



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Vyxeos liposomowy (daunorubicyna/cytarabina)
we wskazaniu:

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań
i przeznaczeń

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4332.1.2020

Data ukończenia: 25 czerwca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna
allo-HSCT	przeszczerpienie allogenicznycch krwiotwórczych komórek macierzystych
AML-MRC	ostra białaczka szp kowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes)
APD	analiza problemu decyzyjnego
AraC	arabinozyd cytozyny
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASH	American Society of Hematology
AW	analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB / BIA	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
BSC	najlepsze leczenie wspomagające
CD	cena detaliczna
CER	współczynnik kosztów i efektów
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLAG-M	kladrybina + cytarabina + mitoksantron + G-CSF
CMA	analiza minimalizacji kosztów
CPX-351	liposomalna daunorubicyna/cytarabina
CR	całkowita remisja
CR + Cri	remisja choroby ogółem
CtH	chemioterapia
CUA	analiza użyteczności kosztów
CZN	cena zbytu netto
DA 3+7	schemat dwulekowy: daunorubicyna + cytarabina
DAC	schemat trójlekowy: daunorubicyna + cytarabina + kladrybina
DD	dzienna dawka
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. Defined Daily Dose)
DFS	przeżycie wolne od choroby
DNR	daunorubicyna
ECOG	skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń
ELN	European Leukemia Net
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESH	European Society of Hematology
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAB	francusko-amerykańsko-brytyjska klasyfikacja białaczek
FDA	Amerkańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FLAG-IDA	fludarabina + cytarabina + mitoksantron + G-CSF

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GO	gemtuzumab ozogamycyny
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	la Haute Autorité de Santé
HiDAC	High Dose Ara-C (wysokie dawki cytarabiny)
HMA	leki hipometylujące
HSCT	przeszczep komórek macierzystych szpiku
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
IDA	idarubicyna
IDAC	cytarabina w pośrednich dawkach
IV	podanie dożylnie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.u. Z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LFS	przeżycie wolne od białaczki
MD	średnia różnica (ang. mean difference)
MDS	zespoły mielodysplastyczne (ang. Myelodysplastic Syndrome)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	overall survival (przeżycie całkowite)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PALG	Polish Adult Leukemia Group
PAS	ang. patient access scheme
PR	partial remission (częściowa remisja)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	randomizowane badanie kliniczne
RIC allo-HSCT	przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych o zmniejszonej intensywności
Rozporządzenie ws. Analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. Wymagań minimalnych	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 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)
RWD	ang. real world data
S.C.	podanie podskórne
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
t-AML	ostra białaczka zależna od choroby (ang. therapy-related acute myeloid leukaemia)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPLWMI PB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.u. 2019 poz. 1373, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie.....	9
2.2. Kompletność dokumentacji.....	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii.....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania.....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej.....	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	35
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	36

4.3.	Komentarz Agencji.....	36
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	38
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	38
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	45
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	52
5.4.	Komentarz Agencji.....	52
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	61
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy	62
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji	64
6.3.	Komentarz Agencji.....	64
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....	66
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	68
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	70
11.	Kluczowe informacje i wnioski.....	71
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....	74
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	76
14.	Źródła	77
15.	Załączniki	80

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopię wniosków wraz z analizami 24.2.2020 r.
PLR.4600.1783.2019.AP

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Vyxeos liposomowy (daunorubicyna/cytarabina), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji., kod EAN 00368727109827;

Wnioskowane wskazanie:

- We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny

Proponowana cena zbytu netto:

- Vyxeos liposomowy (daunorubicyna/cytarabina), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
– ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza racjonalizacyjna
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Podmiot odpowiedzialny:

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
Irlandia, D04 E5W7, Dublin,
Waterloo Exchange, Waterloo Road, 5th Floor

Wnioskodawca:

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
Irlandia, D04 E5W7, Dublin,
Waterloo Exchange, Waterloo Road, 5th Floor

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24 lutego 2020 r., znak PLR.4600.1783.2019.AP, (data wpływu do AOTMiT 24 lutego 2020 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Vyxeos liposomowy 44 mg/100 mg (daunorubicyna/cytarabina) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji., kod EAN 00368727109827;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13 marca 2020 r., znak OT.4332.1.2020.JW.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

W dniu 02.04.2020 r. zostały przekazane Agencji uzupełnienia wnioskodawcy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Vyxeos (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej - analiza problemu decyzyjnego, ██████████, Kraków, październik 2019;
- Vyxeos (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej - analiza kliniczna, ██████████, ██████████, Kraków, październik 2019;
- Vyxeos (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej - analiza ekonomiczna, ██████████, ██████████, Kraków, październik 2019;
- Vyxeos (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej - analiza wpływu na system ochrony zdrowia, ██████████, ██████████, Kraków, październik 2019;
- Vyxeos (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej - analiza racjonalizacyjna, ██████████, ██████████, Kraków, październik 2019;
- Uzupełnienie analiz względem wymagań minimalnych, Instytut Arcana;
- Vyxeos (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej – analiza ekonomiczna, ██████████, ██████████, Instytut Arcana, Kraków, październik 2019 – wersja po uzupełnieniu;
- Vyxeos (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej - analiza efektywności klinicznej-uzupełnienie, ██████████, ██████████, Kraków, marzec 2020 r

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Vyxeos liposomowy 44mg/100mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN: 00368727109827
Kod ATC	L01XY01 – inne leki przeciwnowotworowe, produkty złożone zawierające leki przeciwnowotworowe
Substancja czynna	daunorubicyna/cytarabina
Wnioskowane wskazanie	Leczenie 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) u osób dorosłych
Dawkowanie	Dawka produktu Vyxeos liposomalny zależna jest od powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA) pacjenta i ustalana zgodnie z poniższym schematem: Pierwsza indukcja: daunorubicyna 44 mg/m ² i cytarabina 100 mg/m ² w dniu 1, 3 i 5 Druga indukcja: daunorubicyna 44 mg/m ² i cytarabina 100 mg/m ² w dniu 1 i 3 Konsolidacja: daunorubicyna 29 mg/m ² i cytarabina 65 mg/m ² w dniu 1 i 3
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Daunorubicyna ma działanie antymitotyczne i cytotoksyczne, które wynika z formowania kompleksów z DNA, hamowania aktywności topoisomerazy II, hamowania aktywności polimerazy DNA, zaburzenia regulacji ekspresji genów i tworzenia wolnych rodników uszkadzających DNA. Cytarabina należy do leków przeciwnowotworowych o specyficznym działaniu na cykl komórkowy, które wpływają na komórki tylko w fazie S podziału komórkowego.

Źródło: ChPL Vyxeos

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	23 sierpnia 2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Vyxeos liposomalny jest wskazany do stosowania u dorosłych 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).
Status leku sierocego	Zgodnie z decyzją nr EU/3/11/942 produkt leczniczy Vyxeos otrzymał status leku sierocego w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

Źródło: ChPL Vyxeos, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu311942> [dostęp: 19.06.2020 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Vyxeos, nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie Agencji nie podlegały również substancje czynne produktu leczniczego Vyxeos: daunorubicyna i cytarabina.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie przedstawiono

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach*
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

*Zgodnie z ChPL Vyxeos jest wskazany do stosowania u dorosłych 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).

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie w pełni pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Vyxeos.

Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Vyxeos, będzie możliwe jego zastosowanie wyłącznie u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną rozpoznano ostrą białaczkę szpikową zależną od terapii (ang. therapy-related acute myeloid leukaemia, t-AML) lub ostrą białaczkę szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes, AML-MRC).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Vyxeos, w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii lub ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji, lek ten będzie dostępny w ramach katalogu chemioterapii przy odpłatności określonej jako lek wydawany bezpłatnie.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego leku.

Wnioskodawca przedstawił argumenty przemawiające za zasadnością utworzenia odrębnej grupy limitowej dla ocenianej interwencji.

Obecnie na liście refundacyjnej w katalogu chemioterapii znajduje się tylko jeden lek złożony (Akynzeo, netupitant + palonosetron), którego pojedyncze składniki nie są jednak refundowane. W przypadku rozpatrywanej interwencji, jedna z substancji składowych – cytarabina jest refundowana w ramach katalogu chemioterapii. Wydaje się jednak wątpliwe, by w tej kategorii dostępności możliwe było połączenie produktów prostych i złożonych w jednej grupie limitowej, jak ma to miejsce w przypadku leków dostępnych w aptece na receptę.

Proponowana cena

Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa: ICD-10 92.0

Definicja

Ostra białaczka szpikowa (AML, acute myeloid leukemia) jest chorobą, w której dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii.

Źródło: PTOK 2020

Ostra białaczka szpikowa zależna od terapii (ang. *therapy-related acute myeloid leukemia, t-AML*)

Ostra białaczka szpikowa zależna od terapii rozwija się jako następstwo wcześniejszego leczenia (głównie przeciwnowotworowego). Kluczowe znaczenie w patogenezie t-AML mają chemioterapeutyki (zwłaszcza leki alkilujące i inhibitory topoizomerazy II), ale również procedura autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych i radioterapia.

Białaczka zależna od leków alkilujących występuje w okresie 5-7 lat od ekspozycji na lek. U większości chorych (60–90%) poddanych terapii tymi lekami występuje całkowita lub częściowa delecja chromosomu 5 lub 7. Czynniki predysponującymi do jej wystąpienia po leczeniu środkami alkilującymi są nerwiakowłókniaćkowatość typu 1 i mutacje genu TP53. Białaczki zależne od terapii inhibitorami topoizomerazy II rozwijają się w okresie 1-3 lat po leczeniu i cechują się aberracjami 11q23. t-AML indukowana epipodofilotoksynami częściej rozwija się wtórnie do wielokrotnego podania leku, w krótkich wlewach dożylnych. Wśród innych czynników, które zwiększają ryzyko rozwoju t-AML należy wymienić radioterapię oraz stosowanie dużych dawek nieorganicznych związków platyny. Opisano również występowanie t-AML poprzedzonych MDS po przewlekłym leczeniu azatiopryną w chorobach reumatologicznych.

Ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. *acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes, AML-MRC*)

Termin ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC) obejmuje przypadki ostrej białaczki szpikowej, w których dodatkowo występuje jedna z poniższych cech klinicznych:

- Udokumentowana historia MDS lub MDS/MPN;
- Kariotyp wykazujący określone nieprawidłowości współdzielone z MDS, związane z gorszym rokowaniem, z wyjątkiem del(9q);
- Dysplazja wieloliniowa, pod warunkiem braku amputacji NPM1 lub biallelicznej mutacji CEBPA.

Klasyfikacja

Kryterium rozpoznania AML jest stwierdzenie co najmniej 20% komórek blastycznych w szpiku lub krwi obwodowej. Klasyfikacja AML według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2008 roku uwzględnia nie tylko cechy morfologiczne komórek białaczkowych, ale także ich charakterystykę genetyczną, immunofenotypową oraz wspólne dla poszczególnych podtypów cechy kliniczne.

Źródło: PTOK 2020

Epidemiologia

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~65 lat. Zapadalność roczna wynosi 3-4/100 000 i wzrasta z wiekiem z ~1/100

000 osób w wieku 30-35 lat do >10/100 000 osób po 65 r.ż. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok).

Źródło: PTOK 2020

t-AML rozpoznaje się z częstością 10–36% wszystkich przypadków AML, zależnie od grupy wiekowej. Częściej występuje u kobiet, natomiast w przypadku AML *de novo* rozkład wśród płci jest zrównoważony. t-AML może rozwinąć się po 12-24 miesiącach po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT). Ryzyko rozwoju t-AML po 5 latach od przeprowadzenia auto-HSCT wynosi 1,1–24,3%.

Źródło: APD wnioskodawcy

Zgodnie z przeglądem literatury przeprowadzonym przez wnioskodawcę, odsetek chorych określonych, jako AML-MRC waha się od 11,5% do 18,7%. Częstość zachorowania na AML-MRC oraz t-AML rośnie wraz z wiekiem i jest znacznie wyższa u pacjentów powyżej 60 roku życia w porównaniu z pacjentami poniżej 60 roku życia.

Źródło: APD wnioskodawcy

Rokowanie

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące odpowiedź całkowitą (CR, ang. complete response) uzyskuje się w 50–80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna.

Źródło: PTOK 2013

Prognozy dla pacjentów na **t-AML** są niekorzystne. Wyniki leczenia chorych na t-AML poddanych chemioterapii są znacznie gorsze niż u pacjentów ze spontanicznie rozwijającymi się ostrymi białaczkami szpikowymi.

AML-MRC charakteryzuje się niekorzystnym rokowaniem według South-West Oncology Group (SWOG) i z niekorzystnym rokowaniem według European LeukemiaNet.

Mediana przeżycia całkowitego nie przekracza 6 miesięcy, szczególnie w przypadku pacjentów starszych.

Źródło: APD wnioskodawcy

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Ze względu na specyfikę ocenianego wskazania nie było możliwe określenie liczebności populacji docelowej na podstawie danych NFZ.

Zgodnie z opinią prof. Krawczyk-Kuliś szacunkowa liczba dorosłych chorych z nowo rozpoznaną t-AML lub AML-MRC kwalifikujących się do leczenia intensywnego wynosi obecnie w Polsce 60 chorych.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 15.06.2020r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii i ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- National Comprehensive Cancer Network: <https://www.nccn.org/>
- European Society for Medical Oncology: <https://www.esmo.org/>
- European Leukemia Net: <https://www.leukemia-net.org/>

Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich i międzynarodowych. Odnaleziono cztery dokumenty opisujące wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii i ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji: wytyczne krajowe (PTOK 2020) i trzy zagraniczne (NCCN 2020, ESMO 2020, ELN 2017).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi standardem postępowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów poniżej 60 r.ż jest schemat składający się z cytarabiny i antybiotyku z grupy antracyklin (daunorubicyna, idarubicyna lub mitoksantron). Wytyczne polskie podkreślają, iż nie wykazano przewagi innych antybiotyków antracyklinowych (mitoksantron, idarubicyna) nad daunorubicyną. Najczęściej stosowanymi antracyklinami są daunorubicyna i idarubicyna.

W leczeniu pacjentów powyżej 60 r.ż w dobrym stanie sprawności, bez poważnych chorób współistniejących rekomenduje się leczenie intensywne, jak w przypadku osób poniżej 60 r.ż.

Pacjentom chorym na t-AML i AML-MRC NCCN rekomenduje **liposomalną daunorubicynę i cytarabinę** z siłą zaleceń kategorii 2B w leczeniu indukcyjnym, ESMO schematowi leczenia nadało kategorię zaleceń IA. NCCN rekomenduje połączenie liposomalnej daunorubicyny i cytarabiny w przypadku leczenia poremisijnego pacjentów powyżej 18 roku życia z kategorią 2A rekomendacji. ELN zwraca uwagę, że **liposomalna daunorubicyna i cytarabina** może poprawić terapię starszych pacjentów z cechami wysokiego ryzyka.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych – farmakoterapia ostrej białaczki szpikowej

Organizacja, rok (kraj, region)	Rekomendowane interwencje																												
	Rekomendacje polskie																												
PTOK 2020 (Polska)	Wytyczne dotyczą leczenia dorosłych z rozpoznąą AML																												
	<u>I linia leczenia:</u>																												
	<u>Chorzy poniżej 60 r.ż:</u>																												
	<i>Podstawą chemioterapii indukującej jest antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny (Ara-C) stosowanym przez 7 dni (terapia „3 + 7”). Najczęściej stosowaną antracykliną jest daunorubicyna (DNR) lub idarubicyna (IDA). Leczenie to pozwala na uzyskanie całkowitej remisji (CR) w 60–80% przypadków. Zastosowanie dużych dawek Ara-C w leczeniu indukującym nie ma przewagi nad dawkami standardowymi. Nie wykazano, by stosowanie innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach było skuteczniejsze od DNR lub IDA. Dołączenie trzeciego leku (np. etopozydu, 6-tioguaniny, topotekanu lub fludarabiny) nie poprawia skuteczności leczenia indukującego i nie jest rekomendowane. Wyniki badania Grupy PALG (Polish Adult Leukemia Group) wykazały natomiast korzystny wpływ dodania kładrybiny do schematu „3 + 7” (protokół DAC). Leczenie DAC wiązało się z wyższym odsetkiem CR oraz wydłużeniem OS w porównaniu ze standardową CTH „3 + 7”. W randomizowanym badaniu RATIFY wykazano, że dołączenie do standardowej CTH indukującej i konsolidującej inhibitora kinaz tyrozynowych — midostauryny — zwiększa odsetek CR i wydłuża OS u chorych z mutacją FLT3 (FLT3-ITD i FLT3-TKD). Metaanaliza 5 randomizowanych badań wskazuje, że dołączenie przeciwciała monoklonalnego anti -CD33 — gemtuzumabu ozogamycyny (GO) — do standardowej CTH indukującej istotnie obniża ryzyko nawrotu i wydłuża OS, zwłaszcza u chorych z grup korzystnego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego. Należy podkreślić, że po wycofaniu akceptacji przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) GO jest dostępny do zastosowania w leczeniu jedynie w ramach badań klinicznych.</i>																												
	<u>Leczenie indukujące u chorych na ostrą białaczkę szpikową w wieku poniżej 60–65 lat</u>																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cykl</th> <th>Schemat chemioterapii</th> <th>Badanie</th> <th>Poziom rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Chemioterapia „3 + 7”</td> </tr> <tr> <td>DNR + Ara-C (DA)</td> <td>DNR 60–90 mg/m²/d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m²/d. c.i., dni 1.–7.</td> <td>SWOG, MRC, Cooperative Study Group A</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>IDA + Ara-C (IA)</td> <td>IDA 10–12 mg/m²/d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m²/dobę c.i., dni 1.–7.</td> <td>ALFA</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Chemioterapia „3 + 7” w skojarzeniu z 3. lekiem</td> </tr> <tr> <td>DNR + Ara-C + kładrybina (DAC)</td> <td>DNR 60 mg/m²/d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m²/d. c.i., dni 1.–7. Kładrybina 5 mg/m²/d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C, dni 1.–5.</td> <td>PALG</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>DNR + Ara-C + midostauryna</td> <td>DNR 60 mg/m²/d., dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m²/d. c.i., dni 1.–7. Midostauryna 50 mg p.o. 2 ×/d., dni 8.–22.</td> <td>RATIFY</td> <td>IA u chorych z mutacją FLT-3</td> </tr> </tbody> </table>	Cykl	Schemat chemioterapii	Badanie	Poziom rekomendacji	Chemioterapia „3 + 7”				DNR + Ara-C (DA)	DNR 60–90 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7.	SWOG, MRC, Cooperative Study Group A	IA	IDA + Ara-C (IA)	IDA 10–12 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /dobę c.i., dni 1.–7.	ALFA	IA	Chemioterapia „3 + 7” w skojarzeniu z 3. lekiem				DNR + Ara-C + kładrybina (DAC)	DNR 60 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7. Kładrybina 5 mg/m ² /d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C, dni 1.–5.	PALG	IA	DNR + Ara-C + midostauryna	DNR 60 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7. Midostauryna 50 mg p.o. 2 ×/d., dni 8.–22.	RATIFY	IA u chorych z mutacją FLT-3
	Cykl	Schemat chemioterapii	Badanie	Poziom rekomendacji																									
	Chemioterapia „3 + 7”																												
	DNR + Ara-C (DA)	DNR 60–90 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7.	SWOG, MRC, Cooperative Study Group A	IA																									
	IDA + Ara-C (IA)	IDA 10–12 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /dobę c.i., dni 1.–7.	ALFA	IA																									
Chemioterapia „3 + 7” w skojarzeniu z 3. lekiem																													
DNR + Ara-C + kładrybina (DAC)	DNR 60 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7. Kładrybina 5 mg/m ² /d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C, dni 1.–5.	PALG	IA																										
DNR + Ara-C + midostauryna	DNR 60 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7. Midostauryna 50 mg p.o. 2 ×/d., dni 8.–22.	RATIFY	IA u chorych z mutacją FLT-3																										
<i>DNR — daunorubicyna; Ara-C — arabinozyd cytozyny; c.i. (continuous infusion) — ciągła infuzja dożylna; IDA — idarubicyna; SWOG — South-West Oncology Group; MRC — Medical Research Council; ALFA — Acute Leukemia French Association; PALG — Polish Adult Leukemia Group; p.o. (per os) — doustnie</i>																													
<u>Chorzy powyżej 60 r.ż:</u>																													
<i>Wybór leczenia pierwszej linii zależy od wieku, stanu ogólnego, chorób współistniejących i ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. Chorzy w dobrym stanie ogólnym, bez chorób współistniejących powinni być kwalifikowani do standardowej CTH indukującej. Podobnie jak u młodszych chorych nie wykazano przewagi</i>																													

