niższa (7,6 m-ca), co można tłumaczyć niższą zastosowaną dawką CPX-351 oraz faktem, iż populacja opisana w *Boddu 2017* wyjściowo cechowała się gorszym rokowaniem (np. większy niż w badaniu *Study 301*, odsetek chorych z *high-risk AML*). W świetle powyższych ograniczeń wskazywanie jakoby wyniki tej analizy stanowiły źródło wiarygodnych danych z zakresu efektywności praktycznej wydaje się być ograniczone.

W tym miejscu należy również zaznaczyć, iż w załączonej do wniosku AKL w rozdziale dotyczącym efektywności praktycznej zaprezentowano wyniki badania IV fazy, o akronimie NCT02533115 prezentujące wyniki otwartego badania IV fazy typu *expanded access* opisujące wyniki efektywności praktycznej Vyxeos liposomowy® w populacji chorych z t-AML oraz AML-MRC, w ostatnim czasie wyniki tego badania zostały opublikowane w pełnej wersji dokumentu pod nazwą *Roboz 2020* [3].

Do badania włączono 52 pacjentów z nowo rozpoznaną sAML oraz high risk AML (zdefiniowaną jako t-AML oraz AML z udokumentowaną historią MDS, CMML, lub *de novo* AML z kariotypem wskazującym określone nieprawidłowości współdzielone z MDS, związane z gorszym rokowaniem) w wieku 60-75 lat. Populacja chorych włączonych do badania odpowiadała populacji chorych włączonych do badania *Study 301*. Pacjenci otrzymywali do dwóch cykli leczenia indukującego Vyxeos liposomowy® -100 U/m² (CYT: 100 mg/m² + DNR 44 mg/m²) w dniach 1, 3 oraz 5 I cyklu oraz w dniach 3 i 5 II cyklu. Pierwszorzędownym punktem końcowym badaniu była ocena bezpieczeństwa, drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę wskaźników remisji choroby (w tym całkowitej remisji choroby).

Łącznie 52 chorych przyjęło co najmniej jedną dawkę Vyxeos liposomowy® i zostało włączonych do oceny bezpieczeństwa. Mediana wieku chorych włączonych do oceny bezpieczeństwa wynosiła 70 lat (zakres: 55-75), 23% chorych charakteryzowało się umiarkowaną sprawnością ogólną (wynik w skali ECOG: 2). Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 0,30 miesiąca (zakres: 0.03-36.14). Pacjenci z AML-MRC oraz t-AML stanowili odpowiednio 77% oraz 23% populacji uwzględnionej w ramach analizy wyników. Wszyscy pacjenci otrzymali 1 cykl indukcji remisji, 25% otrzymało 2 cykle indukcji, 17%, 8%, 4% i 2% pacjentów otrzymało odpowiednio 1, 2, 3 i 4 cykle konsolidacji.

Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w ramach niniejszego badania.

Tabela 3. Skuteczność i bezpieczeństwo Vyxeos liposomowy® - Roboz 2020

Punkt końcowy	N	n (%)	
Remisja choroby, n (%)		Remisja choroby ogółem	23 (44)
	52	Całkowita kompletna remisja choroby	15 (29)
		Całkowita niekompletna remisja choroby	8 (15)
Zgony, n (%)	52	30-dniowa śmiertelność	0 (0)
		60-dniowa śmiertelność	3 (6)
Ciężkie TEAE**, n (%)	52	Ogółem	30 (58)
		Gorączka neutropeniczna	10 (19)
		Zapalenie płuc	5 (10)
		Infekcje	4 (8)
		Hypoksja	3 (6)
		Niewydolność oddechowa	3 (6)
TEAE ¾ stopnia*, n (%)	52	Ogółem	50 (96)
		Gorączka neutropeniczna	40 (77)
		Hypoksja	12 (23)
		Zapalenie płuc	7 (13)
		Nadciśnienie	7 (13)
Związane z leczeniem AE	52	Stopnia III lub IV	45 (87)
		Stopnia V	5 (10)
		Prowadzące do wycofania z badania	2 (4)
		Konieczność zaprzestania leczenia z powodu AE	0 (0)

*AE ¾ stopnia występujące u powyżej 10% chorych; ** ciężkie AE występujące u powyżej 5% chorych

Ponadto, dostępne są również wstępne wyniki dwóch europejskich badań typu RWD, których wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Charakterystyka i wyniki badania *Chiche 2019* [4]