Organizacja, rok (kraj, region)	Rekomendowane interwencje																																		
	<p><i>innych antybiotyków antrycynowych (mitoksantron, IDA) nad DNR. Należy jednak podkreślić, że chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego mają niskie szanse na uzyskanie CR za pomocą standardowej CTH i powinni być w pierwszej kolejności leczeni w ramach badań klinicznych.</i></p> <p><i>Przez wiele lat standardem leczenia były małe dawki Ara-C (LD-Ara-C, low-dose Ara-C). Alternatywą dla LD-Ara-C są obecnie HMA (leki hipometylujące), w tym azacytydyna i decytabina. Wyniki randomizowanych badań wskazują, że terapia za pomocą HMA wydłuża OS starszych chorych w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi. Szczególną korzyść z leczenia HMA odnoszą chorzy z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub z białaczką z cechami zależnymi od mielodysplazji.</i></p> <p><i>Chorzy zdyskwalifikowani z intensywnego leczenia indukującego ze względu na zaawansowany wiek lub współistnienie poważnych chorób przewlekłych powinni być leczeni za pomocą umiarkowanie intensywnej CTH.</i></p> <p><u>Leczenie indukujące u chorych na ostrą białaczkę szpikową w wieku ponad 60–65 lat</u></p> <table border="1" data-bbox="384 577 1449 882"> <thead> <tr> <th>Cykl</th> <th>Schemat chemioterapii</th> <th>Badanie</th> <th>Poziom rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DNR + Ara-C (DA)</td> <td>DNR 60–90 mg/m²/d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m²/d. c.i., dni 1.–7.</td> <td>HOVON/SAAK</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>IDA + Ara-C (IA)</td> <td>IDA 10–12 mg/m²/d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m²/d. c.i., dni 1.–7.</td> <td>ALFA</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>DNR + Ara-C + kładrybina (DAC)</td> <td>DNR 45 mg/m²/d., dni 1.–3. Ara-C 100 mg/m²/d. c.i., dni 1.–7. Kładrybina 5 mg/m²/d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C, dni 1.–5.</td> <td>PALG</td> <td>IB*</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*W populacji chorych młodszych (60–65 lat) cechujących się korzystnym i pośrednim ryzykiem cytogenetycznym; DNR — daunorubicyna; Ara-C — arabinozyd cytozynowy; c.i. (continuous infusion) — ciągła infuzja dożylna; HOVON/SAAK — Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group/Swiss Group for Clinical Cancer Research; IDA — idarubicyna; ALFA — Acute Leukemia French Association; PALG — Polish Adult Leukemia Group</small></p> <p><i>U chorych w częściowej remisji (PR, partial remission) po 1 cyklu indukującym zaleca się powtórzenie tego samego cyklu leczenia. U chorych bez odpowiedzi na 1 lub 2 cykle indukujące celowe jest podanie chemioterapii drugiej linii, tak zwanej CTH ratunkowej, zawierającej duże (2–3 g/m²) lub pośrednie (1–1,5 g/m²) dawki Ara-C.</i></p> <p><i>U chorych pierwotnie opornych na standardową CTH oraz chorych z wczesnym nawrotem (< 6 mies.) rokowanie jest gorsze niż u chorych, u których pierwsza remisja trwała dłużej. Wyniki badań wskazują, allo-HSCT po uzyskaniu CR jest jedyną metodą umożliwiającą wydłużenie OS u chorych z oporną i nawrotową AML. W przypadku braku możliwości uzyskania remisji można wykonać allo-HSCT w aktywnej chorobie.</i></p> <p><i>Dotychczas nie ma standardowego postępowania u chorych z oporną i nawrotową AML, dlatego rekomenduje się leczenie w ramach badań klinicznych z wykorzystaniem nowych leków.</i></p> <p><u>Schematy leczenia ratunkowego stosowane u chorych z oporną lub nawrotową ostrą białaczką szpikową kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii</u></p> <table border="1" data-bbox="384 1279 1449 1621"> <thead> <tr> <th>Schemat</th> <th>Stosowane leki</th> <th>Poziom rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CLAG-M CLAG-IDA</td> <td>Kładrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron lub idarubicyna</td> <td>IIB</td> </tr> <tr> <td>FLAG-IDA</td> <td>Fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna</td> <td>IIB</td> </tr> <tr> <td>MEC</td> <td>Etopozyd + cytarabina ± mitoksantron</td> <td>IIB</td> </tr> <tr> <td>FLAMSA-RIC*</td> <td>Fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT</td> <td>IIB</td> </tr> <tr> <td>allo-HSCT*</td> <td>-</td> <td>IIIB</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*U chorych opornych na leczenie, którzy nie uzyskali całkowitej remisji; G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; allo-HSCT (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) — przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczym komórkom macierzystym</small></p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń, źródle finansowania i konflikcie interesów.</i></p>	Cykl	Schemat chemioterapii	Badanie	Poziom rekomendacji	DNR + Ara-C (DA)	DNR 60–90 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7.	HOVON/SAAK	IA	IDA + Ara-C (IA)	IDA 10–12 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7.	ALFA	IA	DNR + Ara-C + kładrybina (DAC)	DNR 45 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7. Kładrybina 5 mg/m ² /d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C, dni 1.–5.	PALG	IB*	Schemat	Stosowane leki	Poziom rekomendacji	CLAG-M CLAG-IDA	Kładrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron lub idarubicyna	IIB	FLAG-IDA	Fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna	IIB	MEC	Etopozyd + cytarabina ± mitoksantron	IIB	FLAMSA-RIC*	Fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT	IIB	allo-HSCT*	-	IIIB
Cykl	Schemat chemioterapii	Badanie	Poziom rekomendacji																																
DNR + Ara-C (DA)	DNR 60–90 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7.	HOVON/SAAK	IA																																
IDA + Ara-C (IA)	IDA 10–12 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7.	ALFA	IA																																
DNR + Ara-C + kładrybina (DAC)	DNR 45 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7. Kładrybina 5 mg/m ² /d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C, dni 1.–5.	PALG	IB*																																
Schemat	Stosowane leki	Poziom rekomendacji																																	
CLAG-M CLAG-IDA	Kładrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron lub idarubicyna	IIB																																	
FLAG-IDA	Fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna	IIB																																	
MEC	Etopozyd + cytarabina ± mitoksantron	IIB																																	
FLAMSA-RIC*	Fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT	IIB																																	
allo-HSCT*	-	IIIB																																	
	Rekomendacje zagraniczne																																		
<p>NCCN 2020 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia dorosłych z rozpoznaną AML</p> <p><u>Pacjenci w wieku < 60 r.ż.</u></p> <p>t-AML/AML-MRC – <u>leczenie indukujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> standardowa dawka cytarabiny 100-200 mg/m² wlew ciągły przez 7 dni w połączeniu z idarubicyną 12 mg/m² lub daunorubicyną 60-90 mg/m² przez 3 dni [kategoria 1] liposomalna daunorubicyna 44 mg/m² / cytarabina 100 mg/m² w dniach 1, 3 i 5 x1 cykl. [kategoria 2B] <p><u>Leczenie poindukcyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Cytarabina 1.5-3mg/m² co 12h przez 6 dni. [kategoria 2A] 																																		

Organizacja, rok (kraj, region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Standardowa dawka cytarabiny z idarubicyną lub daunorubicyną. [kategoria 2A] Liposomalna daunorubicyna 44mg/m² cytarabina 100mg/m² podawana dożylnie przez 90min w dniach 1 i 3 po 1 cyklu u pacjentów z tAML lub AM-MRC. Terapia preferowana w przypadku gdy liposomalna daunorubicyna/cytarabina była podawana w indukcji. [kategoria 2A] <p><u>Leczenie poremisyjne u pacjentów w grupie pośredniego ryzyka:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeszczep od rodzeństwa lub alternatywnego dawcy [kategoria 2A] Schemat HiDAC 1.5-3g/m² 3h co 12h, w dniu 1, 3, 5 lub 1, 2, 3 x 3-4 cykle [kategoria 2A] Schemat HiDAC 1.5-3g/m² 3h co 12h, w dniu 1, 3, 5 lub 1, 2, 3 z midostauryną podawaną doustnie co 12h w dniach 8-21 w 4 cyklach (w przypadku AML z mutacją FLT3). [kategoria 2A] Cytarabina 1000mg/m² co 12h w dniach 1-4 + daunorubicyna 60mg/m² w 1 dzień terapii (pierwszy cykl) lub w dniach 1-2 (drugi cykl) + gemtuzumab ozogamycyny 3mg/m² w dniu 1 (2 cykle), pacjenci z AML i mutacją CD33. [kategoria 2A] <p><u>Leczenie poremisyjne u pacjentów w grupie AML zależnej od terapii i/lub niekorzystnym ryzykiem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeszczep od rodzeństwa lub alternatywnego dawcy [kategoria 2A] – interwencja preferowana Schemat HiDAC 1.5-3g/m² przez 3h co 12h w dniu 1, 3, 5 lub 1, 2, 3 x 3-4 cykle [kategoria 2A] Schemat HiDAC 1.5-3g/m² przez 3h co 12h w dniu 1, 3, 5 lub 1, 2, 3 z midostauryną podawaną doustnie co 12h w dniach 8-21 w 4 cyklach (w przypadku AML z mutacją FLT3). [kategoria 2A] Liposomalna daunorubicyna 29mg/m² cytarabina 65mg/m² podawana dożylnie przez 90min w dniach 1 i 3 (1-2 cykle) u pacjentów z tAML lub AM-MRC. Terapia preferowana w przypadku gdy liposomalna daunorubicyna/cytarabina była podawana w indukcji. [kategoria 2A] <p>Pacjenci w wieku ≥ 60 r.ż.:</p> <p><u>t-AML, AML-MRC – leczenie indukujące:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liposomalna daunorubicyna 44 mg/m² / cytarabina 100 mg/m² dożylnie w dniach 1,3 i 5 x 1 cykl. [kategoria 1] <p><u>Leczenie poremisyjne u pacjentów ≥ 60rż po odpowiedzi na intensywną terapię indukującą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> alloHCT Standardowa dawka cytarabiny (100-200mg/m² na dzień w dniach 5-7, 1-2 cykle) ± antracyklina (idarubicyna lub daunorubicyna) [kategoria 2A] Rozważyć zwiększoną dawkę cytarabiny (1-1.5g/m² na dzień w 4-6 dawkach x 1-2 cykle u pacjentów w dobrym stanie fizycznym, dobrą czynnością nerek i w grupie niskiego ryzyka z korzystnymi czynnikami molekularnymi [kategoria 2A] Zwiększona dawka cytarabiny 1-1.5g/m² podawana przez 3h co 12h w dniach 1, 3, i 5 + midostauryn 50mg podawany doustnie co 12h w dniach 8-21. [kategoria 2A] Liposomalna daunorubicyna 29mg/m² i cytarabina 65mg/m² podawana przez 90min w dniach 1 i 3 (1-2 cykle) u pacjentów z tAML lub AM-MRC. Terapia preferowana w przypadku gdy liposomalna daunorubicyna/cytarabina była podawana w indukcji. [kategoria 2A] Terapia podtrzymująca z schematami leczenia opartymi na lekach hipometylujących (HMA) azacytydyna, decytabina co 4-6 tygodni aż do progresji. [kategoria 2A] <p><u>Leczenie poremisyjne u pacjentów ≥ 60rż bez odpowiedzi na intensywną terapię indukującą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia o niskiej intensywności: azacytydyna, decytabina [kategoria 2A] alloHCT (preferowany w badaniu klinicznym) [kategoria 2A], Terapia ratunkowa Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) [kategoria 2A] <p><i>Kategoria: 1 – w oparciu o dowody wysokiej jakości, występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący zasadności zastosowania interwencji; 2A - w oparciu o dowody niższego poziomu wiarygodności, występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący zasadności zastosowania interwencji; 2B - w oparciu o dowody niższego poziomu wiarygodności, występuje konsensus NCCN dotyczący zasadności zastosowania interwencji; 3 – niezależnie od poziomu dowodów; występuje niezgodność dotycząca zasadności zastosowania interwencji.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> NCCN</p>
ESMO 2020 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia dorosłych z rozpoznaną AML</p> <p><u>I linia leczenia pacjentów z t-AML i AML-MRC ≥60rż kwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukcyjnej i konsolidacyjnej.</u></p> <p>Jeśli tAML lub MRC-AML zdiagnozowano u pacjentów w wieku ≥60 lat, zaleca się leczenie liposomalną daunorubicyną i cytarabiną (CPX-351) [I, A].</p> <p><u>II indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z tAML lub MRC-AML: CPX-351 <p><u>Konsolidacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z tAML lub MRC-AML: CPX-351

Organizacja, rok (kraj, region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Po pierwszym cyklu terapii indukcyjnej odpowiedź na leczenie powinna wystąpić między 14 a 21 dniem. Pacjenci z $\geq 5\%$ blastów w BM po pierwszej indukcji powinni otrzymać drugi cykl ChT indukcyjnej, który może składać się z identycznej ChT jak indukcja 1 lub schemat leczenia opierający się na cytarabinie w dawce pośredniej (IDAC – $1g/m^2$), na przykład schemat FLAGIda [III, C].</p> <p>Gdy pacjenci osiągną CR / CRi po 1 lub 2 cyklu leczenia indukcyjnego, powinni przejść od razu do leczenia konsolidacyjnego. [II, B].</p> <p>Pacjenci z CR po zakończeniu ChT indukcyjnej powinni przejść leczenie konsolidacyjne albo autoHCT lub alloHCT [I, A]</p> <p>Zaleca się co najmniej 2 cykle konsolidacji u pacjentów z CR, którzy nie przeszli allo-HCT. Cytarabiną $1,5 g/m^2$ co 12h w dniach 1-3 u pacjentów $<60-65$ lat i zmniejszenie dawki do $1g/m^2$ u pacjentów w wieku $\geq 60-65$ lat, biorąc pod uwagę wiek biologiczny. [II, A]</p> <p>CPX-351 jest zarejestrowany w Europie niezależnie od wieku, jednak nie ma dowodów w postaci badań prospektywnych dla chorych < 60 r.ż. Nie stwierdzono korzyści ze stosowania CPX-351 w porównaniu z schematem leczenia 7+3 w podgrupie pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni środkami hipometylującymi (HMA) z powodu MDS, którzy powinni być leczeni w ramach badań klinicznych.</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u> I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u> A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem (zdarzenia niepożądane, koszty, ..), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów złożyło deklaracje o konflikcie interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ESMO</p>
ELN 2017 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia dorosłych z rozpoznaną AML</p> <p><u>Intensywna terapia indukcyjna:</u></p> <p>Wlew dożylny antracyklin: daunorubicyna; idarubicyna lub mitoksantron i wlew ciągły cytarabiny w schemacie 3 + 7 (antracyklina podawana przez 3 dni i cytarabina przez 7 dni). W przypadku chorych > 65 r.ż. oraz pacjentów z niekorzystnymi czynnikami genetycznymi istnieje niższe prawdopodobieństwo odpowiedzi na standardową terapię indukcyjną – można u nich zastosować leki hipometylujące, lecz preferowane jest leczenie eksperymentalne.,</p> <p>CPX-351 (liposomalna daunorubicyna i cytarabina) może poprawić terapię starszych pacjentów z cechami wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Konsolidacja:</u></p> <p>Pacjenci w wieku 18-60/65:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa korzystnego ryzyka: 2-4 cykle IDAC ($1000-1500 mg/m^2$ dożylnie przez 3h co 12 godzin, w dniach 1-3; lub $1000-1500 mg/m^2$ dożylnie przez 3 godziny w dniach 1-5 lub 6). • Grupa pośredniego ryzyka: allo-HCT od spokrewnionego lub niespokrewnionego dawcy lub 2-4 cykle IDAC ($1000-1500 mg/m^2$ dożylnie przez 3h co 12 godzin, w dniach 1-3; lub $1000-1500 mg/m^2$ dożylnie przez 3 godziny w dniach 1-5 lub 6) lub intensywna, wysokodawkowa terapia i autoHCT. • Grupa wysokiego ryzyka: allo-HCT od spokrewnionego lub niespokrewnionego <p>Pacjenci w wieku $>60-65$:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa korzystnego ryzyka: 2-3 cykle IDAC ($500-1000 mg/m^2$ dożylnie przez 3h co 12 godzin, w dniach 1-3; lub $500-1000 mg/m^2$ dożylnie przez 3 godziny w dniach 1-5 lub 6). • Grupa pośredniego i wysokiego ryzyka: Brak ustalonej wartości intensywnej terapii konsolidacyjnej; rozważyć allo-HCT u pacjentów z niskim ryzykiem pow. kł. lub udział w badaniu klinicznym. <p>Strategie leczenia po uzyskaniu całkowitej remisji choroby opierają się na intensywnej konsolidacji cytarabiną oraz u chorych pośredniego i wysokiego ryzyka na przeprowadzeniu allogenicznego przeszczepienia szpiku.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów złożyło deklaracje o konflikcie interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> granty instytucji badawczych</p> <p><u>Brak informacji o sile zaleceń</u></p>

Skróty: AraC - arabinosyd cyrozyzny, AML-MRC - ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji, CPX-351 – Liposomalna, daunorubicyna/cytarabina, CR - całkowita remisja, ChT – chemioterapia, DNR – daunorubicyna, GO - gemtuzumab ozogamicyny, HiDAC - High Dose Ara-C (wysokie dawki cytarabiny), HMA - leki hipometylujące, IDA – idarubicyna, IDAC – cytarabina w dawce o średniej intensywności; OS - overall survival (przeżycie całkowite), PALG - Polish Adult Leukemia Group, PR - partial remission (częściowa remisja), t-AML - ostra białaczka zależna od choroby

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W tabeli poniżej

przetawiono opinię eksperta prof. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś na temat dostępnych technologii medycznych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 3. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Pytanie	Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii			
	Pacjenci < 60 r.ż.		Pacjenci ≥ 60 r.ż.	
	Terapia indukująca	Terapia konsolidacyjna	Terapia indukująca	Terapia konsolidacyjna
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	DA, DAC, DA+midostauryna, azacytydyna, LD-AraC, LD-AraC + 2CDA	HD-AraC, HD-AraC + midostauryna, azacytydyna, LD-AraC lub LD-AraC + 2CDA	DA, DAC, DA+midostauryna, LD-AraC, LD-AraC + 2CDA, Azacytydyna, Hydroksycarbamid	HD-AraC, HD-AraC + midostauryna, azacytydyna, LD-AraC
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	DA, DAC	-	DA, DAC	-
Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	DA, azacytydyna, LD-AraC + 2CDA, LD-AraC	HD-AraC, azacytydyna, LD-AraC + 2CDA lub LD-AraC	DA, DA+midostauryna, LD-AraC, LD-AraC + 2CDA, Azacytydyna, Hydroksycarbamid	HD-AraC, HD-AraC + midostauryna, azacytydyna, LD-AraC
Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	DAC, DA + midostauryna	HD-AraC, HD-AraC + midostauryna, azacytydyna	DAC, DA + midostauryna	HD-AraC, HD-AraC + midostauryna

Skróty: 2CDA – kladrybina; AraC – cytarabina; DA – leczenie skojarzone: daunorubicyna + cytarabina; DAC – leczenie skojarzone: daunorubicyna + cytarabina + kladrybina; LD – niska dawka; HD – wysoka dawka;

Ponadto w tabelach poniżej przedstawiono opinię eksperta na temat problemów z aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi i możliwymi rozwiązaniami poprawiającymi sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu oraz opinie na temat korzyści i możliwych nadużyć wynikających z refundacji wnioskowanej interwencji.

Tabela 4. Opinia eksperta na temat problemów z aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi i możliwymi rozwiązaniami poprawiającymi sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>Wymogi diagnostyczne obecnie obowiązujące wskazują na konieczność wykonywania badań kariotypu oraz badań genetycznych prawie u każdego chorego co stanowi dodatkowe obciążenia finansowe ponoszone przez szpital w którym hospitalizowany jest pacjent.</p> <p>Podczas intensywnej chemioterapii indukcyjnej konieczne jest prowadzenie wlewu AraC przez 5-7 dni i istnieje potrzeba założenia centralnej linii infuzyjnej prawie u wszystkich pacjentów. Utrzymywanie wkłucia centralnego wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia zakażeń „odcewnikowych” stanowiących poważne zagrożenia dla chorych.</p> <p>Systematyczne braki dostępności daunorubicyny i konieczność sprowadzania tego leku na import docelowy.</p> <p>Konieczność hospitalizacji w oddziale hematologii w okresie wymagającym transfuzji preparatów krwiopodobnych, zwykle do czasu pełnej regeneracji leukocytów i płytek krwi. Powoduje to wydłużenie czasu hospitalizacji i zwiększenie zapotrzebowania na liczbę łóżek specjalistycznych. Wtórnie prowadzi to do wydłużania czasu do przyjęcia nowych pacjentów do oddziału hematologii.</p>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia poprawiające sytuację pacjentów w ocenianym wskazaniu	<p>Zwiększenie liczby łóżek hematologicznych z pełną obsadą pielęgniarsko-lekarską.</p> <p>Zapewnienie pełnego dostępu do niezbędnych leków bez konieczności ciągłego wnioskowania o import docelowy leków, które wcześniej były już dostępne bez konieczności wnioskowania o konkretny preparat.</p>

Tabela 5. Opinie na temat korzyści i możliwych nadużyć wynikających z refundacji wnioskowanej interwencji

Ekspert	Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Refundacja jedynie zużytej dawki leku a nie zawartości fiolki przy niepełnym wykorzystaniu dawki zawartej we fiolce będzie powodować dla szpitala straty finansowe, co przy znacznej cenie leku może stanowić powód wyboru innej opcji terapii.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją	<i>Kwalifikowanie do leczenia pacjentów z rozpoznaniami ustalonymi w oparciu jedynie o wcześniej stosowane „tradycyjne morfologiczno-kliniczne” kryteria t-AML lub AML-MRC. Rozpoznanie powinny być zgodne z obecnie obowiązującymi kryteriami wg. European Leukemia Net (...)</i>
Subpopulacje, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Chorzy w stanie klinicznym ECOG-0-2 i bez schorzeń współistniejących.</i>
Subpopulacje, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Chorzy w stanie klinicznym ECOG >2 i z obecnością istotnych schorzeń współistniejących, które utrudniają stosowanie intensywnej chemioterapii.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 2020.11), spośród leków rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej do leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ICD 10: C.92.0) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje w ramach katalogu chemioterapii:

- metotreksat,
- cytarabina,
- doksorubicyna,
- etopozyd,
- epirubicyna,
- idarubicyna,
- mitoksantron,
- winkrystyna,
- kladrybina.

Daunorubicyna jest refundowana zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 56/2020/DGL zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (załącznik 1t) jako substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych na terytorium RP.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla produktu leczniczego Vyxeos (daunorubicyna i cytarabina w formułacji liposomowej) w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną t-AML lub AML-MRC kwalifikujących się do leczenia intensywnego wskazał schematy chemioterapeutyczne DA 3+7 (daunorubicyna + cytarabina) oraz DAC (daunorubicyna + cytarabina + kladrybina). Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego (rozdział 4. APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
1. Schemat DA 3+7: daunorubicyna 60 mg/m ² (DA 60) lub 90 mg/m ² (DA 90) podawana w 1., 2. i 3. dniu cyklu we wlewie dożylnym +	<i>Podstawą chemioterapii indukującej wśród chorych z AML poniżej 60 r.ż. [...] jest terapia DA 3+7. [...] W niektórych przypadkach należy rozważyć dodanie kladrybiny (2-CdA) do schematu DA – DAC, przy czym aktualnie brak jest danych, wskazujących dla</i>	Mimo iż – jak wskazuje wnioskodawca – nie ma aktualnie danych, dla jakiej podgrupy chorych schemat DAC stanowiłby najbardziej odpowiednie leczenie, z odpowiedzi ankietowanych ekspertów wynika, iż jest to

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>cytarabina 100 mg/m² podawana przez 7 kolejnych dni w ciągłym wlewie dożylnym</p> <p>2. Schemat DAC: daunorubicyna 60 mg/m² podawana w 1., 2. i 3. dniu cyklu + cytarabina 200 mg/m² podawana od 1. do 7. dnia cyklu w 22-godzinny wlewie dożylnym + kladrybina 5 mg/m² od 1. do 5. dnia cyklu we wlewie dożylnym</p>	<p><i>jakiej podgrupy chorych DAC stanowiłby najbardziej optymalne leczenie.</i></p> <p><i>Wyniki przeprowadzonego badania ankietowego dotyczącego m.in. obecnej praktyki klinicznej leczenia t-AML oraz AML-MRC w Polsce, wskazują, iż w leczeniu indukującym u pacjentów w wieku poniżej 60 r.ż. kwalifikujących się do leczenia intensywnego (86% wszystkich chorych z tej grupy) podaje się schemat DA 3 + 7 (w możliwych kombinacjach DA-60 lub DA-90) lub DAC, przy czym udział procentowy poszczególnych schematów jest podobny</i></p> <p><i>W populacji pacjentów z AML ≥ 60 roku życia wyjściowy wybór postępowania terapeutycznego uzależniony jest m.in. od wieku, ogólnego stanu chorego oraz obecności chorób współistniejących. W przypadku chorych kwalifikujących się do leczenia intensywnego (grupa „fit”) stosowanymi schematami leczenia indukującego remisję są schematy DA 3+7 oraz DAC, a decyzja dotycząca wyboru konkretnego postępowania ma charakter indywidualny.</i></p>	<p>standard terapii obok schematu DA 3+7. Zatem w ocenie analityków Agencji komparatory zostały wybrane prawidłowo.</p>

Komentarz Agencji

Schemat DAC został uwzględniony jako komparator we wszystkich analizach w odpowiedzi na pismo AOTMiT ws. niespełnienia wymagań minimalnych – w przedłożonych początkowo wersjach analiz jedynie w wariantcie dodatkowym analizy wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił ten schemat jako potencjalną technologię alternatywną. Wnioskodawca argumentował pierwotnie odrzucenie tego komparatora brakiem dostępnych badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii z przedmiotowym komparatorem oraz brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. Analitycy zgadzają się z ww. ograniczeniami, jednak w świetle wytycznych oceny technologii medycznych komparatorem dla wnioskowanej technologii powinna być technologia, która w praktyce medycznej w Polsce zostanie prawdopodobnie zastąpiona przez ocenianą. Zarówno najnowsze krajowe wytyczne PTOK 2020 [redacted] wskazują dwie opcje terapeutyczne, tj. schemat DA 3+7 i schemat DAC, jako aktualną i zalecaną praktykę w leczeniu pacjentów z AML zależną od terapii i AML z cechami zależnymi od mielodysplazji. W związku z powyższym za komparatory w niniejszej analizie należy przyjąć schemat DA 3+7 oraz schemat DAC, a brak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo produktu Vyxeos wobec DAC uznać za ograniczenie analizy. Zarówno analiza kliniczna, jak i analiza ekonomiczna zostały w odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych uzupełnione przez wnioskodawcę o stosowne elementy w tym zakresie.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Vyxeos zawierającym cytarabinę i daunorubicynę w stosunku molowym 5:1 w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii (t-AML, ang. *therapy-related acute myeloid leukaemia*) lub ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC, ang. *acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes*). Ocenę przeprowadzono w porównaniu ze schematem DA 3+7 (daunorubicyna + cytarabina; DA). Ponadto przedstawiono wyniki porównania schematu DA ze schematem DAC (daunorubicyna + cytarabina + kładrybina), również stanowiącym standard postępowania terapeutycznego w AML. Porównanie Vyxeos vs DAC było niemożliwe zarówno ze względu na brak badań bezpośrednich, jak i brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Kwalifikację badań klinicznych do przeglądu systematycznego dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – analiza główna

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (t-AML) lub nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC) kwalifikujący się do leczenia intensywnego	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Populacja określona w kryteriach selekcji badań jest zawężona względem populacji określonej we wniosku oraz zarejestrowanego wskazania do stosowania produktu Vyxeos. Zgodnie z nimi produkt Vyxeos jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii (t-AML) lub ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC). Zawężenie populacji do chorych kwalifikujących się do leczenia intensywnego nie wynika ze wskazania rejestracyjnego, ale jest zgodne z wytycznymi klinicznymi.
Interwencja	Produkt leczniczy Vyxeos (daunorubicyna + cytarabina) podawany zgodnie z ChPL	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Schemat DA 3+7 (daunorubicyna + cytarabina) Schemat DAC (daunorubicyna + cytarabina + kładrybina)* 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	<p>Ankietowani przez wnioskodawcę eksperci jako aktualną praktykę kliniczną wskazali schematy: DA 3+7 oraz DAC. Najnowsze wytyczne PTOK 2020 jako zalecany wymieniają również schemat z idarubicyną w miejsce daunorubicyny, [REDACTED]. Podobne wnioski płyną z opinii przygotowanej dla AOTMiT przez prof. Małgorzatę Krawczyk-Kuliś, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii.</p> <p>W pierwszej wersji nadesłanych analiz wnioskodawca przedstawił porównanie wyłącznie ze schematem DA 3+7. Porównanie ze schematem DAC dostarczono w ramach uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo o niespełnieniu wymagań minimalnych.</p> <p>Wnioskodawca w ramach kryteriów włączenia nie zdefiniował dawkowania schematów DA i DAC. Według zaleceń</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			PTOK 2020 dawkowanie schematu DA u chorych na AML >60 r.ż. w fazie indukcji to: daunorubicyna 60–90 mg/m ² /d., dni 1.–3, cytarabina 100–200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7., a schematu DAC: daunorubicyna 45 mg/m ² /d., dni 1.–3., cytarabina 100 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7., kladrybina 5 mg/m ² /d. w 2-godz. infuzji przed cytarabiną, dni 1.–5. W fazie konsolidacji zalecane jest stosowanie cytarabiny w dawce 0,5–1 g/m ² co 12 h i.v./3 dni lub 1–1,5 g/m ² /d./5–6 dni.
Punkty końcowe	<u>Skuteczność</u> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita remisja choroby (CR); • Remisja choroby ogółem (CR + CRi); • Czas trwania remisji choroby; • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS); • Przeżycie całkowite (OS); • Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; • Jakość życia <u>Bezpieczeństwo</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony; • Utrata z badania/przerwanie leczenia; • Zdarzenia niepożądane/toksyczność terapii. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Brak uwag
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	Wnioskodawca przyjął kryterium włączenia do analizy podstawowej wyłącznie randomizowanych badań klinicznych. Przeglądy systematyczne, randomizowane badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej oraz badania dot. skuteczności praktycznej zostały uwzględnione w analizach dodatkowych.
Inne kryteria	Pełne teksty opublikowane w języku angielskim lub polskim	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Brak uwag

* Schemat DAC został uwzględniony przez wnioskodawcę dodatkowo w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych. Uzasadnienie konieczności uwzględnienia schematu DAC w roli komparatora przedstawiono w rozdziale poświęconemu analizie problemu decyzyjnego.

Skróty: AML – ostra białaczka szpikowa; AML-MRC – ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji; t-AML – ostra białaczka szpikowa zależna od terapii; ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; DA 3+7 – schemat dwulekowy: daunorubicyna + cytarabina; DAC – schemat trójlekowy: daunorubicyna + cytarabina + kladrybina; CR – całkowita remisja choroby; CRi – całkowita remisja choroby bez całkowitej regeneracji neutrofilii lub płytek krwi; EFS – przeżycie wolne od zdarzeń; OS – przeżycie całkowite; c.i. – ciągła infuzja dożylna

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia dowodów naukowych, dokonano przeszukania baz: Medline (przez PubMed), Embase i Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 10.09.2019 r. (aktualizacja w ramach uzupełnienia analiz: 21.03.2020 r.).

Ponadto wnioskodawca przeszukał strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną i hematologiczną: American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Hematology (ASH), European Society of Hematology (ESH) oraz strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA, WHO Uppsala Monitoring Center) i rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i jednostki chorobowej. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 12.03.2020 r. Analitycy Agencji odnaleźli jedno badanie dot. skuteczności praktycznej, które potencjalnie mogłoby zostać uwzględnione w przeglądzie wnioskodawcy (Boddu 2017). W piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych zwrócono uwagę na ten fakt, natomiast wnioskodawca w odpowiedzi wskazał na brak informacji o dawkowaniu leku Vyxeos w tym badaniu. W związku z powyższym analitycy przychylają się do stanowiska, że badanie nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badanie randomizowane III fazy *Study 301* porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii lekiem Vyxeos ze stosowaniem schematu DA we wnioskowanej populacji. W ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z DA, do AKL włączono także dwa badania II fazy: *Study 204* porównujące ww. interwencje w populacji z nowo rozpoznaną AML i *Study 205* porównujące lek Vyxeos z indywidualnie dobraną terapią ratunkową w populacji z nawrotową AML. Ze względu na niewielki odsetek docelowej populacji objętej badaniami *Study 204* (41%) i *Study 205* (10%), odstąpiono od ich prezentacji w AWA. Charakterystyka oraz wyniki tych badań znajdują się odpowiednio w rozdziale 11.4 i rozdziale 5 AKL wnioskodawcy.

Ponadto przeprowadzono rozszerzoną ocenę bezpieczeństwa leczenia, która oprócz badań *Study 301*, *Study 204* i *Study 205*, uwzględniła dodatkowo badania: *Study 206* oraz *Study 101*. Badanie *Study 206* to badanie jednoramienne II fazy oceniające wpływ produktu Vyxeos na repolaryzację serca i niewydolność nerek u pacjentów z AML i ALL (ostrą białaczką limfoblastyczną). W jednoramiennym badaniu I fazy *Study 101* określano maksymalną tolerowaną dawkę produktu leczniczego Vyxeos u chorych na AML i ALL. Wszystkie te badania zostały opisane w niepublikowanej metaanalizie Cortes 2018. W ramach niniejszej AWA zdecydowano o przedstawieniu jedynie wyników analizy bezpieczeństwa na podstawie badania 301 (bezpośrednie porównanie bezpieczeństwa Vyxeos vs DA) oraz metaanalizy Cortes 2018. Wyniki pozostałych badań zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy

Do oceny skuteczności praktycznej produktu Vyxeos u pacjentów z t-AML i AML-MRC wykorzystano badanie IV fazy typu „expanded access” opisane w pełnotekstowej publikacji Roboz 2020 oraz dwa europejskie badania typu RWD (ang. *real world data*) opisane w formie abstraktów: Chice 2019, Guolo 2019.

Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo Vyxeos vs DAC we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym wnioskodawca przeprowadził dodatkowe wyszukiwanie mające na celu odnalezienie dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo DAC vs DA. Takie podejście miało na celu przeprowadzenie porównania pośredniego Vyxeos vs DAC poprzez wspólny komparator – DA. W wyniku dodatkowego przeglądu wnioskodawca włączył do analizy trzy badania DAC vs DA w populacji pacjentów z nowo rozpoznaną AML: Pluta 2017, Hołowiecki 2012, Hołowiecki 2004. Przeprowadzenie porównania pośredniego okazało się niemożliwe ze względu na znaczną heterogeniczność badań. Szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 3 uzupełnienia AKL wnioskodawcy. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy co do braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w oparciu o odnalezione dowody, przede wszystkim ze względu na różnice populacji włączonej do badania *Study 301* i badań dla schematu DAC (Pluta 2017, Hołowiecki 2012, Hołowiecki 2004). W żadnym z badań nie ograniczono populacji chorych pod względem typów AML, a jednocześnie kryteria włączenia do badań Hołowiecki 2012 i Hołowiecki 2004 uniemożliwiały udział chorych z t-AML.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania *Study 301*, stanowiącego źródło podstawowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa Vyxeos vs DA w AKL wnioskodawcy. Ponadto przedstawiono charakterystykę badań Pluta 2017, Hołowiecki 2012 i Hołowiecki 2004 dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa DAC vs DA.

Na podstawie ww. badań możliwe jest bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji względem schematu DA oraz próba jakościowego zestawienia wyników stosowania leku Vyxeos i schematu DAC. Szczegółowy opis badań wskazanych w tabeli znajduje się w rozdziale 11.3 AKL wnioskodawcy oraz w rozdziale 4.3 uzupełnienia do AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 11.4 AKL wnioskodawcy.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Vyxeos vs DA			
Study 301 <i>Lancet 2018</i> <u>Źródło finansowania:</u> Celator Pharmaceuticals (Jazz Pharmaceuticals)	Badanie III fazy, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte z grupą kontrolną. Typ hipotezy: <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> Grupa otrzymująca Vyxeos: <ul style="list-style-type: none"> -pierwsza indukcja: 100 jedn./m² (cytarabina 100 mg/m² + daunorubicyna 44 mg/m²) IV w dniu 1, 3, 5 w 90-minutowej infuzji; -druga indukcja: 100 jedn./m² IV w dniu 1, 3 w 90-minutowej infuzji; -konsolidacja: 65 jedn./m² (cytarabina 65 mg/m² + daunorubicyna 29 mg/m²) IV w dniu 1, 3 w 90-minutowej infuzji; Grupa otrzymująca DA: <ul style="list-style-type: none"> -pierwsza indukcja: cytarabina 100 mg/m²/dzień w ciągłym wlewie 7-dniowym + daunorubicyna 60 mg/m² w dniu 1, 2, 3; -druga indukcja: cytarabina 100 mg/m²/dzień w ciągłym 5-dniowym wlewie + daunorubicyna 60 mg/m² w dniu 1, 2; -konsolidacja: cytarabina 100 mg/m²/dzień w ciągłym 5-dniowym wlewie + daunorubicyna 60 mg/m² w dniu 1, 2. W obu grupach pacjenci mogli otrzymać do dwóch terapii indukcyjnych i do dwóch terapii konsolidacyjnych. Zależnie od decyzji badacza możliwe było przeprowadzenie allo-HCT. <u>Okres obserwacji:</u> 20,7 mies. (mediana)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek 60-75 lat; nowo zdiagnozowana ostra białaczka szpikowa potwierdzona badaniem patomorfologicznym (zgodnie z kryteriami WHO 2008: ≥20% blastów w krwi obwodowej lub szpiku): <ul style="list-style-type: none"> - AML zależna od terapii (t-AML); - AML z udokumentowaną historią zespołów mielodysplastycznych (MDS) lub przewlekłej białaczki monomielocytowej (CMML); - AML <i>de novo</i> z nieprawidłowym kariotypem typowym dla MDS, zgodnie z kryteriami WHO; stan sprawności ECOG 0-2. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ostra białaczka promielocytowa; aktywna postać białaczki w OUN; białaczka z grupy CBF (ang. core-binding factor); współwystępujące nowotwory niekontrolowane lub przerzutowe; wcześniejsze leczenie indukcyjne AML; przyjęcie skumulowanej dawki antracyklin przekraczającej 368 mg daunorubicyny / m² (lub równoważnej). <u>Liczebność populacji:</u> Grupa Vyxeos: 153 Grupa DA: 156 <u>Wiek uczestników (średnia)*:</u> 68 lat	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS); <u>Wybrane drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie – całkowita remisja (CR); przeżycie bez zdarzeń (EFS); trwanie remisji; odsłonek pacjentów otrzymujących HSCT punkty końcowe dot. bezpieczeństwa
DAC vs DA			
Pluta 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Uniwersytet Medyczny w Łodzi, grant 503/1-093-01/503-11-003	Badanie II fazy, wieloośrodkowe, randomizowane; brak informacji o zaślepieniu Typ hipotezy: <i>superiority</i> <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAC: <ul style="list-style-type: none"> -indukcja: daunorubicyna 45 mg/m² IV w dniach 1-3, cytarabina 100 mg/m² w 24-godzinym wlewie w dniach 1-7 i kladrybina 5 mg/m² IV w dniach 1-5 Grupa DA: <ul style="list-style-type: none"> -indukcja: daunorubicyna 45 mg/m² IV w dniach 1-3, cytarabina 100 mg/m² w 24-godzinym wlewie w dniach 1-7; Obie grupy otrzymywały jednakowe leczenie konsolidujące i podtrzymujące: <ul style="list-style-type: none"> -konsolidacja: cytarabina 100 mg/m² w 24-godzinym wlewie 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek 60–80 lat; potwierdzona ostra białaczka szpikowa zgodnie z kryteriami WHO 2008; stan sprawności ECOG 0-2. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ostra białaczka promielocytowa; <u>Liczebność populacji:</u> Grupa DAC: 85 Grupa DA: 86 <u>Wiek uczestników (mediana):</u> 67 lat	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> całkowita remisja (CR) po pierwszej indukcji <u>Wybrane drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS); przeżycie wolne od choroby (DFS); profil toksyczności.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>w dniach 1-5, mitoksantron 6 mg/m² IV w dniach 1-2;</p> <p>-terapia podtrzymująca: naprzemiennie (A) daunorubicyna 30 mg/m² IV w dniach 1-2 z cytarabiną 100 mg/m² SC w dniach 1-5 oraz (B) tioguanina 100 mg/m² p.o. 2x/dz. w dniach 1-5 z cytarabiną 100 mg/m² SC w dniach 1-5</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6,4 mies. (mediana)</p>		
<p>Hołowiecki 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Komitet Badań Naukowych</p>	<p>Badanie II fazy, wieloośrodkowe, randomizowane; brak informacji o zaślepieniu</p> <p>Typ hipotezy: <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAC: <ul style="list-style-type: none"> -indukcja: daunorubicyna 60 mg/m² IV w dniach 1-3, cytarabina 200 mg/m² IV w dniach 1-7 i kładrybina 5 mg/m² IV w dniach 1-5 Grupa DA: <ul style="list-style-type: none"> -indukcja: daunorubicyna 60 mg/m² IV w dniach 1-3, cytarabina 200 mg/m² IV w dniach 1-7; <p>Obie grupy otrzymywały jednakowe leczenie konsolidujące i podtrzymujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> -pierwsza konsolidacja: cytarabina 1500 mg/m² IV w dniach 1-3, mitoksantron 10 mg/m² IV w dniach 3-5; -druga konsolidacja: cytarabina 2000 mg/m² IV w dniach 1, 3, 5; -terapia podtrzymująca: naprzemiennie (A) daunorubicyna 45 mg/m² IV w dniu 1 z cytarabiną 100 mg/m² S.C. co 12 godz. w dniach 1-5 oraz (B) tioguanina 100 mg/m² p.o. w dniach 1-5 <p><u>Okres obserwacji:</u> 32,4 mies. (mediana)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 16-60 lat; potwierdzona ostra białaczka szpikowa zgodnie z kryteriami FAB; dopuszczalny MDS; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ostra białaczka promielocytowa ze zmianami PML/RAR-α i/lub t(15,17); stosowana wcześniej chemioterapia lub radioterapia; <p><u>Liczebność populacji:</u></p> <p>Grupa DAC: 222 Grupa DA: 211</p> <p><u>Wiek uczestników (mediana):</u> 47 lat</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowita remisja (CR) po pierwszej indukcji; <p><u>Wybrane drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od białaczki (LFS); całkowita remisja po pierwszej indukcji; całkowita remisja po jednej lub dwóch indukcjach; oporność choroby na chemioterapię.
<p>Hołowiecki 2004</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Komitet Badań Naukowych</p>	<p>Badanie III fazy, wieloośrodkowe, randomizowane; brak informacji o zaślepieniu</p> <p>Typ hipotezy: brak danych</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAC: <ul style="list-style-type: none"> -indukcja: daunorubicyna 45 mg/m² IV w dniach 1-3, cytarabina 100 mg/m² IV w dniach 1-7 i kładrybina 5 mg/m² IV w dniach 1-5 Grupa DA: <ul style="list-style-type: none"> -indukcja: daunorubicyna 45 mg/m² IV w dniach 1-3, cytarabina 100 mg/m² IV w dniach 1-7; <p>Obie grupy otrzymywały jednakowe leczenie konsolidujące i podtrzymujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> -konsolidacja: cytarabina 100 mg/m² IV w dniach 1-5, 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 16-60 lat; potwierdzona ostra białaczka szpikowa zgodnie z kryteriami FAB; dopuszczalny MDS; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ostra białaczka promielocytowa ze zmianami PML/RAR-α i/lub t(15,17); stosowana wcześniej chemioterapia lub radioterapia; <p><u>Liczebność populacji:</u></p> <p>Grupa DAC: 200 Grupa DA: 200</p> <p><u>Wiek uczestników (mediana):</u> 45 lat</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowita remisja (CR) po pierwszej indukcji; <p><u>Wybrane drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS); przeżycie wolne od białaczki (LFS); całkowita remisja po przynajmniej dwóch indukcjach; <p>ocena toksyczności hematologicznej i niehematologicznej</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	mitoksantron 6 mg/m ² IV w dniach 1-2; -terapia podtrzymująca: naprzemiennie (A) daunorubicyna 30 mg/m ² IV w dniu 1-2 z cytarabiną 100 mg/m ² w dniach 1-5 oraz (B) tioguanina 100 mg/m ² co 12 godz. p.o. w dniach 1-5 z cytarabiną 100 mg/m ² w dniach 1-5 Okres obserwacji: 18 mies. (mediana)		

*Autorzy badania nie raportują mediany wieku uczestników.

Skróty: AML – ostra białaczka szpikowa; t-AML – ostra białaczka szpikowa zależna od terapii; AML-MRC – ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji; MDS – zespół mielodysplastyczny; DA – schemat: daunorybicyna + cytarabina; DAC – schemat: daunorubicyna + cytarabina + kladrybina; OS – przeżycie całkowite; CR – całkowita remisja; EFS – przeżycie wolne od zdarzeń; LFS – przeżycie wolne od białaczki; DFS – przeżycie wolne od choroby; HSCT – przeszczep komórek macierzystych szpiku; ECOG – skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia; FAB – francusko-amerykańsko-brytyjska klasyfikacja białaczek; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; IV – podanie dożylnie; S.C. – podanie podskórne

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Wyniki przeprowadzonej oceny znajdują się w rozdz. 11.6.1 AKL wnioskodawcy i w rozdz. 4.4 uzupełnienia do AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez wnioskodawcę. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do wykonanej przez wnioskodawcę oceny jakości badań, z wyjątkiem punktów opisanych poniżej:

- w badaniu Study 301 uznano ryzyko związane z zaślepieniem oceny efektów jako wysokie z uwagi na otwarty charakter badania (brak zaślepienia zarówno uczestników jak i badaczy);
- w badaniu Hołowiecki 2012 uznano ryzyko związane z niekompletnością danych jako niejasne, ponieważ nie odnaleziono informacji o utracie pacjentów z badania.

Zweryfikowane wyniki oceny jakości badań za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration przedstawiono w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki oceny, które po weryfikacji przez analityków AOTMiT różniły się od przedstawionych przez wnioskodawcę.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Study 301	Pluta 2017	Hołowiecki 2012	Hołowiecki 2004
Metoda randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie	niejasne	niejasne	niejasne
Zaślepienie oceny efektów	wysokie	niejasne	niejasne	niejasne
Niekompletne dane	niskie	niskie	niejasne	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie
Inne czynniki	niejasne	niskie	niskie	niskie

Analitycy Agencji dokonali oceny jakości badania Roboz 2020 oceniającego skuteczność praktyczną produktu leczniczego Vyxeos. Zastosowano skalę NICE dla badań jednoramiennych. Wynik oceny przedstawiono w tabeli poniżej. Jednocześnie odstąpiono od przeprowadzenia oceny badań Chiche 2019 i Guolo 2019, ponieważ forma abstraktu nie pozwala na odpowiednią weryfikację jakości badania.

Tabela 10. Ocena jakości badania jednoramiennego w skali NICE – Roboz 2020

Oceniany element	Punktacja („TAK” – 1 pkt., „NIE” – 0 pkt.)
Badanie wielośrodkowe	1
Jasno określony cel badania	1
Jasno sformułowane kryteria włączenia i wyłączenia	1
Jasna definicja punktów końcowych	1
Badanie prospektywne	1
Rekrutacja odbyła się w sposób konsekwentny	1
Jasno przedstawione najważniejsze wyniki badania	1
Przedstawiona analiza wyników w podgrupach	1
Łączna ocena	8

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 8 AKL wnioskodawcy):

- Dostępne dowody dotyczące efektywności klinicznej Vyxeos we populacji t-AML oraz AML-MRC ograniczają się do pacjentów w wieku od 60 do 75 lat;

Komentarz Agencji: dostępność dowodów wyłączenie dla pacjentów powyżej 60 r.ż. stanowi poważne ograniczenie. Zgodnie z danymi prezentowanymi przez American Cancer Society, AML występuje rzadko przed 45 r.ż., choć zdarzają się zachorowania również u młodszych pacjentów¹. Dane te mają potwierdzenie w KRN, według którego ryzyko zachorowania na AML wzrasta wraz z wiekiem². Zgodnie z powyższymi danymi należy spodziewać się większej częstości występowania rozpatrywanej jednostki chorobowej w populacji ≥ 60 r.ż., jednak biorąc pod uwagę oszacowania wnioskodawcy przedstawione w analizie wpływu na budżet, chorzy w wieku 18-60 lat stanowią

W obliczu tych danych należy uznać, że dostępne dowody naukowe najwyższej jakości nie obejmują populacji docelowej. Populacja < 60 r.ż. zawiera się w populacji chorych uczestniczących w badaniu skuteczności praktycznej produktu leczniczego Vyxeos Chiche 2019 – należy jednak zauważyć, że przede wszystkim wyniki tego badania dostępne są jedynie w postaci abstraktu, ponadto jest to badanie niższej jakości, tj. badanie obserwacyjne, dodatkowo przeprowadzone bez grupy kontrolnej. Nieuwzględnienie populacji w wieku 18-60 lat w ramach analizy porównawczej powoduje również pominięcie schematu DA 90 jako technologii alternatywnej dla leku Vyxeos. W badaniu Study 301 stosowano schemat DA z daunorubicyną w dawce 60 mg/m²,

. Należy jednak zauważyć, że z tego względu przedłożona AKL nie zawiera odniesienia się do skuteczności leku Vyxeos względem schematu DA 90.

- W badaniu – Study 301 (Lancet 2018) brak jest zdefiniowanych kryteriów dotyczących kwalifikacji chorego do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. W badaniu wskazano, iż decyzja dotycząca wyboru dalszego postępowania po uzyskaniu remisji choroby była indywidualną decyzją lekarza.
- W badaniu – Study 301 (Lancet 2018) nie oceniano jakości życia chorych uczestniczących w badaniu.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ocena punktów końcowych dokonywana przez pacjentów lub na podstawie wywiadu, np. ocena bezpieczeństwa, jest obciążona szczególnie wysokim ryzykiem błędu w przypadku badań z jawnym przydziałem pacjentów do grup terapeutycznych. Ponadto wpływ jawności przydziału do grup terapeutycznych może mieć również trudny do oszacowania wpływ na wyniki punktów końcowych ocenianych centralnie;

¹ Źródło: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8674.00.pdf> (dostęp 16.06.2020 r.)