Cecha		<i>Chiche 2019</i>	
Metodyka			
Retrospektywne badanie, przeprowadzone w 11 ośrodkach we Francji, celem którego była ocena efektywności leczenia CPX-351 w warunkach rzeczywistych			
Populacja			
	N	84	
	M/K [N/N]	44/40	
	Wiek, lata, [mediana (zakres)]	67 (20 – 83)	
Cecha populacji	Podtyp AML, [%]	AML-MRC	29%
		MDS-AML	32%
		CMML	8%
		t-AML	28%
	Złożony kariotyp/monosomalny kariotyp, [N,N]	29/24	
Ryzyko genetyczne ELN 2017, [%]	Korzystne	2%	
	Pośrednie	39%	
	Niekorzystne	57%	
Wyniki			
Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>Overall response rate, ORR</i>), [%]	61% (55% pacjentów MRD-negatywnych)		
Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival, OS</i>), [months]	Podgrupa chorych poddanych ASCT (33%): nie osiągnięta Podgrupa chorych bez ASCT: : 6,7 m-ca		
Wskaźnik wczesnej śmiertelności, [%]	Śmiertelność 30-dniowa: 5% Śmiertelność 60-dniowa: 7%		

Tabela 5. Charakterystyka i wyniki badania *Guolo 2019* [5]

Cecha		<i>Guolo 2019</i>	
Metodyka			
Retrospektywne badanie, przeprowadzone w 37 ośrodkach we Włoszech, obrazujące efektywność leczenia CPX-351 w warunkach rzeczywistych ze szczególnym uwzględnieniem charakterystyki molekularnej pacjentów z minimalną chorobą resztkową (MRD)			
Populacja			
	N	24	
	M/K [N/N]	15/9	
	Wiek, lata, [mediana (zakres)]	69 (56 – 73)	
Cecha populacji	Podtyp AML, [n]	t-AML	6
		MDS-AML	14
	Wcześniejsza terapia HMA	5	

	Złożony kariotyp/ del(7q)/ normalny kariotyp, [N/N/N]	4/ 1/ 18
Charakterystyka molekularna, [n]	NPM1	2/21
	FLT3-ITD	3/21
	TPS3	4/12
Ryzyko genetyczne ELN 2017, [%]	Niskie	8%
	Pośrednie	46%
	Wysokie	46%
Wyniki		
Mediana OS	Nie osiągnięta (okres obserwacji 5 miesięcy)	
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), [%]	85,7%	
Negatywny wynik MRD po I cyklu, n	4/10 (40%)	
Zgon związany z indukacją, n	2 (8%)	
Zdarzenia niepożądane hematologiczne co najmniej I stopnia, n	14	

Pragnę również zwrócić uwagę na niespełnienie wymagań określonych przez wytyczne HTA Agencji, szczególnie zaś na brak oceny jakości opracowania wtórnego, którego wyniki przedstawiono w analizie klinicznej.

ODPOWIEDŹ:

Wspomniana powyżej publikacja *Kim 2018*, stanowi w istocie rodzaj opracowania wtórnego, jednakże jak wielokrotnie podkreślono w AKL jest to przegląd o charakterze niesystematycznym. Jako że skala AMSTAR służy do oceny jakości jedynie przeglądów systematycznych, w tym konkretnym przypadku odstępiono od oceny jakości, poprzez wskazanie w miejscu właściwym analizy komentarza – nie dotyczy. Niemniej jednak na wyraźną prośbę w tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny jakości przeglądu *Kim 2018* w skali AMSTAR.

Tabela 6. Ocena jakości przeglądu systematycznego *Kim 2018*

Pytanie	Tak (1 pkt)	Nie (0 pkt)	Niejasne (?)	Nie dotyczy (nd)
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?	+			
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?		+		
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?		+		
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji, dla prac które zostaną włączone do przeglądu?		+		
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań		+		

(pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?	
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (critical appraisal)?	+
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?	+
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?	+
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?	nd
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?	+
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?	?
Suma [„+” = 1 pkt]	1/12 pkt

1. NCCN Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2020. 23 December 2019
2. Appelbaum, F. R. The rule of three in AML induction —is cladribine the answer? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 9, 376–377 (2012)
3. Roboz GJ, Larson ML, Rubenstein SE, Solomon SR, Schiller GJ, An Q, Chiarella M, Louie AC, Lin TL. Final safety and efficacy results from the CPX-351 early access program for older patients with high-risk or secondary acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2020 Feb 26:1-7.
4. Chiche E., et al. *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 1355 <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125623>
5. Guolo F., et al. *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 1363 <https://doi.org/10.1182/blood-2019-131329>
6. Ara, R. and Brazier, J. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving towards better practice. Discussion Paper. *Value in Health*