² Źródło: <http://onkologia.org.pl/bialaczka-szpikowa-c92/> (dostęp 16.06.2020 r.)

- Zidentyfikowano niepewność w zakresie zgodności populacji docelowej i populacji objętej badaniem *Study 301*. Uczestnicy badania byli kwalifikowani na podstawie klasyfikacji AML WHO 2008, która różni się nieznacznie od obowiązującej klasyfikacji WHO 2016. Zmiany dotyczą definicji AML-MRC w kontekście obecności mutacji NPM1 i CEBPA (AML-MRC diagnozuje się w przypadku dysplazji wieloliniowej pod warunkiem braku tych mutacji). Zgodnie z protokołem badania *Study 301* wynik testu genetycznego w tym zakresie nie przesądzały o kwalifikacji do badania, dlatego warto zwrócić uwagę na aktualizację obowiązujących definicji AML.
- Populacja uwzględniona w badaniach dla DAC pokrywa się z populacją wnioskowaną jedynie częściowo. Do badań byli włączani chorzy ze zdiagnozowaną AML, bez rozróżniania podtypów wyszczególnionych w kryteriach włączenia. Z drugiej strony badania Hołowiecki 2004 i Hołowiecki 2012 wykluczały udział pacjentów otrzymujących wcześniej chemio- lub radioterapię. Takie wykluczenie powoduje, że badania nie odnoszą się do części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (t-AML).
- Schemat dawkowania DAC w badaniu Hołowiecki 2012 nie jest zgodny z wytycznymi PTOK 2020 oraz pozostałymi badaniami uwzględnionymi dla tego komparatora (Hołowiecki 2004 i Pluta 2017), przez co wyniki tego badania powinny być interpretowane z ostrożnością.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badania eksperymentalne: Vyxeos vs DA

Poniżej przedstawiono wyniki badania *Study 301*, porównującego produkt leczniczy Vyxeos ze schematem DA w populacji pacjentów z t-AML i AML-MRC. Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione pogrubioną czcionką.

Przeżycie całkowite

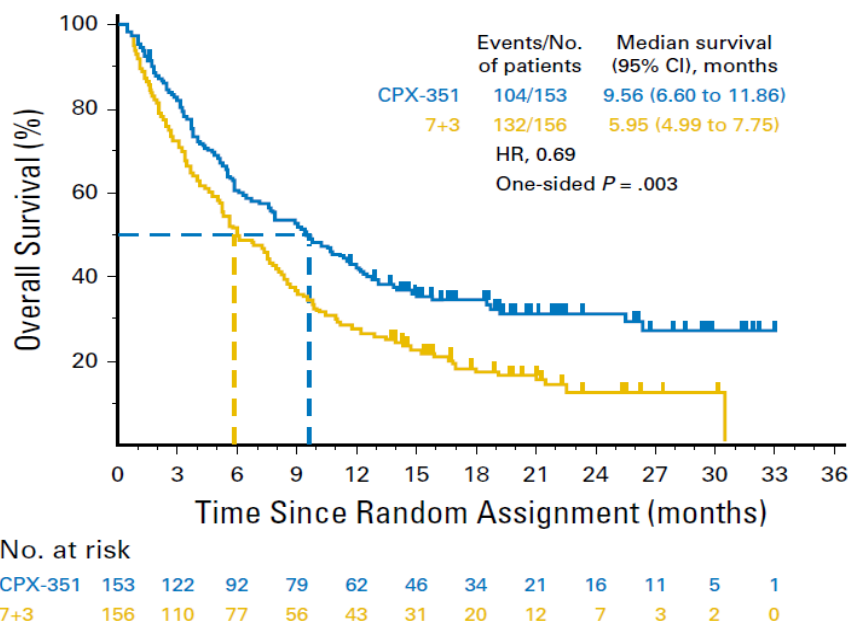
Wykazano istotną statystycznie przewagę produktu Vyxeos nad schematem DA w ocenie OS. Mediana OS dla pacjentów otrzymujących Vyxeos wynosiła 9,56 mies., a dla pacjentów otrzymujących DA 5,95 mies. Stwierdzono istotne statystycznie mniejsze ryzyko zgonu o 31% w grupie chorych stosujących ocenianą interwencję. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Vyxeos vs DA: przeżycie całkowite (Lancet 2018)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Mediana OS [mies.] (95% CI)		HR (95% CI)	wartość p
		Vyxeos N=153	DA N=156		
Przeżycie całkowite (OS)	20,7	9,56 (6,60; 11,86)	5,95 (4,99; 7,75)	0,69 (0,50; 0,92)	0,003

Skróty: DA – schemat: daunorubicyna + cytarabina

Rysunek 1 przedstawia wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego pacjentów leczonych produktem Vyxeos i leczonych DA.



Rysunek 1. Vyxeos vs DA: wykres Kaplana-Meiera dla OS (Lancet 2018)

Remisja choroby

W badaniu *Study 301* oceniano ogólną remisję choroby definiowaną jako łączny odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję (CR) lub całkowitą remisję bez całkowitej regeneracji neutrofilii lub płytek krwi (CRi). Szansa na uzyskanie całkowitej remisji była o 69% większa wśród pacjentów przyjmujących produkt Vyxeos niż w ramieniu DA, natomiast szansa na uzyskanie ogólnej remisji była większa o 77%. Różnice osiągnęły istotność statystyczną. Wyniki dotyczące remisji choroby przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Vyxeos vs DA: wskaźnik remisji po terapii indukcyjnej (Lancet 2018)

Punkt końcowy	Vyxeos		DA		OR (95% CI)	wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Całkowita remisja (CR)	153	57 (37,3)	156	40 (25,6)	1,69 (1,03; 2,78)	0,04
Ogólna remisja (CR + CRi)		73 (47,7)		52 (33,3)		

Skróty: CR – całkowita remisja; CRi – całkowita remisja z niecałkowitą regeneracją neutrofilii lub płytek krwi; DA – schemat: daunorubicyna + cytarabina

Według autorów badania czasy trwania remisji były porównywalne w obu grupach, a ich mediany wynosiły (Vyxeos vs DA): 6,93 mies. vs 6,11 mies., p=0,291.

Przeżycie wolne od zdarzeń

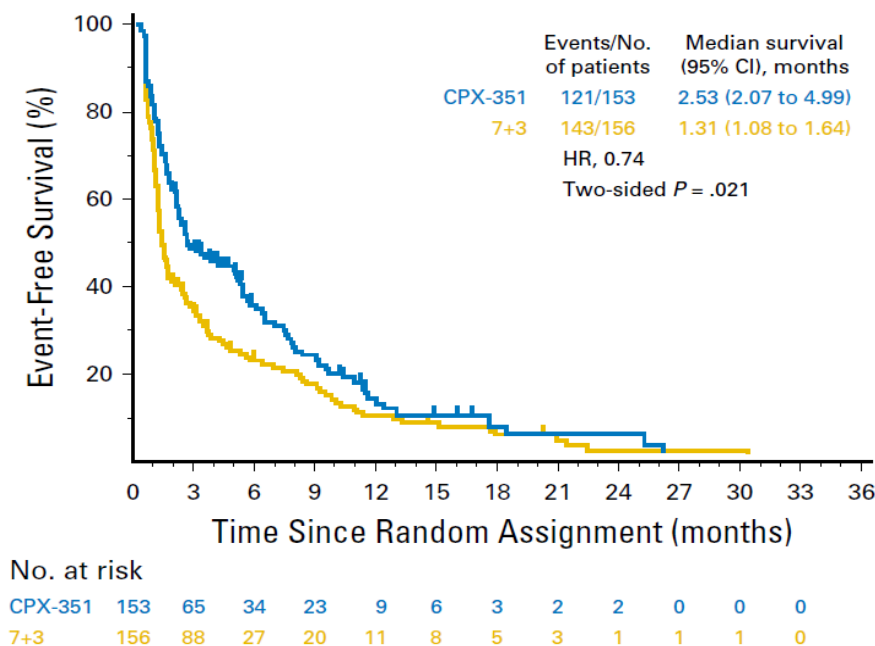
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) definiowano jako czas od momentu randomizacji do niepowodzenia indukcji, wznowy choroby po uzyskaniu remisji lub zgonu. Mediana EFS uzyskana w grupie Vyxeos była dłuższa niż mediana EFS w grupie DA (2,53 mies. vs 1,31 mies), a ryzyko wystąpienia zdarzenia było istotnie statystycznie mniejsze o 26%. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Vyxeos vs DA: wskaźnik remisji po terapii indukcyjnej (Lancet 2018)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Mediana EFS [mies.] (95% CI)		HR (95% CI)	wartość p
		Vyxeos N=153	DA N=156		
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	20,7	2,53 (2,07; 4,99)	1,31 (1,08; 1,64)	0,74 (bd.)	0,021

Skróty: DA – schemat: daunorubicyna + cytarabina; EFS – przeżycie wolne od zdarzeń; bd. – brak danych

Rysunek 2 przedstawia wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) pacjentów leczonych produktem Vyxeos i leczonych DA.



Rysunek 2. Vyxeos vs DA: wykres Kaplana-Meiera dla EFS (Lancet 2018)

Badania eksperymentalne: DAC vs DA

W celu analizy skuteczności drugiego komparatora (DAC) przedstawiono dodatkowo wyniki dla tego ramienia pochodzące z badań: Pluta 2017, Hołowiecki 2012, Hołowiecki 2004 porównujących leczenie skojarzone DAC vs DA u pacjentów z AML.

Przeżycie całkowite

Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego chorych stosujących schemat DAC w badaniach Pluta 2017, Hołowiecki 2012 i Hołowiecki 2004 zebrano w poniższej tabeli. Mediana okresu przeżycia dostępna była jedynie dla badania Pluta 2017 i wyniosła 6,4 mies. W badaniach Hołowiecki 2012 i Hołowiecki 2004 wyniki przedstawiono w postaci odsetków 3-letniego przeżycia, które wyniosły odpowiednio 45% i 34%. Warto podkreślić, że w badaniach Hołowiecki 2012 i Hołowiecki 2004 stosowano odmienne schematy dawkowania, a schemat zgodny z wytycznymi PTOK 2020 obowiązywał w badaniu Hołowiecki 2004, gdzie osiągnięto 3-letnie OS na poziomie 34%.

Tabela 14. DAC: przeżycie całkowite (Pluta 2017, Hołowiecki 2012, Hołowiecki 2004)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (mediana)	DAC	
			Mediana przeżycia	Odsetek 3-letniego przeżycia
Przeżycie całkowite (OS)	Pluta 2017	6,4 mies.	8,6 mies.	bd
	Hołowiecki 2012	32,4 mies.	bd	45%
	Hołowiecki 2004	18 mies.	bd	34%

Skróty: DAC – schemat: daunorubicyna + cytarabina + kladrybina; bd – brak danych

Wśród wymienionych badań jedynie w próbie Hołowiecki 2012 zaobserwowano IS różnice w przeżyciu całkowitym między chorymi stosującymi schemat DAC a chorymi leczonymi schematem DA (DA 60) – odsetek 3-letniego przeżycia 45% vs 33%.

Remisja choroby po pierwszym cyklu terapii indukcyjnej

Poniżej podsumowano odsetki pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję choroby po pierwszym cyklu leczenia indukcyjnego DAC w badaniach Pluta 2017, Hołowiecki 2012 i Hołowiecki 2004. W trzech przytoczonych badaniach odsetki wynosiły odpowiednio 44%, 62% i 64%.

Tabela 15. DAC: remisja choroby po pierwszej indukcji (Pluta 2017, Hołowiecki 2012, Hołowiecki 2004)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (mediana)	DAC
			n/N (%)
CR po pierwszej indukcji	Pluta 2017	6,4 mies.	35/80 (44)
	Hołowiecki 2012	32,4 mies.	138/222 (62)
	Hołowiecki 2004	18 mies.	127/200 (64)

Skróty: CR – całkowita remisja; DAC – schemat: daunorubicyna + cytarabina + kladrybina

Zgodnie z wynikami badań Hołowiecki 2012 i Hołowiecki 2004, odsetki pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję choroby po pierwszym cyklu leczenia indukcyjnego były IS wyższe w grupie DAC niż w grupie DA. W badaniu Hołowiecki 2012 wynosiły odpowiednio 62% i 51% dla DAC i DA, a w badaniu Hołowiecki 2004 64% i 47%.

3-letnie przeżycie bez białaczki

W badaniach Hołowiecki 2012 i Hołowiecki 2004 porównywano odsetki chorych, którzy osiągnęli 3-letnie przeżycie bez białaczki (LFS). W żadnym przypadku nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, z zastrzeżeniami umieszczonymi w komentarzu pod tabelą. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. DAC: przeżycie bez białaczki (Pluta 2017, Hołowiecki 2012, Hołowiecki 2004)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (mediana)	DAC
			n/N (%)
3-letnie przeżycie bez białaczki (LFS)	Hołowiecki 2012	32,4 mies.	124/222 (45)*
	Hołowiecki 2004	18 mies.	86/200 (43)

* w badaniu Hołowiecki 2012 autorzy raportują liczbę pacjentów, którzy osiągnęli 3-letnie przeżycie bez białaczki jako 124 w ramieniu DAC. Odpowiada to odsetkowi 56%, jednak w publikacji Hołowiecki 2012 jako wartość 3-letniego EFS dla DAC widnieje wartość 45%. Jednocześnie raportowana liczba pacjentów z 3-letnim LFS przewyższa pacjentów z 3-letnim OS. W związku z brakiem możliwości wskazania źródła rozbieżności, wyn ki należy interpretować ze szczególną ostrożnością.

Skróty: DAC – schemat: daunorubicyna + cytarabina + kladrybina

W badaniu Pluta 2017 nie oceniano 3-letniego przeżycia bez białaczki, natomiast oceniano przeżycie wolne od choroby. Autorzy badania nie przedstawiają wyników dla tego punktu końcowego, stwierdzają jednak brak różnic pomiędzy grupą DAC i DA.

Badania oceniające skuteczność praktyczną

Do analizy wnioskodawcy włączono 3 publikacje odnoszące się do skuteczności praktycznej: pełnotekstową publikację Roboz 2020, opisującą wyniki badania IV fazy w populacji t-AML i AML-MRC oraz dwa abstrakty opisujące wyniki dwóch wielośrodkowych badań retrospektywnych typu RWD.

- Roboz 2020

Roboz 2020 to otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe badanie IV fazy sponsorowane przez firmę Jazz Pharmaceuticals. Kryteria włączenia były zbieżne z kryteriami włączenia do *Study 301*. Do badania Roboz 2020 zakwalifikowano 52 osoby z t-AML i AML-MRC w wieku 55–75 lat (mediana: 70 lat). Wszyscy badani otrzymali ≥ 1 cykl leczenia indukcyjnego, a okres obserwacji wynosił 21–245 dni (mediana: 53,5 dnia). Zgodnie z wynikami badania całkowitą remisję osiągnęło 15 (29%) pacjentów, a 23 (44%) osiągnęło całkowitą remisję bez całkowitej regeneracji neutrofilii lub płytek krwi. Czas do uzyskania odpowiedzi wynosił 15–72 dni (mediana: 37 dni). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Vyxeos: skuteczność praktyczna (Roboz 2020)

Punkt końcowy	N	n (%)	Mediana (rozrzut) [dni]
Całkowita remisja (CR)	52	15 (29)	–
Ogólna remisja (CR + CRi)		23 (44)	–
Czas do uzyskania odpowiedzi		–	37 (15; 72)

Skróty: CR – całkowita remisja; CRi – całkowita remisja z niecałkowitą regeneracją neutrofilii lub płytek krwi

- Chiche 2019

W abstrakcie Chiche 2019 opisano retrospektywną analizę terapii produktem Vyxeos przeprowadzoną w 11 francuskich ośrodkach. Analiza obejmowała 80 pacjentów w wieku 20–83 lat (mediana: 66 lat) z t-AML lub AML-MRC. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) po pierwszej indukcji wystąpiła u 45 (56%) badanych, a po drugiej 46 (58%) badanych. U 25 spośród 45 chorych, którzy osiągnęli ORR po pierwszej indukcji, występowała choroba resztkowa (MRD, ang. *minimal residual disease*). W raportowanym okresie obserwacji (mediana: 8,5 mies.) nie osiągnięto mediany OS.

- Guolo 2019

Abstrakt Guolo 2019 opisuje wstępne wyniki retrospektywnej, wieloośrodkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu Vyxeos przeprowadzonej we Włoszech. Na dzień publikacji abstraktu autorzy przedstawili wyniki dla 9 z 37 ośrodków włączonych do analizy, co odpowiadało 25 z 75 pacjentów z diagnozą AML. Według dokonanej oceny ogólną odpowiedź na leczenie (CR lub CRi) zaobserwowano u 19 z 22 pacjentów (86%). U pozostałych 3 pacjentów nie oceniono odpowiedzi na leczenie.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania eksperymentalne: Vyxeos vs DA

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vyxeos na podstawie badania *Study 301* oraz na podstawie niepublikowanej metaanalizy Cortes 2018, obejmującej wszystkie badania włączone do oceny bezpieczeństwa AKL wnioskodawcy: *Study 301*, *Study 204*, *Study 205*, *Study 206* i *Study 101*. Grupa kontrolna w metaanalizie Cortes 2018 nie była jednorodna i została scharakteryzowana jako standardowe postępowanie terapeutyczne. Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione pogrubioną czcionką.

Zgony

W badaniu *Study 301* odnotowano 106 (69%) zgonów w grupie Vyxeos i 128 (85%) w grupie komparatora (DA). Ryzyko zgonu u pacjentów przyjmujących Vyxeos było IS mniejsze o 16% niż u przyjmujących schemat DA, natomiast w zakresie porównania odsetków zgonów wczesnych nie stwierdzono IS różnic. Według autorów publikacji Lancet 2018 przyczyny zgonów w obu grupach były podobne i w większości przypadków wynikały z progresji choroby. Szczegółowe wyniki dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Vyxeos vs DA: wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony (Lancet 2018)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Vyxeos		DA		RR (95% CI)*	wartość p*
		N	n (%)	N	n (%)		
Zgony ogółem	mediana: 20,7	153	106 (69)	151	128 (85)	0,82 (0,72; 0,93)	0,002
Zgony wczesne: do 30 dni			9 (6)		16 (11)	0,56 (0,25; 1,22)	0,14
Zgony wczesne: do 60 dni			21 (14)		32 (21)	0,65 (0,39; 1,07)	0,09

* Obliczenia analityków Agencji.

Skróty: DA – schemat: daunorubicyna + cytarabina

Porównanie odsetków występowania zgonów wczesnych (do 30 dni i do 60 dni po zakończeniu leczenia) oraz zgonów spowodowanych wystąpieniem zdarzeń niepożądanych z metaanalizy Cortes 2018 przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki dla porównania zgonów ogółem nie są dostępne.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony (metaanaliza Cortes 2018)

Punkt końcowy	Vyxeos		Grupa kontrolna [#]	
	N	n (%)	N	n (%)
Zgony wczesne: do 30 dni	375	21 (6)	236	19 (8)*
Zgony wczesne: do 60 dni		47 (13)		38 (16)*
Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych		34 (9)		29 (12)

[#] Standard opieki przyjęty w badaniach: *Study 301*, *Study 204*, *Study 205*, *Study 206*, *Study 101*.

* Autorzy metaanalizy Cortes 2018 raportują odsetki zgonów wczesnych dla grupy kontrolnej jako 10% dla zgonów do 30 dni od zakończenia leczenia i 20% dla zgonów do 60 dni od zakończenia leczenia. Jednocześnie jako liczbę zdarzeń podają kolejno 19 i 38, co przy liczebności grupy równej 236 odpowiada odsetkom 8% i 16%. Takie wartości zostały przyjęte w AWA, jednak ze względu na niemożliwe do wskazania źródło rozbieżności, wyniki należy interpretować ze szczególną ostrożnością.

Skróty: DA – schemat: daunorubicyna + cytarabina

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Na podstawie wyników badania *Study 301* nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) prowadzących do przerwania leczenia. Odsetki wynosiły odpowiednio 2% i 1% w grupach Vyxeos i DA. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 20. Vyxeos vs DA: wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (Lancet 2018)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Vyxeos		DA		RR (95% CI)*	wartość p*
		N	n (%)	N	n (%)		
AEs prowadzące do przerwania leczenia	mediana: 20,7	153	3 (2)	151	2 (1)	1,48 (0,25; 8,73)	0,67

* Obliczenia analityków Agencji.

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane; DA – schemat: daunorubicyna + cytarabina

W metaanalizie Cortes 2018 odsetek pacjentów, którzy doświadczyli AEs prowadzących do przerwania leczenia to 2% wśród stosujących Vyxeos i 1% u pacjentów należących do grup kontrolnych. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (metaanaliza Cortes 2018)

Punkt końcowy	Vyxeos		Grupa kontrolna [#]	
	N	n (%)	N	n (%)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	375	7 (2)	236	3 (1)

[#] Standard opieki przyjęty w badaniach: *Study 301, Study 204, Study 205, Study 206, Study 101*.

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane; DA – schemat: daunorubicyna + cytarabina

Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3

Odsetki zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia na podstawie badania *Study 301* były porównywalne w obu grupach. Najczęściej występującymi AEs ≥ 3 stopnia były AEs związane z infekcją (Vyxeos vs DA: 84% vs 86%), gorączka neutropeniczna (68% vs 71%), zapalenie płuc (20% vs 15%), niedotlenienie (13% vs 15%) i krwawienie (12% vs 9%) Szczegóły podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Vyxeos vs DA: wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3 (Lancet 2018)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	Vyxeos		DA		RR (95% CI)*	wartość p*		
		N	n (%)	N	n (%)				
AEs w stopniu nasilenia ≥ 3	mediana: 20,7	153	128*	(84)	151	130*	(86)	0,97 (0,88; 1,07)	0,55
			104*	(68)		107*	(71)	0,96 (0,83; 1,11)	0,59
			30*	(20)		22*	(15)	1,35 (0,81; 2,22)	0,25
			20*	(13)		23*	(15)	0,86 (0,49; 1,50)	0,59
			18*	(12)		13*	(9)	1,37 (0,69; 2,69)	0,37

* Obliczenia analityków Agencji.

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane; DA – schemat: daunorubicyna + cytarabina

Zgodnie z danymi z metaanalizy Cortes 2018, odsetki chorych, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 wynosiły w obu grupach ok. 90%. Wyniki dla Vyxeos i kontroli przedstawia poniższa tabela.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (metaanaliza Cortes 2018)

Punkt końcowy	Vyxeos		Grupa kontrolna [#]	
	N	n (%)	N	n (%)
AEs w stopniu nasilenia ≥ 3	375	346 (92)	236	212 (90)

[#] Standard opieki przyjęty w badaniach: *Study 301, Study 204, Study 205, Study 206, Study 101*.

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane; DA – schemat: daunorubicyna + cytarabina

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i poważne zdarzenia niepożądane

W metaanalizie Cortes 2018 porównano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) i poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs). Odsetki TRAEs wynosiły 97% i 93% dla Vyxeos i kontroli. Odsetki zaobserwowanych poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs) wynosiły w grupie Vyxeos i w grupie kontrolnej kolejno 50% i 39%. Wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i poważne zdarzenia niepożądane (metaanaliza Cortes 2018)

Punkt końcowy	Vyxeos		Grupa kontrolna [#]	
	N	n (%)	N	n (%)
TRAEs	375	363 (97)	236	220 (93)
SAEs		189 (50)		91 (39)

[#] Standard opieki przyjęty w badaniach: *Study 301, Study 204, Study 205, Study 206, Study 101.*

Skróty: SAEs – poważne zdarzenia niepożądane; TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; DA – schemat: daunorubicyna + cytarabina

Zdarzenia niepożądane ogółem

Autorzy publikacji Lancet 2018 nie przedstawiają danych dla zdarzeń niepożądanych ogółem, natomiast według danych zaprezentowanych przez autorów Cortes 2018, zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u wszystkich (100%) badanych w obu grupach.

Badania eksperymentalne: DAC vs DA

W celu analizy bezpieczeństwa dla drugiego komparatora (DAC) przedstawiono dodatkowo wyniki dla tego ramienia pochodzące z badań: Pluta 2017, Hołowiecki 2012, Hołowiecki 2004 porównujących leczenie skojarzone DAC vs DA u pacjentów z AML.

Zgony

Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DAC różniły się pod względem sposobu raportowania danych dot. zgonów. W badaniu Pluta 2017 przedstawiono wyniki dla zgonów wczesnych (zdefiniowanych jako śmierć w przeciągu 4 tygodni od zakończenia leczenia), z kolei w badaniu Hołowiecki 2012 dostępne są wyłącznie wyniki dla zgonów spowodowanych hipoplazją. Jedynie w badaniu Hołowiecki 2004 przedstawiono wyniki dla ogólnej liczby zgonów. Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. DAC: wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony (Pluta 2017, Hołowiecki 2012, Hołowiecki 2004)

Punkt końcowy	Badanie	Odsetek zgonów [n (%)]
Zgon	Pluta 2017*	14 (17)
	Hołowiecki 2012**	24 (11)
	Hołowiecki 2004	31 (16)

* W badaniu Pluta 2017 uwzględniono zgony wczesne, zdefiniowane jako śmierć w przeciągu 4 tygodni od zakończenia leczenia.

** W badaniu Hołowiecki 2012 autorzy raportują wyłącznie zgony spowodowane hipoplazją.

Zdarzenia niepożądane

W badaniach Hołowiecki 2012 i Hołowiecki 2004 oceniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) w stopniu nasilenia 3. i 4. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożdanymi u stosujących DAC były: łysienie, infekcje i zapalenie błon śluzowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. DAC: wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane w stopniu 3. i 4. (Hołowiecki 2012, Hołowiecki 2004)

Punkt końcowy		Odsetek AEs [%]	
		Hołowiecki 2012 (mediana okresu obserwacji: 32,4 mies.)	Hołowiecki 2004 (mediana okresu obserwacji: 18 mies.)
AEs 3. i 4. stopnia	Infekcje	49	39
	Krwawienie	4	4

Punkt końcowy	Odsetek AEs [%]	
	Hołowiecki 2012 (mediana okresu obserwacji: 32,4 mies.)	Hołowiecki 2004 (mediana okresu obserwacji: 18 mies.)
Zapalenie błon śluzowych	29	12
Wymioty	19	7
Biegunka	16	9
Niewydolność wątroby	12	5
Niewydolność mięśnia sercowego	4	2
Niewydolność nerek	2	0
Polineuropatia	2	0
Łysienie	78	53

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane

Jak donoszą autorzy Hołowiecki 2004, wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu doświadczyli ciężkiej (stopień 3. i 4.) granulocytopenii i trombocytopenii.

Zgodnie z wynikami badania Pluta 2017, u wszystkich chorych otrzymujących DAC wystąpiła neutropenia i trombocytopenia 4 stopnia. Powikłania związane z infekcjami dotknęły 88% chorych.

Badania oceniające bezpieczeństwo Vyxeos w praktyce

Do analizy bezpieczeństwa na podstawie danych praktycznych włączono 3 badania typu RWD: Roboz 2020, Chiche 2019 i Guolo 2020.

Zgony

Odsetki zgonów przedstawione w 3 analizowanych badaniach były porównywalne i wynosiły od 8% do 10%, jednak należy mieć na uwadze odmienny sposób raportowania. Badanie Roboz 2020 oceniało zgony związane z leczeniem, natomiast w abstraktach Chiche 2019 i Guolo 2019 opisano zgony wczesne. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Vyxeos: bezpieczeństwo w praktyce – zgony (Roboz 2020, Chiche 2019, Guolo 2019)

Punkt końcowy	Badanie	Odsetek zgonów [n (%)]
Zgon	Roboz 2020	5 (10)
	Chiche 2019	bd. (9)*
	Guolo 2019	2 (8)**

* W badaniu Chiche 2019 uwzględniono zgony wczesne jako występujące do 30. lub 60. dnia od zakończenia leczenia. W powyższej tabeli przedstawiono odsetek zgonów do 60 dni.

** W badaniu Guolo 2019 raportowano zgony wczesne (nie podano definicji).

Skróty: bd. – brak danych

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 96% uczestników badania Roboz 2020, przy czym większość AEs miały stopień nasilenia 3. lub 4. Najczęściej występującymi AEs były gorączka neutropeniczna (77%), niedotlenienie (23%) oraz zapalenie płuc i nadciśnienie (po 13%).

W badaniu Chiche 2019 zdarzenia niepożądane stopnia 3. i 4. wystąpiły u 95% chorych, a do najczęstszych należały: gorączka neutropeniczna (86%) i toksyczność związana z przewodem pokarmowym (40%).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wybrane informacje na podstawie ChPL Vyxeos:

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była nadwrażliwość, obejmująca m.in. wysypkę (66,9%), gorączkę neutropeniczną (63,5%) i obrzęk (52,3%).

Najcięższymi i najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zakażenie (58,7%), kardi toksyczność (18,7%) i krwotok (13,1%).

Opisywano przypadki ciężkiej mielosupresji (w tym zakażenia i krwotoki prowadzące do zgonu) u pacjentów po podaniu terapeutycznej dawki produktu Vyxeos. U pacjentów leczonych produktem Vyxeos opisywano ciężkie i prowadzące do zgonu przypadki krwotoków, w tym krwotoki do ośrodkowego układu nerwowego ze skutkiem śmiertelnym, związane z ciężką małopłytkowością.

Każda fiolka zawiera 100 mg glukonianu miedzi, co odpowiada 14 mg wolnej miedzi. Produkt Vyxeos należy stosować u pacjentów z chorobą Wilsona lub innymi zaburzeniami metabolizmu miedzi wyłącznie, gdy korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko. Podawanie produktu Vyxeos należy przerwać u pacjentów, u których wystąpiły objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrego zatrucia miedzią.

EMA

Analitycy Agencji odnaleźli na stronach EMA ostrzeżenie z 2016 roku dotyczące możliwości występowania łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego w wyniku zastosowania cytarabiny w postaci liposomowej (produkt Depocyte). Po analizie przeprowadzonej na zlecenie Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), uznano że dalsze działania nie są wymagane.

FDA

Na stronach FDA nie odnaleziono komunikatów dot. bezpieczeństwa stosowania daunorubicyny lub cytarabiny.

URPL

Na stronie URPL nie odnaleziono komunikatów dot. bezpieczeństwa stosowania daunorubicyny lub cytarabiny.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vyxeos w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (t-AML) i ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC). Jako komparatory przyjęto schematy chemioterapeutyczne stanowiące obecnie praktykę w leczeniu AML w Polsce: schemat DA (daunorubicyna + cytarabina) oraz DAC (daunorubicyna + cytarabina + kladrybina). Z uwagi na brak bezpośrednich badań porównujących Vyxeos vs DAC oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, przedstawiono jedynie porównanie Vyxeos vs DA na podstawie badania randomizowanego III fazy *Study 301*. Wyniki na podstawie badań dla schematu DAC przedstawiono osobno.

Jak wynika z analizy skuteczności, mediana OS dla Vyxeos jest dłuższa niż dla DA (9,56 mies. vs 5,95 mies.), a ryzyko zgonu w grupie Vyxeos było o 31% niższe. Całkowitą remisję choroby osiągnęło 37,3% (Vyxeos) oraz 25,6% badanych (DA), a szansa na osiągnięcie remisji w grupie Vyxeos była o 69% wyższa. Wyniki te mają potwierdzenie w odnalezionym badaniu skuteczności praktycznej Roboz 2020, według którego odsetek pacjentów osiągających całkowitą remisję po stosowaniu Vyxeos wynosi 29%.

Analiza bezpieczeństwa wykazała IS niższe ryzyko zgonu o 18% u stosujących Vyxeos w porównaniu do stosujących schemat DA, a odsetki zgonów ogółem wynosiły w badaniu *Study 301* odpowiednio 69% i 85%. Na podstawie badania *Study 301* nie wykazano IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs). Najczęściej występującymi AEs ≥ 3 stopnia były te związane z infekcją (Vyxeos vs DA: 84% vs 86%) oraz gorączka neutropeniczna (68% vs 71%). Włączona do oceny bezpieczeństwa metaanaliza Cortes 2018 potwierdza wnioski płynące z badania *Study 301*, ponieważ odsetki zdarzeń w zakresie większości punktów końcowych są porównywalne dla obu ramion.

W toku prac analitycznych zidentyfikowano dwa poważne ograniczenia AKL. Jednym z nich jest brak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Vyxeos względem jednego z komparatorów: schematu chemioterapeutycznego DAC. Jak wspomniano powyżej, porównanie pośrednie przez wspólny komparator (DA) nie było możliwe z uwagi na dużą heterogeniczność badań. W związku z powyższym w AWA nie zestawiono ze sobą wyników Vyxeos i DAC, niemniej jakościowa próba porównania wartości nie pozwala stwierdzić znaczących rozbieżności w wynikach osiąganych w zakresie głównych punktów końcowych, takich jak mediana OS (9,6 mies. dla Vyxeos, 8,6 mies. dla DAC) czy odpowiedź na leczenie, choć w tym przypadku odsetki dla Vyxeos liczbowo są niższe (37% dla Vyxeos, od 44% do 64% dla DAC). Należy mieć przy tym na uwadze, że wyniki pochodzą z badań o odmiennej metodycie, a także przeprowadzonych na różnych populacjach, dlatego wnioskowanie na tej podstawie jest znacznie ograniczone. Dodatkowo należy wspomnieć, że dawkowanie DAC uwzględnione w badaniu Hołowiecki 2012 nie odpowiada dawkowaniu zalecanemu w wytycznych PTOK 2020, przez co wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Drugim poważnym ograniczeniem jest dostępność dowodów na skuteczność eksperymentalną i bezpieczeństwo ocenianej technologii w populacji docelowej wyłączenie dla pacjentów powyżej 60 r.ż., przez co należy uznać, że dostępne dowody kliniczne nie odnoszą się do całej wnioskowanej populacji (wnioskowana populacja to dorośli pacjenci z t-AML i AML-MRC). Zgodnie z BIA (rozdz. 6 AWA) pacjenci poniżej 60 r.ż. stanowią [redacted] populacji docelowej, zatem nie ma danych dotyczących względnej skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyxeos i technologii alternatywnej dla chorych odpowiadających charakterystyce [redacted] grupy, w której oceniany lek ma być stosowany. Odnaleziona rekomendacja NICE 2018 również zwraca uwagę na ten problem, ponieważ zdaniem ekspertów około 25% docelowej populacji objętej leczeniem produktem Vyxeos w warunkach brytyjskich może mieć mniej niż 60 lat. Co ważne, w rekomendacji NICE 2018 podkreślono również, że nie znane są biologiczne powody, by zawężyć populację docelową do chorych w wieku 60-75 lat. [redacted]

W ramach dodatkowych ograniczeń analizy warto zauważyć, że żadne z badań włączonych do AKL nie oceniało jakości życia pacjentów, która jest istotnym czynnikiem w ewaluacji terapii onkologicznych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Vyxeos (daunorubicyna + cytarabina) w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (ang. *Therapy-Related Acute Myeloblastic Leukemia*, tAML) oraz z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. *Acute Myeloblastic Leukemia with Myelodysplasia Related Changes*, AML-MRC).

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA). Przedłożona analiza zawiera również elementy analizy efektywności kosztów (oszacowano zyskane lata życia (LY) bez wyznaczania współczynnika ICER).

Porównywane interwencje

Wnioskowany produkt leczniczy, tj. Vyxeos (dwulekowa liposomalna kombinacja cytarabiny i daunorubicyny) porównano z najczęściej stosowanymi obecnie sekwencjami leczenia w analizowanym wskazaniu:

- DA-60 lub DA-90 – daunorubicyna (w dawce 60 mg lub 90 mg) + cytarabina;
- DAC - daunorubicyna + cytarabina + kładrybina

Perspektywa

Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) ze względu na sposób finansowania wnioskowanej technologii (w ramach kategorii refundacyjnej chemioterapii), który zakłada brak współpłacenia ze strony pacjentów.

Horyzont czasowy

W analizie wnioskodawcy przyjęto 30-letni horyzont modelowania, który uznano za dożywotni.

Dyskontowanie

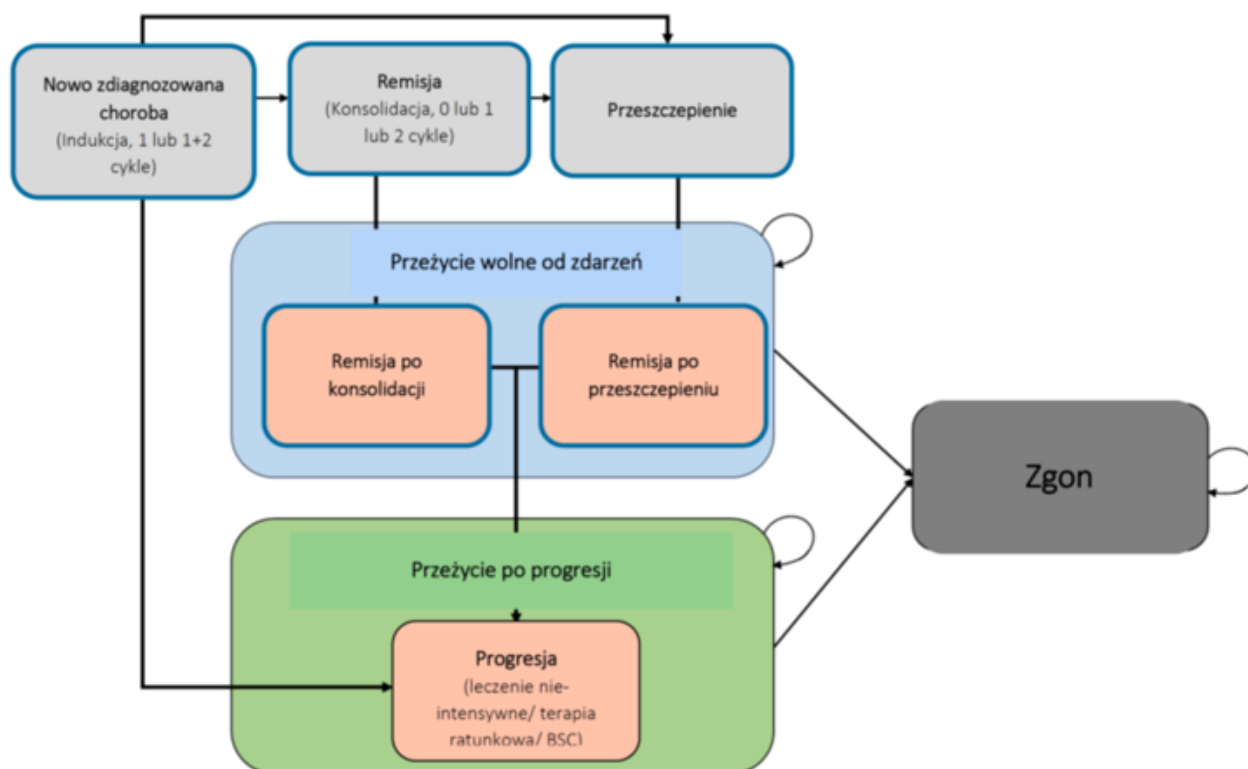
Przyjęto roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównywanych interwencji oparto na globalnym modelu ekonomicznym, przygotowanym w programie MS Excel, który dostosowano poprzez wprowadzenie danych odpowiadających warunkom polskim w zakresie praktyki klinicznej, kosztów czy tablic trwania życia.

W oparciu o dane wejściowe model szacuje ryzyko progresji choroby, otrzymywane leczenie, efekty zdrowotne i koszty całkowite w populacji pacjentów z nowo rozpoznaną tAML i AML-MRC. Przebieg choroby pacjentów przedstawiają kolejne cykle modelu, w wyróżnionych stanach zdrowotnych. Dla pierwszych dwóch lat (104 tygodnie) przyjęto długość cyklu równą 1 tydzień, natomiast dla pozostałego okresu objętego horyzontem czasowym długość cyklu wynosi 8 tygodni. Krótszy czas trwania cyklu w początkowym okresie wg wnioskodawcy pozwala na dokładniejsze oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem indukcyjnym i konsolidacją.

Na poniższym schemacie wyszczególniono stany zdrowotne uwzględnione w modelu wnioskodawcy.



Rysunek 3. Stany zdrowotne w modelu

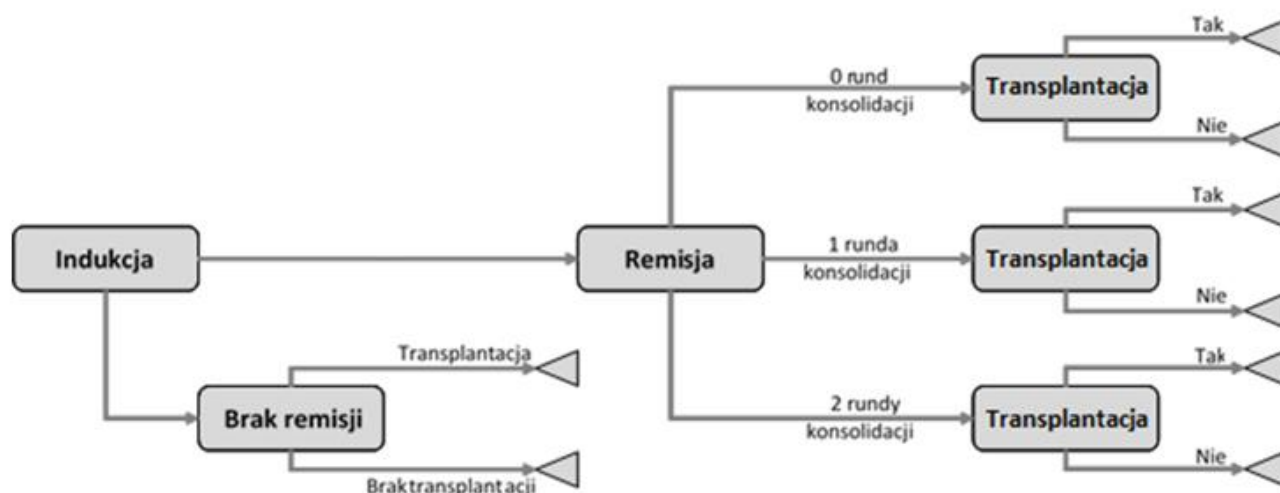
5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu skuteczność kliniczną leku Vyxeos i schematu DA przyjęto na podstawie danych z nieopublikowanej analizy post-hoc randomizowanego badania klinicznego III fazy NCT01696084 (Study 301), szerzej opisanego w analizie klinicznej niniejszej AWA (rozdz. 4.1.3).

Model zakłada, że po otrzymaniu leczenia indukcyjnego oceniana jest odpowiedź na leczenie, w przypadku jej braku chory przyjmuje drugą indukcję, po której ocena dokonywana jest ponownie. Jeśli u pacjentów wystąpiła remisja choroby mogą oni otrzymać od 0 do 2 kursów konsolidacji. Chorzy w zależności od wskazań klinicznych oraz dostępności dawców macierzystych komórek krwiotwórczych mogą otrzymać transplantację. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, a także po nawrocie choroby (po poprzedniej remisji), pacjenci otrzymują terapię ratunkową, leczenie nieintensywne, bądź najlepsze leczenie wspomagające (w zależności od wskazań klinicznych).

Poniżej przedstawiono schemat przepływu pacjentów w modelu wnioskodawcy, uwzględniający ścieżki terapeutyczne (pominięto terapie stosowane po nawrocie choroby oraz w grupie bez odpowiedzi na leczenie).



Rysunek 4. Przepływ pacjentów w modelu

Model wykonuje obliczenia dla podgrup zdefiniowanych w zależności od: płci pacjentów, wieku pacjentów (<60, 60–69, 70–75 r. ż.), typu AML, liczby indukcji (1 lub 2) oraz liczby konsolidacji (0, 1 lub 2) – razem 180 wyróżnionych grup. W poniższej tabeli przedstawiono dane kliniczne uwzględnione w modelu wraz z opisem metodologii ich wyznaczenia. Wartości parametrów wykorzystanych w modelu do wyznaczenia prawdopodobieństw wejścia na poszczególne ścieżki kliniczne szczegółowo opisano w rozdz. 1.3.2 AKL wnioskodawcy.

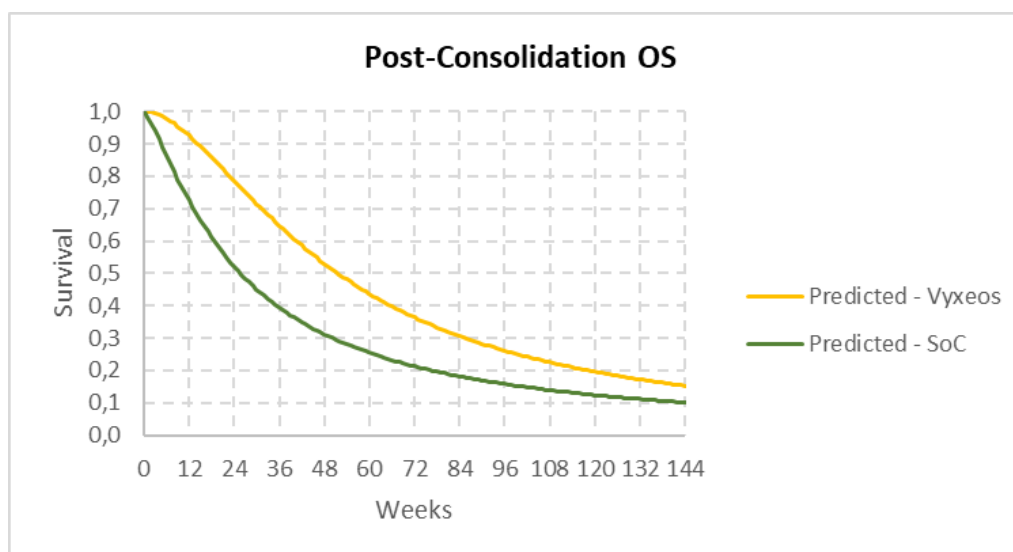
Tabela 28. Zestawienie danych klinicznych wykorzystanych w modelu (badanie NCT01696084)

Dane kliniczne	Rodzaj analizy statystycznej
Ścieżka kliniczna	
Odsetek pacjentów, którzy otrzymają drugą indukcję	Regresja logistyczna
Odsetek pacjentów, którzy osiągną remisję choroby po leczeniu indukcyjnym	Regresja logistyczna, dostosowana do liczby indukcji
Odsetek pacjentów, którzy otrzymają konsolidację (brak, 1 lub 2)	Wielomianowa regresja logistyczna dostosowana do liczby indukcji
Odsetek pacjentów którzy otrzymają przeszczepienie (po remisji choroby)	Regresja logistyczna, dostosowana do liczby indukcji i konsolidacji
Odpowiedź na leczenie / czas trwania etapów terapii	
Średni czas pomiędzy randomizacją pacjentów a osiągnięciem remisji po indukcji	Miara rozkładu otrzymana w wyniku dopasowania modelu regresji liniowej dla czasu, który upłynął pomiędzy randomizacją pacjentów, a osiągnięciem remisji po indukcji; dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukcji.
Średni czas pomiędzy osiągnięciem remisji po indukcji a zakończeniem konsolidacji	Miara rozkładu otrzymana w wyniku dopasowania modelu regresji liniowej dla czasu, który upłynął pomiędzy osiągnięciem remisji po indukcji a zakończeniem konsolidacji; dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukcji i konsolidacji.
Średni czas pomiędzy zakończeniem konsolidacji a otrzymaniem przeszczepienia	Miara rozkładu otrzymana w wyniku dopasowania modelu regresji liniowej dla czasu, który upłynął pomiędzy zakończeniem konsolidacji a otrzymaniem przeszczepienia; dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukcji i konsolidacji. Dla pacjentów, którzy nie otrzymali konsolidacji, zamiast daty zakończenia konsolidacji przyjęty został czas wystąpienia odpowiedzi na leczenie po indukcji.
Średni czas do otrzymania przeszczepienia lub zgonu w grupie pacjentów bez odpowiedzi na leczenie	Parametryczne krzywe przeżycia dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukcji. Zmienną objaśnianą jest "czas do przeszczepienia lub zgonu", okres obserwacji rozpoczyna się od daty randomizacji, cenzorowanie wyznacza "Date of Last Follow-up Contact."
Średni czas do progresji lub przeszczepienia lub zgonu w grupie pacjentów bez odpowiedzi na leczenie	Parametryczne krzywe przeżycia dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukcji. Wynikiem analizy jest "czas do progresji lub przeszczepienia lub zgonu", okres obserwacji rozpoczyna się od daty randomizacji, cenzorowanie wyznacza "Date of Last Follow-up Contact."

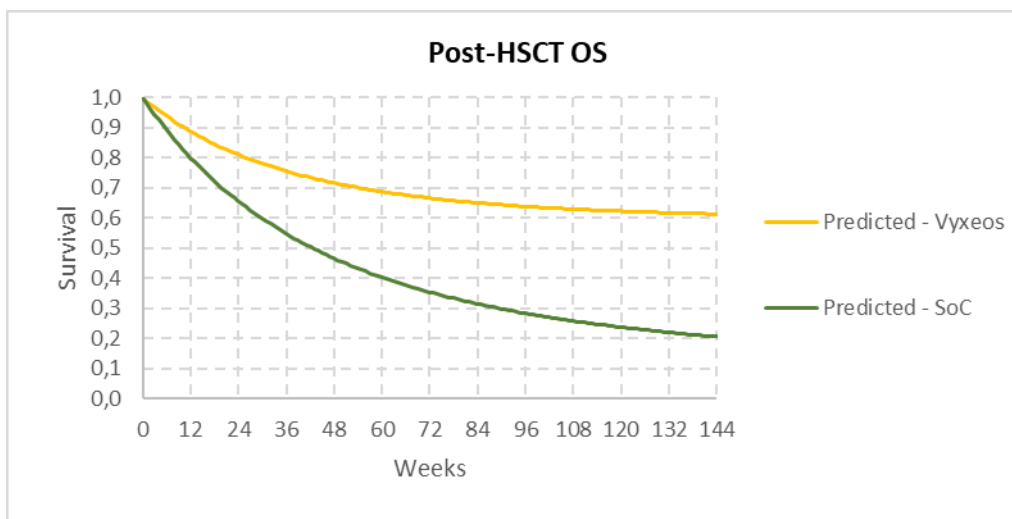
Przeżycie całkowite	
OS w grupie pacjentów z remisją, którzy nie otrzymali przeszczepienia	Parametryczne krzywe przeżycia dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukacji i konsolidacji. Wynikiem analizy jest "czas do zgonu", okres obserwacji rozpoczyna się od zakończenia ostatniej konsolidacji (lub indukacji w przypadku pacjentów bez konsolidacji), cenzorowanie wyznacza "Date of Last Follow-up Contact."
OS w grupie pacjentów z remisją, którzy otrzymali przeszczepienie	Parametryczne krzywe przeżycia dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukacji i konsolidacji. Wynikiem analizy jest "czas do zgonu", okres obserwacji rozpoczyna się od momentu transplantacji cenzorowanie wyznacza "Date of Last Follow-up Contact."
OS w grupie pacjentów bez remisji (brak odpowiedzi na leczenie)	Parametryczne krzywe przeżycia dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukacji. Wynikiem analizy jest "czas do zgonu", okres obserwacji rozpoczyna się od daty randomizacji, cenzorowanie wyznacza "Date of Last Follow-up Contact."
Przeżycie wolne od zdarzeń	
EFS w grupie pacjentów z remisją, którzy nie otrzymali przeszczepienia	Parametryczne krzywe przeżycia dostosowane biorąc pod uwagę liczbę indukacji i konsolidacji. Wynikiem analizy jest "czas do nawrotu lub zgonu" okres obserwacji rozpoczyna się od zakończenia ostatniej konsolidacji (lub indukacji w przypadku pacjentów bez konsolidacji), cenzorowanie wyznacza "Date of Last Follow-up Contact."

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

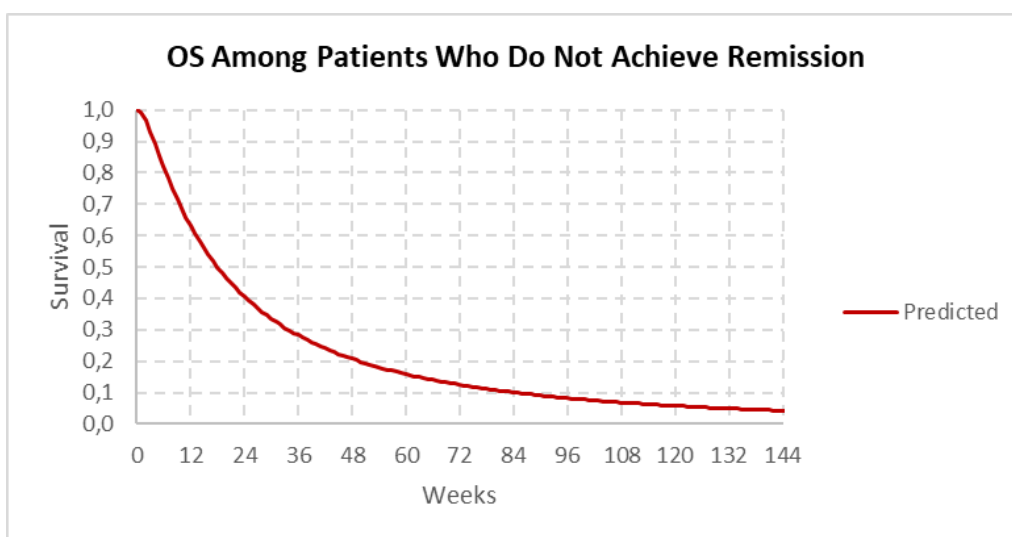
- Indukcja (1 lub 1 i 2) -> odpowiedź na leczenie -> konsolidacja -> transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych,
- Indukcja (1 lub 1 i 2) -> odpowiedź na leczenie -> konsolidacja -> brak transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych,
- Indukcja (1 i 2) -> brak odpowiedzi na leczenie.



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



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



Rysunek 7. Krzywa OS w grupie pacjentów bez remisji (brak odpowiedzi na leczenie)

W modelu wnioskodawcy założono wpływ wieku <60 lat na wskaźnik odpowiedzi na leczenie i jednocześnie brak bezpośredniego takiego wpływu na przeżycie, mając na uwadze ograniczoną jakość zidentyfikowanych danych, a także aby uniknąć potencjalnego podwójnego liczenia efektów zdrowotnych. Ponieważ badanie NCT01696084 nie obejmowało populacji pacjentów poniżej 60 roku życia w scenariuszu podstawowym modelu wnioskodawca podjął się oszacowania względnej efektywności leczenia w tej grupie w stosunku do populacji ≥ 60 roku życia, na podstawie danych literaturowych oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. Poniżej przedstawiono parametry modelu uwzględniające efekty zdrowotne dla populacji poniżej 60 lat w odniesieniu do grupy ≥ 60 lat.

Tabela 29. Parametry modelu dla grupy <60 lat

Zmienna	Parametr / jednostka	Wartość
Odsetek pacjentów <60 lat	%	49,6%
Średni wiek w grupie pacjentów <60 lat	lat	56,5
Odsetek pacjentów z remisją po leczeniu indukcyjnym	OR	1,9
Odsetek pacjentów z HSCT w grupie chorych z remisją po leczeniu indukcyjnym	OR	■
Przeżycie całkowite w grupie pacjentów po HSCT	HR	1,0
Przeżycie całkowite w grupie pacjentów po konsolidacji	HR	1,0

Zmienna	Parametr / jednostka	Wartość
Przeżycie całkowite w grupie pacjentów bez remisji choroby	HR	1,0
Zależny od wieku standaryzowany współczynnik umieralności w grupie pacjentów po transplantacji	SMR	1,0

Skróty: SMR - standaryzowany współczynnik umieralności, HR - hazard względny, OR – iloraz szans, HSCT - przeszczep komórek macierzystych

Ponieważ przyjęte założenia budziły wątpliwości analityków Agencji (szerzej wyjaśniono je w rozdz. 5.3.1 AWA), na prośbę Agencji wyrażoną w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych, wnioskodawca przygotował scenariusz analizy wrażliwości zakładający brak różnic w skuteczności leczenia pomiędzy grupą pacjentów powyżej i poniżej 60. r. ż.

Uwzględnione koszty

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

- koszty produktu leczniczego Vyxeos;
- koszty komparatorów (schematy DA 60, DA 90 oraz DAC);
- koszty substancji stosowanych w leczeniu pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie oraz po nawrocie choroby;
- koszty hospitalizacji związanej z podaniem substancji czynnych i leczeniem zdarzeń niepożądanych;
- koszty monitorowania w grupie pacjentów po konsolidacji/przeszczepie z remisją;
- koszty związane z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych;
- koszty leczenia i monitorowania pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

W scenariuszu podstawowym analizy koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w schematach chemioterapii przyjęto na podstawie komunikatów DGL NFZ na temat wielkości i wartości zrefundowanych opakowań za okres styczeń-marzec 2019 r. W ramach analizy wrażliwości przygotowano wariant analizy uwzględniający ceny tych leków wg Obwieszczenia MZ (z dnia 30 sierpnia 2019 r.). Dawkowanie poszczególnych substancji przyjęto wg protokołów leczenia AML w Polsce (PALG, Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych) oraz w oparciu o opinię ekspertów klinicznych. Średnią powierzchnię ciała pacjenta (1,83 m²) przyjęto wg posteru Wallington 2013.

Na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych, ankietowanych przez wnioskodawcę, przyjęto odsetek pacjentów <60 r.ż. oraz założenie, że w przypadku pacjentów z brakiem odpowiedzi na dotychczasowe leczenie według polskiej praktyki klinicznej stosuje się leczenie nieintensywne, terapię ratunkową oraz najlepsze możliwe leczenie wspomagające (BSC). Odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne rodzaje terapii przedstawiono szczegółowo w rozdziale 6.1.2. niniejszej AWA.

W analizie przyjęto, że pacjenci otrzymujący wyłącznie BSC nie są aktywnie leczeni, zatem koszt BSC założono na poziomie kosztu porady ambulatoryjnej. Udziały poszczególnych schematów terapeutycznych stosowanych w ramach każdej terapii przedstawiono dokładnie w rozdziale 6.1.2 niniejszej AWA oraz w rozdz. 1.3.1 AE wnioskodawcy.

Dla każdej uwzględnionej w modelu terapii wyznaczono koszty hospitalizacji w oparciu o świadczenia wymienione w Katalogu JGP. Przyjęto, że koszty podania leków, jak również koszty leczenia ewentualnych zdarzeń niepożądanych zawarte są w kosztach hospitalizacji związanej z leczeniem AML. Średni czas pobytu pacjenta w szpitalu przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego.

Koszty monitorowania pacjentów po HSCT, które przyjęto wg AE dla leku Ponatynib (Iclusig) z 2015 roku, zostały skorygowane o inflację (wg danych GUS). Przyjęto, iż w grupie pacjentów po uzyskaniu remisji, od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie pacjent będzie monitorowany przez 6 kolejnych cykli.

Najistotniejsze parametry kosztowe przyjęte w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Najważniejsze koszty różnicujące przyjęte w modelu analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Wartość [PLN]	Źródło
Koszt Vyxeos I indukcja/etap terapii	[redacted]	Wniosek refundacyjny Vyxeos
Koszt Vyxeos II indukcja/etap terapii	[redacted]	
Koszt Vyxeos konsolidacja/etap terapii	[redacted]	
Ważony koszt cytarabiny za 1 mg	0,09	Komunikat DGL (01.2019-03.2019)
Koszt daunorubicyny za 1 mg	2,94	Załącznik nr 3 do Zarządzenia nr 97 /2019/DGL Prezesa NFZ z dn. 30.07.2019
Koszt kładrybiny za 1 mg	[redacted]	Komunikat DGL (01.2019-03.2019)
Koszt azacytydyny za 1 mg	[redacted]	Komunikat DGL (01.2019-03.2019)
Koszt hospitalizacji przy I indukcji Vyxeos	[redacted]	5.51.01.0016001 S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.
Koszt hospitalizacji przy II indukcji Vyxeos	[redacted]	
Koszt hospitalizacji przy konsolidacji Vyxeos	[redacted]	5.51.01.0016002 S02 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni
Koszt hospitalizacji przy I indukcji DA/DAC	30 636	5.51.01.0016001 S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.
Koszt hospitalizacji przy II indukcji DA/DAC	0**	
Koszt hospitalizacji przy konsolidacji DA/DAC	18 846,83	5.51.01.0016002 S02 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni

* koszt 1 konsolidacji (w modelu pacjent może otrzymać 0, 1 lub 2 konsolidacje - wg protokołu badania NCT01696084)

** w ramach kosztu indukcji I dla DA

Skróty: AE – analiza ekonomiczna, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, DA – schemat daunorubicyna + cytarabina, DAC – schemat daunorubicyna + cytarabina + kładrybina, HSCT – przeszczep komórek macierzystych,



[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca przeprowadził systematyczne wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej w bazie medycznej Medline przez PubMed oraz CRD (Centre for Reviews and Dissemination). Wartości użyteczności dla każdego z uwzględnionych stanów zdrowotnych w modelu zaczerpnięto z badania Matza 2019. W poniższej tabeli zaprezentowano przyjęte przez wnioskodawcę wartości użyteczności oraz ich spadki związane z kolejnymi etapami terapii (indukcja, konsolidacja, transplantacja), w zależności od stosowanej interwencji.

Tabela 32. Wartości użyteczności wykorzystane w AE wnioskodawcy

Etap leczenia	Średnia wartość użyteczności	Błąd standardowy
AML (stan wyjściowy)	0,550	0,023
Remisja po indukcji / konsolidacji	0,656	0,021
Remisja po HSCT	0,859	0,013

Etap leczenia	Średnia wartość użyteczności	Błąd standardowy
Terapia nieintensywna / terapia ratunkowa / BSC	0,518	0,023
Spadek użyteczności w kolejnych etapach leczenia		
Indukcja DA/DAC	0,155	0,016
Indukcja Vyxeos	0,110	0,011
Konsolidacja DA/DAC	0,113	0,012
Konsolidacja Vyxeos	0,046	0,005
Przeszczerpienie macierzystych komórek krwiotwórczych	0,211	0,022

Skróty: AML – ostra białaczka szpikowa; HSCT – przeszczep komórek szpikowych, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, DA – schemat daunorubicyna + cytarabina, DAC – schemat daunorubicyna + cytarabina + kładrybina,

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W ramach analizy podstawowej wnioskodawca przedstawił porównanie kosztów i efektów zdrowotnych stosowania leku Vyxeos i schematu DA.

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej dla porównania: Vyxeos vs schemat DA

Parametr	Perspektywa NFZ	
	Vyxeos	Schemat DA
Efekt [QALY]		0,53
Efekt inkrementalny [QALY]		
Koszty całkowite [PLN]		143 158
Koszty leków [PLN]		2 012
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		
Progowa cena zbytu netto Vyxeos [PLN]		

Skróty: DA – daunorubicyna + cytarabina

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Vyxeos u jednego pacjenta we wnioskowanym wskazaniu w miejsce schematu chemioterapii DA wiąże się z dodatkowymi kosztami. Stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora jest kosztowo użyteczne -

Tabela 34.

Parametr	Perspektywa NFZ	
	Vyxeos	Schemat DA
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Koszty całkowite [PLN]		
Koszty leków [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		

Parametr	Perspektywa NFZ	
	Vyxeos	
ICUR [PLN/QALY]		
Progowa cena zbytu netto Vyxeos [PLN]		

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 147 024 PLN.

W wariantcie podstawowym analizy, z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności, cenę zbytu netto leku Vyxeos dla porównania ze schematem DA, należałoby ustalić na poziomie

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę wrażliwości (AW) dla 28 dodatkowych scenariuszy. Poniżej przedstawiono parametry testowane w ramach AW.

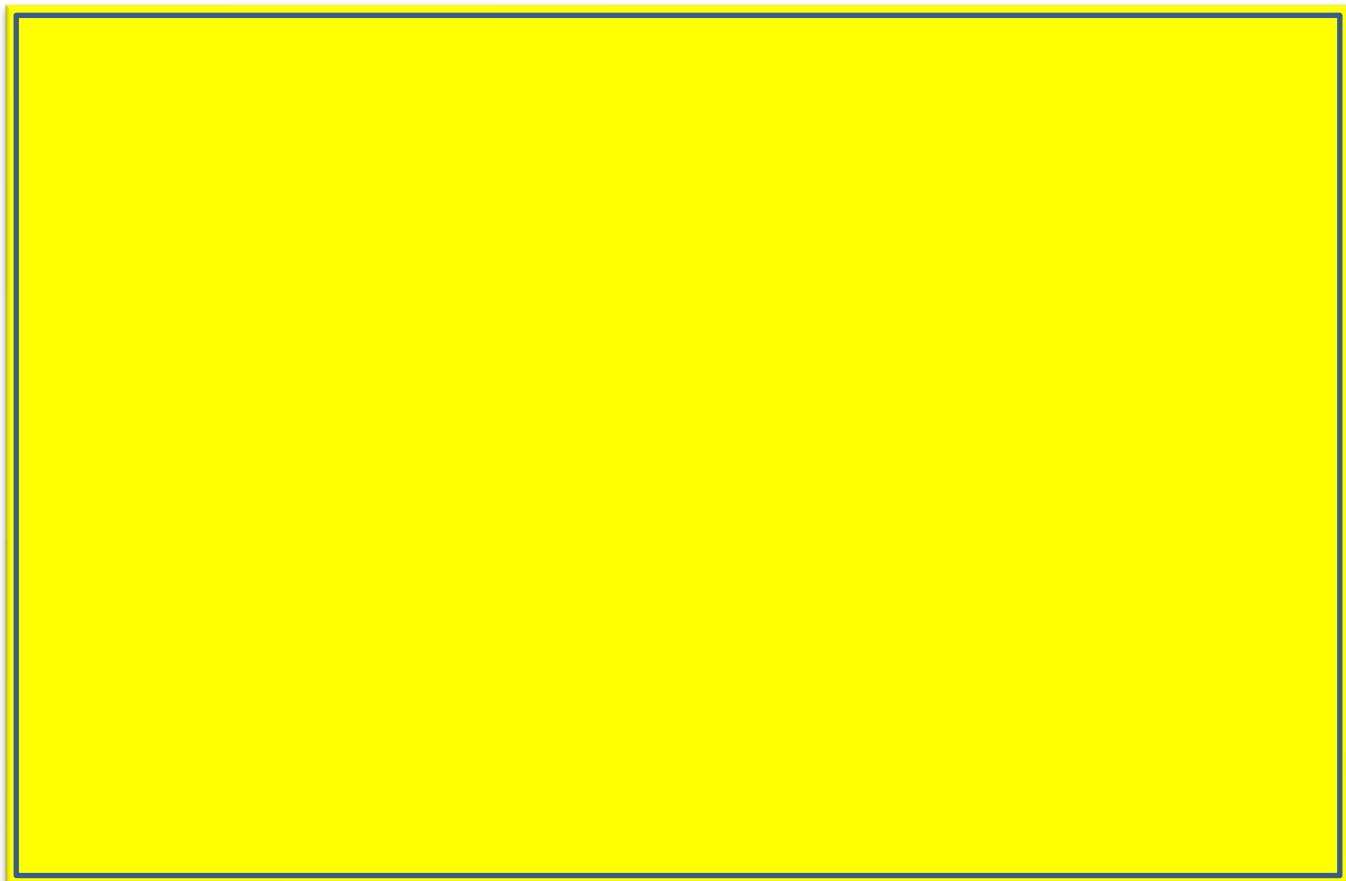
Tabela 35. Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości – źródło: AE wnioskodawcy

Wariant analizy wrażliwości	Wartość / założenia w analizie podstawowej	Wartość / założenia w analizie wrażliwości
Prawdopodobieństwo zdarzeń		
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie po indukcji	Model uwzględnia dodatkowy wpływ na wartość parametru związany z efektem stosowania Vyxeos	Model nie uwzględnia dodatkowego wpływu na wartość parametru związanego z efektem stosowania Vyxeos
Czas do odpowiedzi na leczenie po indukcji		
EFS po konsolidacji	Odrębne krzywe dla obu ramion modelu	Krzywa DA przyjęta dla obu ramion modelu
OS po konsolidacji		
OS po HSCT		
Parametryczna krzywa OS po HSCT – ramię Vyxeos®	Krzywa Gomperta	Krzywa log-normalna
Koszty i użyteczności		
Koszty jednostkowe substancji czynnych	Na podstawie komun katów DGL NFZ	Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia
Koszty przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych	Uwzględnienie ważonego kosztu grup JGP S22 i S23 dla alloHSCT oraz kosztu gupy JGP S21 dla auto-HSCT	Koszt grupy JGP S22 dla allo-HSCT + koszt grupy JGP S21 dla auto-HSCT
		Wyłącznie koszt grupy JGP S23
Koszty leczenia nieintensywanego i ratunkowego	Średnia ważona udziałami w rynku poszczególnych schematów	Koszt najtańszych schematów z grupy leczenia nieintensywanego oraz terapii ratunkowej

Wariant analizy wrażliwości	Wartość / założenia w analizie podstawowej	Wartość / założenia w analizie wrażliwości
		Koszt najdroższych schematów z grupy leczenia nieintensywnego oraz terapii ratunkowej
Spadek użyteczności	Opisano w rozdziale 5.1.2. (wartości średnie spadków użyteczności na podstawie Matza 2019)	Spadki użyteczności na podstawie dolnego końca przedziału ufności z Matza 2019
		Spadki użyteczności na podstawie górnego końca przedziału ufności z Matza 2019
Parametry ogólne		
Odsetek pacjentów <60 r.ż.	49,6%	Wartość z analizy podstawowej zmniejszona o 10%
		100% populacji ≥60 roku życia
		Wartość z analizy podstawowej powiększona o 10%
Horyzont czasowy analizy	30 lat (dożywni)	5 lat, 10 lat, 15 lat, 20 lat
Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne
SMR po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych	1 (brak)	1,23
Zdarzenia kliniczne w grupie pacjentów z odpowiedzią na leczenie po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych	Wyłącznie zgony	Zgony oraz nawroty choroby
Koszt komparatora	Wyłącznie schemat DA	Wg udziałów rynkowych schematów DA i DAC
Wartość użyteczności	Niezależna od wieku	Dostosowana do wieku pacjenta
Skuteczność leczenia grupy <60 r. ż.	Większa niż w grupie ≥60 r. ż.	Ta sama co w grupie ≥60 r. ż.

Skróty: EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, OS – przeżycie całkowite, DA – schemat daunorubicyna + cytarabina, HSCT – przeszczep komórek macierzystych, JGP – Jednorodne grupy pacjentów

Na poniższym rysunku przedstawiono w postaci wykresu tornado scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości (dla porównania bazowego Vyxeos vs schemat DA), które mają największy wpływ na wyniki analizy.



Rysunek 8. Deterministyczna analiza wrażliwości - wykres tornado

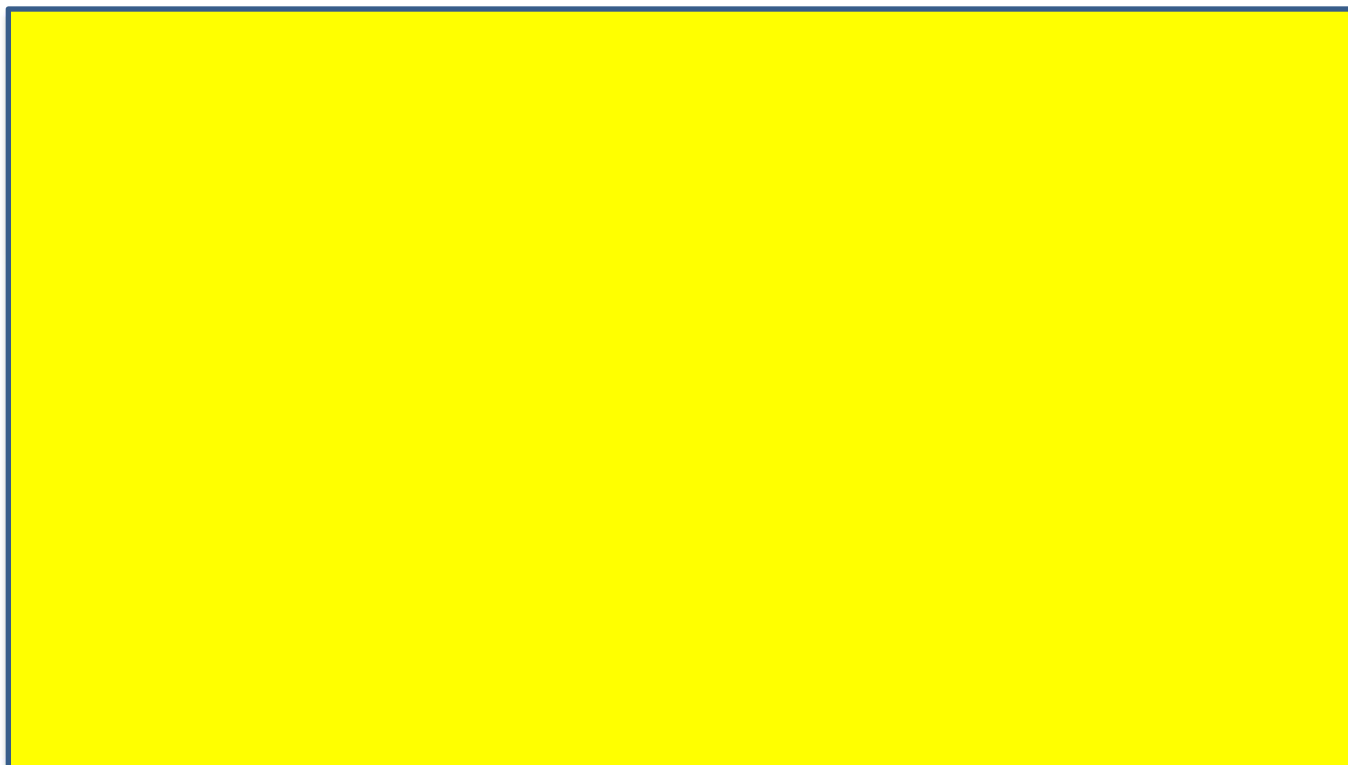
Największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej ma przyjęcie:



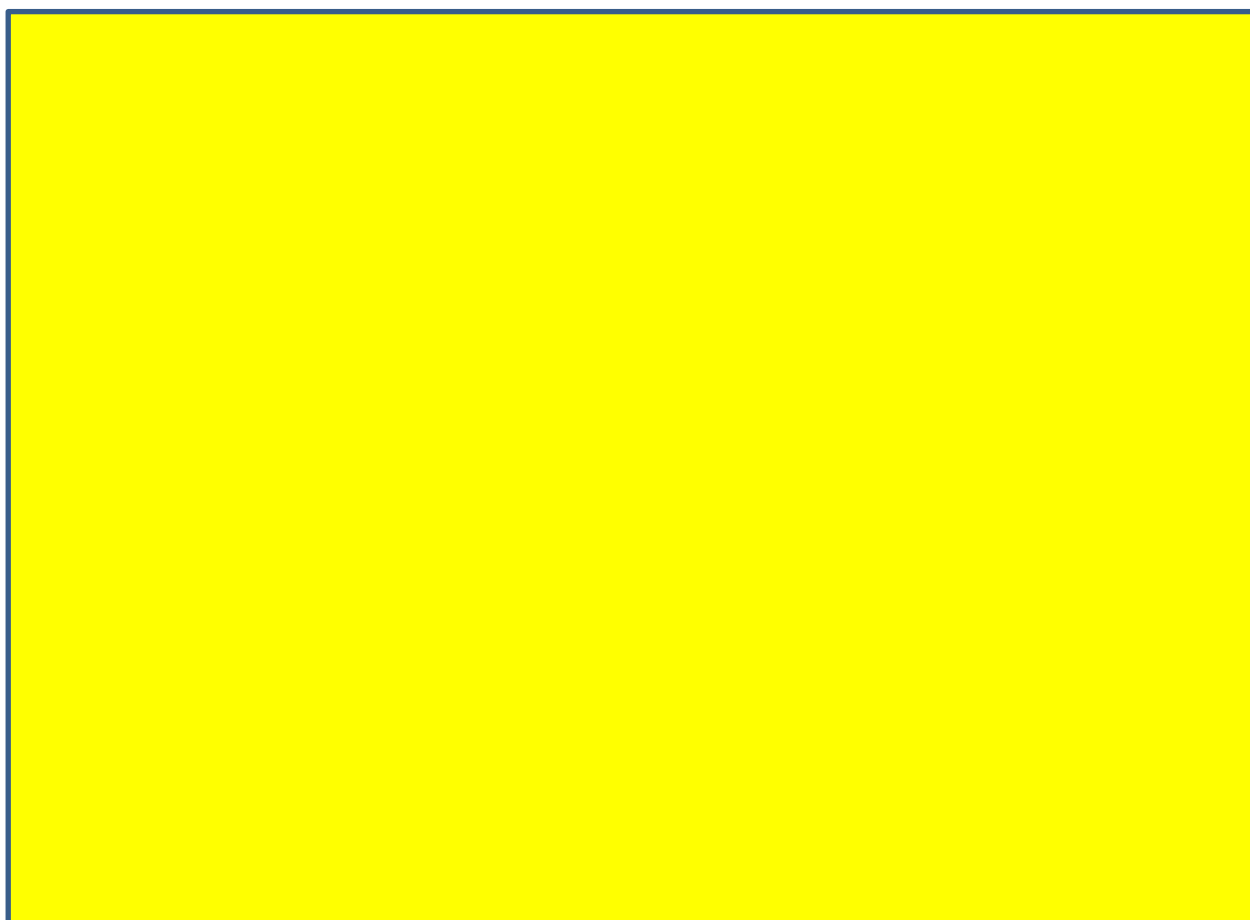
Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przeprowadzona przez wnioskodawcę probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała niewielki rozrzut uzyskanych wyników. Wg oszacowań prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności leku Vyxeos w porównaniu z komparatorami wynosi [redacted]

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę probabilistycznej analizy wrażliwości.



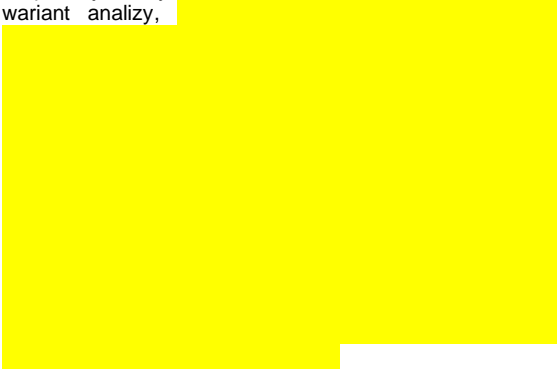
Rysunek 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (Vyxeos vs DA)



Rysunek 10.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Wnioskodawca przeprowadził porównanie ze schematem DA (daunorubicyna + cytarabina). Ponieważ wg aktualnej praktyki klinicznej w Polsce stosowany jest również schemat DAC (daunorubicyna + cytarabina + kładrybina), na prośbę analityków Agencji wnioskodawca przygotował wariant analizy, 
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przyjęto CUA ze względu na, wykazaną w randomizowanym badaniu klinicznym, przewagę na komparatorem.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przyjęto wyłącznie perspektywę płatnika publicznego. Niemniej biorąc pod uwagę brak współpłacenia pacjenta za wnioskowaną technologię lekową, przedstawienie wyników jedynie z perspektywy NFZ wydaje się zasadne.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 30-letni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd użyteczności przeprowadzono prawidłowo.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Przedstawione uzasadnienie wyboru użyteczności stanów zdrowia uznano za wystarczające.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową (scenariuszową) analizę wrażliwości oraz wielokierunkową probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W ramach scenariusza podstawowego analizy ekonomicznej wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii przyjął schemat DA. Wg praktyki klinicznej w Polsce (co zostało potwierdzone w opiniach ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę) najczęściej stosowane są dwa schematy (DA oraz DAC). W piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych, analitycy Agencji zwrócili uwagę, że wnioskodawca powinien

wykonać również porównanie z drugim komparatorem (schematem DAC). W odpowiedzi na to pismo wnioskodawca przygotował wariant analizy

Skuteczność kliniczną schematu DA oparto na wynikach badania NCT01696084, w którym stosowano tylko schemat DA-60. Zatem w modelu założono tę samą skuteczność schematów DA-60 i DA-90, co również stanowi ograniczenie analizy.

Wątpliwości analityków wzbudziło również przyjęcie wyższej skuteczności leczenia pacjentów z remisją po leczeniu indukcyjnym w populacji < 60 r.ż. w porównaniu do populacji ≥ 60 r.ż. Parametr OR dla tej subpopulacji został wyznaczony na podstawie wyników badania przeprowadzonego w populacji w wieku ≥ 60 r.ż. Z tego względu, zdaniem analityków, przyjęcie powyższego parametru było nieuzasadnione. Wnioskodawca, odpowiadając na prośbę Agencji, przygotował wariant analizy zakładający brak różnic w skuteczności leczenia pacjentów poniżej 60 lat oraz ≥ 60. Wynik tego wariantu

W ramach struktury modelu, przeprowadzono modelowanie uwzględniające aż 180 kohort zawierających niewielką liczbę pacjentów, co może wpływać na niepewność wyników całego modelu.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ze względu na fakt, iż model analizy ekonomicznej, przedstawiony przez wnioskodawcę, jest modelem globalnym, występują pewne różnice w praktyce klinicznej w warunkach polskich w stosunku do leczenia zastosowanego w modelu. Jak zauważa sam wnioskodawca, w modelu analizy założono, że pacjent może otrzymać 0, 1 lub 2 kursy konsolidacji, natomiast stosowane w Polsce protokoły PALG-AML1 oraz PALG-AML2 wskazują najczęściej 2 lub 3 kursy konsolidacji jako leczenie, które powinno być zastosowane u pacjentów z odpowiedzią po indukcji.

Dodatkowo zgodnie z badaniem klinicznym Lancet 2018, którego wyniki wykorzystano w modelu, leczenie w fazie konsolidacji obejmowało podanie cytarabiny w dawce 100 mg/m² przez 5 kolejnych dni oraz daunorubicyny w dawce 60 mg/m² w dniach 1. i 2. (identycznie jak dla indukcji II). Leczenie w oparciu o protokół PALG-AML1 pacjentów z grupy wiekowej <60 lat wiąże się z otrzymaniem w konsolidacji cytarabiny w wysokiej dawce 2 000 mg/m², co 12 godzin w dniach 1., 3., oraz 5., natomiast leczenie w oparciu o protokół PALG-AML2 pacjentów z grupy wiekowej ≥ 60 lat przewiduje podanie cytarabiny w konsolidacji w pośredniej dawce 1 000 mg/m², co 12 godzin w pierwszym i drugim dniu. W przypadku obu protokołów liczba konsolidacji zależy od grupy ryzyka cytogenetyczno-molekularnego, do której został zakwalifikowany chory. Model został dostosowany do warunków polskich pod względem wykorzystywanych zasobów, jednak dane dotyczące skuteczności porównywanych interwencji zaczerpnięto z badania, w ramach którego stosowano postępowanie odbiegające od polskiej praktyki.

Analitycy Agencji wskazali również na założenie jednego zestawu użyteczności niezależnie od wieku pacjentów, jako budzącego wątpliwości. W, przygotowanym przez wnioskodawcę, alternatywnym scenariuszu analizy z użytecznościami zależnymi od wieku

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie opłacalności leczenia AML produktem Vyxeos wykorzystano model globalny, wykonany w programie Microsoft Excel.

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

W celu walidacji zewnętrznej modelu wnioskodawca przeprowadził porównanie uzyskanych wyników z danymi z badania klinicznego III fazy (NCT01696084) dla produktu Vyxeos. Najbardziej znacząca różnica dotyczy danych dla OS od 80 tygodnia dla ramienia produktu Vyxeos i wg wnioskodawcy można ją przypisać między innymi niewielkiej liczbie pacjentów, którzy pozostają w badaniu klinicznym z jednoczesnym osiągnięciem wypłaszczenia krzywej z badania, przy czym w modelu przeżycie całkowite jest w rozpatrywanym okresie niższe, tj. na

niekorzyść interwencji (podejście konserwatywne). W przypadku krzywych EFS zaobserwowano nieznaczne przeszacowanie przeżycia w stosunku do danych źródłowych, jednak sytuacja ta dotyczy obu ramion modelu.

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

Autorzy, odnalezionej przez analityków Agencji, rekomendacji NICE 2018 zwracali również uwagę na, przyjęty w modelu globalnym, duży odsetek pacjentów poniżej 60 r.ż. (kierując się opinią ekspertów NICE przyjęto 20% pacjentów poniżej 60 lat). Przyjęto również wspólną, prostszą metodę modelowania dla wszystkich pacjentów po HSCT. Po wprowadzeniu modyfikacji do modelu wnioskowanie z analizy nie zmieniło się i produkt leczniczy Vyxeos spełnił kryteria efektywności kosztowej angielskiej agencji.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej oraz danych wejściowych do modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Vyxeos w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (tAML) oraz z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC).

Analiza użyteczności kosztów przeprowadzona przez wnioskodawcę w 30-letnim horyzoncie czasowym wykazała, że stosowanie leku Vyxeos [redacted] niż leczenie schematami DA i DAC. ICUR dla porównania Vyxeos vs DA wyniósł [redacted]. To wartości [redacted] aktualnego progu opłacalności (147 024 PLN) technologii medycznych w Polsce, co powoduje, [redacted].

W wariantcie podstawowym analizy, z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności, cenę zbytu netto leku Vyxeos dla porównania ze schematem DA, należałoby ustalić na poziomie [redacted] PLN (cena ta jest [redacted]).

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wyniki ma [redacted].

Wnioskodawca nie odnalazł jednak badań porównujących skuteczność leczenia lekiem Vyxeos w porównaniu do schematu DAC, [redacted].

Dodatkowo w modelu dane o skuteczności schematu DA przyjęto na podstawie badania NCT01696084, gdzie stosowano jedynie schemat DA-60 (nie podawano schematu DA-90).

Ze względu na brak odpowiednich dowodów zastrzeżenia analityków Agencji budzi również przyjęcie w ramach scenariusza podstawowego analizy wyższej skuteczności leczenia pacjentów z remisją po leczeniu indukcyjnym w populacji < 60 r.ż. w porównaniu do populacji ≥ 60 r.ż. Wynik wariantu zakładającego brak różnic w skuteczności leczenia obu tych subpopulacji wiązał się ze [redacted] Analitycy Agencji wskazali również na założenie jednego zestawu użyteczności niezależnie od wieku pacjentów, jako budzącego wątpliwości. Przygotowany przez wnioskodawcę, alternatywny scenariusz analizy z użytecznościami zależnymi od wieku [redacted]

Ponadto, w ramach struktury modelu, przeprowadzono modelowania uwzględniające aż 180 kohort zawierających niewielką liczbę pacjentów. Wyniki oszacowania parametrów tych podgrup mogą być niestabilne, i zwiększać niepewność wyników całego modelu, co zauważono również w rekomendacji północnoirlandzkiej agencji NCPE.

Ograniczeniami analizy są również różnice w przyjętych danych wejściowych pomiędzy globalnym modelem wnioskodawcy, a praktyką kliniczną w warunkach polskich. Leczenie wg protokołów PALG-AML1 oraz PALG-AML2 zakłada np. więcej kursów konsolidacji jako leczenia, które powinno być zastosowane u pacjentów z odpowiedzią po indukcji.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia refundacją produktu leczniczego Vyxeos (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). Przeprowadzono porównanie do wydatków ponoszonych na finansowanie obecnej praktyki klinicznej w tej populacji, tj. schematów chemioterapii DA (daunorubicyna + cytarabina) w dwóch wariantach dawkowania daunorubicyny (DA 60 – 60 mg/m² i DA 90 – 90 mg/m²) i DAC (daunorubicyna + cytarabina + kładrybina) stosowanych w ramach indukcji i cytarabiny w ramach ewentualnej konsolidacji.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Z uwagi na fakt, że porównywane interwencje są dostępne dla świadczeniobiorcy bezpłatnie pominięto perspektywę wspólną.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym, uwzględniając przewidywany czas potrzebny do osiągnięcia docelowego poziomu udziałów w rynku leku Vyxeos (nie wskazano przedziału czasowego w jakim zawiera się horyzont czasowy analizy).

Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący – brak refundacji produktu leczniczego Vyxeos w ocenianym wskazaniu, całość rynku dzielona jest przez schematy DA (DA 60 i DA 90) i DAC,
- nowy – podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu Vyxeos ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu:
 - wariant I: oceniana interwencja przejmuje udziały w rynku jedynie schematów DA 60 i DA 90;
 - wariant II (dodatkowy): oceniana interwencja przejmuje udziały w rynku zarówno schematów DA, jak i DAC.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków stosowanych w indukcji i konsolidacji,
- koszty substancji stosowanych w leczeniu pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie,
- koszty hospitalizacji związanej z leczeniem AML i zdarzeń niepożądanych,
- koszty przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych.

Niezbędne dane kliniczne (takie jak: odsetek pacjentów otrzymujących indukcję II, czy odsetki chorych należących do poszczególnych grup ryzyka cytogenetyczno-molekularnego i inne) zaczerpnięto z wyników badania Lancet 2018 (Study 301) lub przyjęto na podstawie uzyskanych opinii eksperckich.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano siedem alternatywnych wariantów związanych z liczebnością populacji docelowej, dwa warianty dotyczące odmiennych założeń przejęcia rynku oraz jeden wariant, w którym testowano wpływ przyjęcia kosztów substancji czynnych na podstawie Obwieszczenia MZ. Analiza wrażliwości została przeprowadzona jedynie przy uwzględnieniu wariantu I scenariusza istniejącego.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W wariancie podstawowym analizy liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie średniej z wartości podanych w opiniach ekspertów klinicznych. Oszacowania dotyczyły chorych z nowo rozpoznaną t-AML lub AML-MRC, których można poddać intensywnej chemioterapii. Wyróżniono dwie subpopulacje pacjentów: w wieku 18-60 lat oraz ≥ 60 r.ż.

Wyznaczona w ten sposób liczebność populacji docelowej wyniosła

Opinie ekspertów wykorzystano również w czterech wariantach analizy wrażliwości, w których wykorzystano:

- minimalną wielkość populacji docelowej (zgodnie z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę wariant ten dotyczy liczebności populacji z nowo rozpoznaną t-AML lub AML-MRC) na podstawie wyników badania ankietowego;
- maksymalną wielkość populacji docelowej (populacji z nowo rozpoznaną t-AML lub AML-MRC) na podstawie wyników badania ankietowego,
- minimalny odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego,
- maksymalny odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego.

Wartości minimalne i maksymalne określono poprzez wyznaczenie średniej z dwóch najmniejszych/największych wartości wskazanych przez ekspertów.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano również trzy warianty wynikające z oszacowań na bazie danych epidemiologicznych: alternatywny, minimalny i maksymalny. W wariantach tych wyznaczono liczebność chorych z nowo rozpoznaną t-AML lub AML-MRC na podstawie różnych źródeł danych, następnie zaś nałożono na nią odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego określony przez ekspertów klinicznych. Oszacowania te oparto na:

- w wariancie alternatywnym: nieopublikowanej analizie epidemiologii AML w krajach Unii Europejskiej przeprowadzonej m.in. w oparciu o dane z rejestrów AML – liczebność populacji docelowej wyniosła [redacted], w tym [redacted] w wieku 18-60 lat i [redacted] ≥ 60 r.ż.,
- w wariancie minimalnym: publikacji Seferyńska 2014 stanowiącej raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010, przy wykorzystaniu częstości występowania t-AML i AML-MRC wyznaczonej na podstawie przeglądu literatury – liczebność populacji docelowej: [redacted], w tym [redacted] w wieku 18-60 lat i [redacted] ≥ 60 r.ż.,
- w wariancie maksymalnym: publikacji Budziszewska 2017 będącej analizą danych NFZ dotyczących epidemiologii nowotworów układu krwiotwórczego za lata 2009-2015, przy wykorzystaniu częstości występowania t-AML i AML-MRC wyznaczonej na podstawie przeglądu literatury – liczebność populacji docelowej: [redacted], w tym [redacted] w wieku 18-60 lat i [redacted] ≥ 60 r.ż.

Wnioskodawca przyjął stałą liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy, powołując się na dane epidemiologiczne, wg analizy których nie można określić wyraźnego trendu zmian liczby chorych na AML lub białaczkę szpikową.

Dane kliniczne

Model przygotowany przez wnioskodawcę zakłada, że wszyscy pacjenci należący do populacji docelowej przechodzą indukcyjną – w zależności od scenariusza za pomocą DA60/DA90/DAC lub DA60/DA90/DAC/leku Vyxeos. Następnie, w zależności od wyniku oceny odpowiedzi na leczenie (zgodnie z opisem ścieżek terapeutycznych w warunkach polskich przedstawionej w AE wnioskodawcy), chory może otrzymać II indukcyjną. Dalsze leczenie zależy od wystąpienia remisji lub jej braku oraz grupy wiekowej oraz grupy ryzyka cytogenetyczno-molekularnego.

Jeżeli pacjent poddawany jest terapii konsolidacyjnej, rodzaj terapii zależy od leczenia indukcyjnego, tj. chorzy, którzy w indukcyjnej przyjęli lek Vyxeos, przechodzą konsolidację z wykorzystaniem również tego leku. Natomiast

pacjenci, u których w indukcji zastosowano standardową chemioterapię schematem DA lub DAC w konsolidacji przyjmują cytarabinę.

Jeżeli u pacjenta nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, można zastosować leczenie nieintensywne, terapię ratunkową lub najlepsze leczenie wspomagające (BSC). W modelu nie odniesiono się do możliwości wystąpienia nawrotu.

Odsetki chorych kwalifikujących się do poszczególnych etapów postępowania przyjęto na podstawie wyników badania Lancet 2018 oraz opinii ekspertów klinicznych. Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 37. Parametry kliniczne wykorzystane w modelu BIA

Parametr		Wartość	Źródło	
Odsetek pacjentów, którzy otrzymali indukcję II		DA/DAC: 33,8% Vyxeos: 31,4%	Lancet 2018	
Odsetek pacjentów, którzy otrzymali konsolidację		DA/DAC: 33,3% Vyxeos: 47,7%		
Ryzyko cytogenetyczno-molekularne				
18-60 lat	korzystne (niskie)		opinie ekspertów	
	pośrednie			
	niekorzystne (wysokie)			
≥ 60 r.ż.	korzystne (niskie)			
	pośrednie			
	niekorzystne (wysokie)			
Ścieżki terapeutyczne – leczenie poindukcyjne				
Grupa wiekowa	Ryzyko cytogenetyczno-molekularne	Rodzaj terapii	Wartość	Źródło
18-60 lat	korzystne (niskie)	Konsolidacja x3		opinie ekspertów
		Konsolidacja x2 + auto-HSCT		
	pośrednie	Konsolidacja x3		
		Konsolidacja x2 + auto-HSCT [#]		
		Konsolidacja x2 + allo-HSCT [*]		
	niekorzystne (wysokie)	Konsolidacja x3		
Konsolidacja x2 + allo-HSCT [*]				
≥ 60 r.ż.	korzystne (niskie)	Konsolidacja x2		
	pośrednie	Konsolidacja x2		
		Konsolidacja x2 + RIC allo-HSCT		
		RIC allo-HSCT		
	niekorzystne (wysokie)	Konsolidacja x3		
		BSC		
Leczenie pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie				
Grupa wiekowa	Rodzaj terapii	Wartość	Źródło	
18-60 lat	Leczenie ratunkowe	100%	opinie ekspertów/protokół badania PALG-AML1	
	CLAG-M			
	FLAG-IDA			
	IDAC			
	MEC			

Parametr	Wartość	Źródło
≥ 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	
niezależnie od wieku	allo-HSCT DA/DAC: 15,2% Vyxeos: 15,0%	Lancet 2018

CLAG-M – kladrybina + cytarabina + mitoksantron + G-CSF; FLAG-IDA – fludarabina + cytarabina + mitoksantron + G-CSF; IDAC – Cytarabina w pośrednich dawkach RIC allo-HSCT – przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych o zmniejszonej intensywności

*w przypadku chorych, którzy w ramach indukcji otrzymali chemioterapię schematem DA lub DAC model zakłada przeprowadzenie pojedynczej konsolidacji. Nie wyjaśniono przyczyn rozbieżności między postępowaniem w przypadku chorych leczonych ocenianą interwencją a standardową chemioterapią, niemniej należy uznać, że założenie to ma charakter konserwatywny, gdyż w przypadku chorych stosujących lek Vyxeos w indukcji, konsolidacja jest przeprowadzana również za pomocą tej technologii.

Ponieważ w modelu przyjęto, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zawierają się w kosztach hospitalizacji związanej z leczeniem AML, nie było potrzeby przyjmowania założeń odnośnie częstości występowania i rodzaju zdarzeń niepożądanych.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków stosowanych w indukcji i konsolidacji,
- koszty substancji stosowanych w leczeniu pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie,
- koszty hospitalizacji związanej z leczeniem AML i zdarzeń niepożądanych,
- koszty przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych.

Poniżej przedstawiono koszty indukcji, indukcji II i konsolidacji wykorzystane w modelu wraz ze wskazaniem uwzględnionych schematów dawkowania.

Tabela 38. Koszty indukcji i konsolidacji przyjęte w modelu wnioskodawcy

Etap leczenia	Schemat	Dawkowanie	Koszt [PLN]*
Indukcja	Vyxeos	daunorubicyna 44 mg/m ² i cytarabina 100 mg/m ² , dzień 1, 3 i 5	
	DA 60	cytarabina: 100 mg/m ² , dni 1-7, ciągła infuzja daunorubicyna 60 mg/m ² , dzień 1, 2 i 3	1 082,09
	DA 90	cytarabina: 100 mg/m ² , dni 1-7, ciągła infuzja daunorubicyna 90 mg/m ² , dzień 1, 2 i 3	1 566,96
	DAC < 60 r.ż.	cytarabina: 200 mg/m ² , dni 1-7, ciągła infuzja daunorubicyna 60 mg/m ² , dzień 1, 2 i 3 kladrybina 5 mg/m ² dni 1-5	2 271,08
	DAC ≥ 60 r.ż.	cytarabina: 100 mg/m ² , dni 1-7, ciągła infuzja daunorubicyna 60 mg/m ² , dzień 1, 2 i 3 kladrybina 5 mg/m ² dni 1-5	2 158,74
	Indukcja II	Vyxeos	daunorubicyna 44 mg/m ² i cytarabina 100 mg/m ² , dzień 1 i 3
DA 60		cytarabina: 100 mg/m ² , dni 1-7, ciągła infuzja daunorubicyna 60 mg/m ² , dzień 1, 2 i 3	1 082,09
DA 90 -> DA 45		cytarabina: 100 mg/m ² , dni 1-7, ciągła infuzja	839,65

Etap leczenia	Schemat	Dawkowanie	Koszt [PLN]*
		daunorubicyna 45 mg/m ² , dzień 1, 2 i 3	
	DAC < 60 r.ż.	cytarabina:200 mg/m ² , dni 1-7, ciągła infuzja daunorubicyna 60 mg/m ² , dzień 1, 2 i 3 kladrybina 5 mg/m ² dni 1-5	2 271,08
	DAC ≥ 60 r.ż.	cytarabina:100 mg/m ² , dni 1-7, ciągła infuzja daunorubicyna 60 mg/m ² , dzień 1, 2 i 3 kladrybina 5 mg/m ² dni 1-5	2 158,74
Konsolidacja	Vyxeos	daunorubicyna 29 mg/m ² i cytarabina 65 mg/m ² , dzień 1 i 3	
	ID-AraC (≥60 r.ż.)	1000 mg/m ² dzień 1 i 2 co 12 h	641,96
	HiDAC (18-60 r.ż.)	2000 mg/m ² dzień 1, 3 i 5 co 12 h	1 925,88

*w przypadku chemioterapii wskazano koszty na podstawie komunikatu DGL

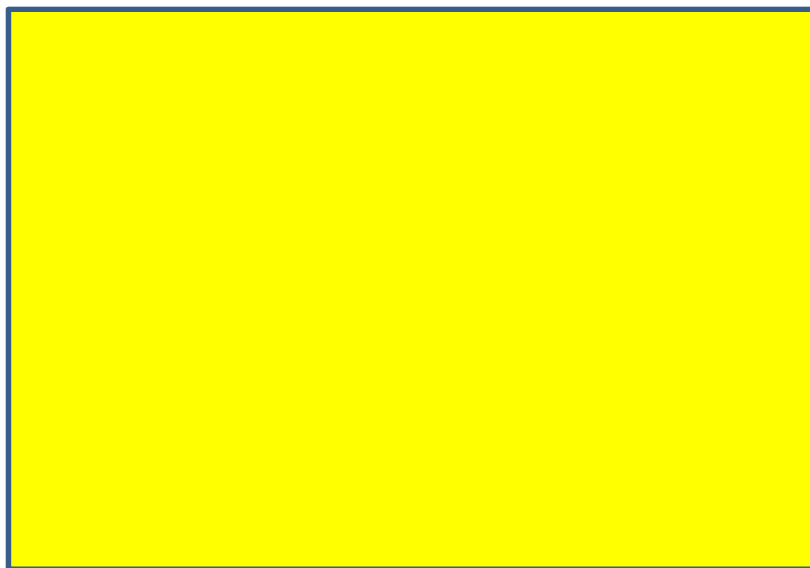
Koszty przyjęte w ramach powyższych kategorii w modelu BIA są analogiczne do kosztów wykorzystanych w AE przedstawionych w rozdziale 5.1.2.

Udziały w rynku

Udziały w rynku rozpatrywanych w analizie interwencji, tj. schematów DA 60, DA 90 i DAC oraz leku Vyxeos wyznaczono jako średnią z oszacowań ekspertów klinicznych.

W przypadku scenariusza nowego analizy tempo przejmowania rynku przez lek Vyxeos ustalono na podstawie prognoz firmy Jazz Pharmaceuticals, za docelowy udział w rynku przyjmując wartość wynikającą z odpowiedzi ekspertów. Założono liniowy wzrost udziałów w rynku produktu Vyxeos.

Jak wskazano w rozdziale 6.1.1, analiza wnioskodawcy zakłada dwa warianty scenariusza nowego – wariant I, w którym lek Vyxeos przejmuje udziały w rynku jedynie od schematów DA oraz wariant II, w którym objęcie refundacją ocenianej technologii powoduje również zmniejszenie udziału w rynku schematu DAC. Szczegóły przedstawiono na poniższych wykresach zaczerpniętych z BIA wnioskodawcy.



Rysunek 11. Udziały w rynku poszczególnych opcji terapeutycznych w scenariuszu istniejącym. Źródło: BIA wnioskodawcy



Rysunek 12. Udziały w rynku poszczególnych opcji terapeutycznych – scenariusz nowy wariant I. Źródło: BIA wnioskodawcy



Rysunek 13. Udziały w rynku poszczególnych opcji terapeutycznych – scenariusz nowy wariant II. Źródło: BIA wnioskodawcy

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku ^			
18-60 lat			
≥ 60 r.ż.			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min-max) – wariant I			
18-60 lat			

Populacja	I rok	II rok	III rok
≥ 60 r.ż.			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym – wariant II			
18-60 lat			
≥ 60 r.ż.			

*tj. dorośli chorzy z nowo rozpoznaną t-AML lub AML-MRC, u których można zastosować leczenie intensywne

Liczebność populacji stosującej Vyxeos w wariantcie I scenariusza istniejącego analizy, zakładającym przejęcie rynku przez ocenianą interwencję jedynie od schematów DA 60 i DA 90 wynosi [redacted] w I roku, [redacted] w II roku oraz [redacted] w III roku. W wariantcie II, wg którego lek Vyxeos przejmuje również udziały schematu DAC, liczba chorych stosujących wnioskowaną technologię wynosi [redacted] w I roku, [redacted] w II roku oraz [redacted] w III roku.

Jak wspomniano w rozdziale 6.1.1, wnioskodawca rozpatrywał dwa warianty scenariusza nowego:

- wariant I: oceniana interwencja przejmuje udziały w rynku jedynie schematów DA 60 i DA 90;
- wariant II (dodatkowy): oceniana interwencja przejmuje udziały w rynku zarówno schematów DA, jak i DAC.

A. Wariant I – przejęcie rynku wyłącznie od schematów DA 60 i DA 90

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie I – przejęcie rynku wyłącznie od schematów DA 60 i DA 90

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	0	0	0
Koszty pozostałe [PLN]*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy			
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe [PLN]*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne			
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe [PLN]*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*obliczone przez analityków Agencji na podstawie kalkulatora dostarczonego przez wnioskodawcę

W przypadku przyjęcia założenia o przejęciu rynku przez lek Vyxeos jedynie od schematów DA 60 i DA 90, wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na [redacted]

B. Wariant II – przejście rynku od schematów DA 60, DA 90 i DAC**Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie II – przejście rynku od schematów DA 60, DA 90 i DAC**

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	0	0	0
Koszty pozostałe [PLN]*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy			
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe [PLN]*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne			
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe [PLN]*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*obliczone przez analityków Agencji na podstawie kalkulatora dostarczonego przez wnioskodawcę

W przypadku przyjęcia założenia o przejściu rynku przez lek Vyxeos od schematów Da 60, DA 90 oraz DAC, wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na [redacted]

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Dane dotyczące liczebności populacji docelowej w wariantcie podstawowym oraz stopnia przejścia rynku przez lek Vyxeos zostały wyznaczone na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Przeprowadzono również alternatywne oszacowania z wykorzystaniem danych epidemiologicznych. W opinii analityków Agencji w rozpatrywanym przypadku wybór opinii eksperckich jako podstawowego źródła danych jest prawidłowy. Niemniej analitycy mają zastrzeżenia co do sposobu implementacji tych danych, co zostało szerzej opisane w rozdziale 6.2.2.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że przyjęcie 3-letniego horyzontu czasowego analizy jest związane z prognozowanym tempem przejścia rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Wykorzystano dane aktualne na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Nie wskazano podstaw założeń o tempie przejścia rynku przez lek Vyxeos.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Należy zwrócić uwagę, że jedynie wariant II analizy wnioskodawcy, w którym lek Vyxeos przejmuje również udziały w rynku schematu DAC [redacted]. Tego samego zdania jest również prof. Krawczyk-Kuliś, która przekazała swoją opinię Agencji. W pierwotnej wersji przedłożonych analiz wnioskodawca nie uwzględnił schematu DAC jako komparatora w AKL i AE, jednak w odpowiedzi na uwagi Agencji w zawarte w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych ww. analizy zostały uzupełnione o stosowne porównania.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Ze względu na charakterystykę populacji docelowej, tj. brak kodu ICD-10 ograniczającego się wyłącznie do chorych z t-AML i AML-MRC, nie było możliwe pozyskanie danych NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	We wniosku refundacyjnym zawarte są dane dotyczące wielkości dostaw dla dwóch lat obowiązywania decyzji refundacyjnej. Zadeklarowana wielkość dostaw wystarcza do pokrycia zapotrzebowania na lek Vyxeos w tym okresie wynikającego z rozpatrywanych wariantów w analizie wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Zgodnie z zapisami art. 14 ustawy o refundacji leki z katalogu chemioterapii są dostępne dla świadczeniobiorcy bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przedstawił argumenty przemawiające za zasadnością utworzenia odrębnej grupy limitowej dla ocenianej interwencji. Obecnie na liście refundacyjnej w katalogu chemioterapii znajduje się tylko jeden lek złożony (Akynzeo, netupitant + palonosetron), którego pojedyncze składniki nie są jednak refundowane. W przypadku rozpatrywanej interwencji, jedna z substancji składowych – cytarabina jest refundowana w ramach katalogu chemioterapii. Wydaje się jednak wątpliwe, by w tej kategorii dostępności możliwe było połączenie produktów prostych i złożonych w jednej grupie limitowej, jak ma to miejsce w przypadku leków dostępnych w aptece na receptę.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano: siedem alternatywnych wariantów związanych z liczebnością populacji docelowej, dwa warianty dotyczące odmiennych założeń przejścia rynku oraz jeden wariant, w którym testowano wpływ przyjęcia kosztów substancji czynnych na podstawie Obwieszczenia MZ. Analiza wrażliwości została przeprowadzona jedynie przy uwzględnieniu wariantu I scenariusza istniejącego.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Dane dotyczące liczebności populacji docelowej w wariantach podstawowym oraz stopnia przejścia rynku przez lek Vyxeos we wszystkich rozpatrywanych wariantach analizy (również analizy wrażliwości) zostały wyznaczone na podstawie opinii ekspertów klinicznych. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano również oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane epidemiologiczne. Maksymalny z 3 wariantów epidemiologicznych zakłada liczebność populacji docelowej o blisko 20% wyższą względem wariantu podstawowego. Należy jednak mieć na uwadze, że oszacowania na podstawie danych epidemiologicznych zostały przeprowadzone z jednoczesnym wykorzystaniem danych pochodzących z różnych źródeł, co obniża ich wiarygodność. Ponadto wg ankietowanej przez Agencję prof. Krawczyk-Kuliś liczebność populacji docelowej jest [redacted] względem założonej przez wnioskodawcę.

Wątpliwości analityków Agencji budzi sposób wyznaczenia wartości odsetka przejmowanych udziałów w rynku terapii alternatywnych przez lek Vyxeos. Odsetki te wyznaczono jako średnią z odpowiedzi ekspertów. [redacted]

Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej ww. korektę przedstawiono w rozdziale 6.2.4.

Ograniczeniem modelu wnioskodawcy jest również przyjęcie wybranych danych klinicznych na podstawie badania Lancet 2018, które zostało przeprowadzone w populacji chorych ≥ 60 r.ż. Tymczasem populacja w wieku 18-60 lat stanowi [redacted]. Ze względu na brak odpowiednich danych trudno określić wpływ założeń przyjętych przez wnioskodawcę na wyniki analizy.

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano siedem alternatywnych wariantów związanych z liczebnością populacji docelowej, dwa warianty dotyczące odmiennych założeń przejęcia rynku oraz jeden wariant, w którym testowano wpływ przyjęcia kosztów substancji czynnych na podstawie Obwieszczenia MZ. Analiza wrażliwości została przeprowadzona jedynie przy uwzględnieniu wariantu I scenariusza istniejącego, tj. przewidywanego przejęcie udziałów w rynku przez lek Vyxeos jedynie od schematów DA 60 i DA 90.

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości

Wariant	Koszty inkrementalne – perspektywa płatnika		
	I rok	II rok	I rok
Podstawowy – wariant I	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Oszacowanie populacji na podstawie danych epidemiologicznych: scenariusz alternatywny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Oszacowanie populacji na podstawie danych epidemiologicznych: scenariusz minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Oszacowanie populacji na podstawie danych epidemiologicznych: scenariusz maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalna wielkość populacji docelowej na podstawie wyników badania ankietowego	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalna wielkość populacji docelowej na podstawie wyników badania ankietowego	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalny odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalny odsetek określający przejęcie udziałów w rynku przez produkt Vyxeos	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny odsetek określający przejęcie udziałów w rynku przez produkt Vyxeos	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty substancji czynnych zgodnie z Obwieszczeniem MZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych dokonano korekty oszacowań wnioskodawcy w zakresie wyznaczenia średniej wartości odsetka przejmowanych udziałów w rynku terapii alternatywnych przez lek Vyxeos wg wskazań ekspertów klinicznych. Wątpliwości analityków Agencji dotyczące poprawności oszacowań wnioskodawcy opisano w rozdziale 6.2.2.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie I i II przy uwzględnieniu stopnia przejęcia rynku przez lek Vyxeos na poziomie

A. Wariant I – przejęcie rynku wyłącznie od schematów DA 60 i DA 90

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie I – przejęcie rynku wyłącznie od schematów DA 60 i DA 90: obliczenia analityków Agencji

Wariant	Perspektywa płatnika – koszty inkrementalne		
	I rok	II rok	III rok
Podstawowy wnioskodawcy			
Analityków Agencji			

Wyniki obliczeń analityków Agencji dla wariantu I analizy wpływu na budżet wskazują

Zmiana sposobu wyznaczenia średnich wartości dla prognozowanego przejęcia rynku powoduje kosztów inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego o względem analizy podstawowej wnioskodawcy.

B. Wariant II – przejęcie rynku od schematów DA 60, DA 90 i DAC

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie II – przejęcie rynku od schematów DA 60, DA 90 i DAC: obliczenia analityków Agencji

Wariant	Perspektywa płatnika – koszty inkrementalne		
	I rok	II rok	III rok
Podstawowy wnioskodawcy			
Analityków Agencji			

Wyniki obliczeń analityków Agencji dla wariantu II analizy wpływu na budżet wskazują

Zmiana sposobu wyznaczenia średnich wartości dla prognozowanego przejęcia rynku powoduje kosztów inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego o względem analizy podstawowej wnioskodawcy.

6.3. Komentarz Agencji

W ocenie wnioskodawcy wariantem podstawowym analizy wpływu na budżet jest wariant zakładający przejęcie przez lek Vyxeos rynku jedynie od schematów DA 60 i DA 90. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej

bardziej prawdopodobny wydaje się wariant określany jako dodatkowy, tj. w którym lek Vyxeos przejmuje również udziały schematu DAC. Wg obliczeń wnioskodawcy taki scenariusz spowoduje

Ze względu na wątpliwości odnośnie sposobu wyznaczenia wartości odsetka przejmowanych udziałów w rynku terapii alternatywnych przez lek Vyxeos, analitycy Agencji dokonali obliczeń własnych ze stosowną korektą. Ich

wyniki wskazują, że

względem oszacowań wnioskodawcy.

Ograniczeniem modelu wnioskodawcy jest przyjęcie wybranych danych klinicznych na podstawie badania Lancet 2018, które zostało przeprowadzone w populacji chorych ≥ 60 r.ż. Tymczasem populacja w wieku 18-60 lat stanowi [redacted]. Ze względu na brak odpowiednich danych trudno określić wpływ założeń przyjętych przez wnioskodawcę na wyniki analizy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie pozwala na wygenerowanie oszczędności pokrywających dodatkowe wydatki płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Vyxeos

Jednak zdaniem analityków Agencji metodyka przedłożonej analizy opiera się na niewłaściwych założeniach, wg których wprowadzenie pierwszego refundowanego odpowiednika spowoduje obniżenie o 25% rzeczywistych wydatków ponoszonych przez NFZ na refundację leku Revlimid. Należy zauważyć, że zapisy art. 13 ust. 6 ustawy o refundacji, na które powołał się wnioskodawca warunkują obniżenie o 75% urzędowej ceny zbytu pierwszego odpowiednika względem jedynie urzędowej ceny zbytu obecnie refundowanego leku. Analizując wykorzystane dane DGL należy zauważyć, że biorąc pod uwagę liczbę sfinansowanych opakowań (dla okresu czerwiec 2018 r. – grudzień 2019 r.) rzeczywiste koszty NFZ przeznaczone na refundację poszczególnych produktów leczniczych Revlimid są niższe niż wynikające z cen tych prezentacji widniejących na Obwieszczeniu MZ (różnica ok. 11%), zapewne ze względu na obowiązujące umowy podziału ryzyka. Z tego względu oszczędności wynikające z zaproponowanego przez wnioskodawcę rozwiązania zostały w przedłożonej analizie przeszacowane.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania liposomalnej daunorubicyny i cytarabiny (Vyxeos) w leczeniu nowo rozpoznanej t-AML i AML-MRC u dorosłych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.06.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „daunorubicin”, „cytarabine” oraz „Vyxeos”. Uwzględniano wyłącznie rekomendacje odnoszące się do skojarzenia daunorubicyny z cytarabiną w formułacji liposomalnej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną (warunkową). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na istotne wydłużenie przeżycia pacjentów względem standardowej chemioterapii. Rekomendacja negatywna podkreśla konieczność poprawy efektywności kosztowej względem dostępnych opcji terapeutycznych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dla liposomalnej daunorubicyny i cytarabiny (Vyxeos)

Organizacja, rok (kraj/region)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2020 (Irlandia)	Leczenie dorosłych z nowo rozpoznaną AML zależną od terapii (t-AML) lub AML z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC)	Wydano warunkową rekomendację , w której nie zaleca się refundacji produktu Vyxeos, o ile nie zostanie poprawiona jego efektywność kosztowa względem dostępnych opcji terapeutycznych. <u>Uzasadnienie:</u> Zdaniem komitetu oceniającego, wnioskowanie w całej populacji docelowej na podstawie badania <i>Study 301</i> jest ograniczone. Wiek pacjentów zakwalifikowanych do badania wynosił od 60 do 75 lat, a schematy dawkowania leków różniły się od przyjętej praktyki. Ponadto, zgodnie z opiniami klinicystów, wyniki uzyskane w grupie kontrolnej badania były gorsze od wyników uzyskiwanych w rutynowej terapii, co może utrudniać przełożenie korzyści uzyskanej w badaniu na warunki rzeczywiste. Dodatkowo w analizie ekonomicznej zidentyfikowano szereg założeń niekonserwatywnych, faworyzujących przewagę wnioskowanej technologii, a analiza wpływu na budżet z dużym prawdopodobieństwem została niedoszacowana.
G-BA 2019 (Niemcy)		Wydano pozytywną decyzję refundacyjną dla formułacji liposomalnej daunorubicyny i cytarabiny w leczeniu dorosłych pacjentów z t-AML i AML-MRC. <u>Uzasadnienie:</u> Przedstawione dowody wykazały, że stosowanie produktu Vyxeos wnosi dodatkową korzyść terapeutyczną, wiążąc się ze znaczącym przedłużeniem życia chorych.
HAS 2019* (Francja)		Wydano pozytywną ocenę refundacyjną dla produktu Vyxeos w ograniczonym zakresie: dla pacjentów z t-AML lub AML-MRC w wieku 60-75 lat. <u>Uzasadnienie:</u> W wyniku weryfikacji przedłożonych dowodów naukowych i analiz, uznano iż produkt Vyxeos wnosi dodatkową wartość terapeutyczną w leczeniu AML w porównaniu ze standardową chemioterapią. Dowody są jednak ograniczone do populacji w wieku 60-75 lat, dlatego Vyxeos może być stosowany jako lek pierwszego rzutu wyłącznie u pacjentów w tej grupie wiekowej spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do leczenia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2019 (Szkocja)		<p>Wydano pozytywną decyzję refundacyjną dla formułacji liposomowej daunorubicyny i cytarabiny w leczeniu dorosłych pacjentów z t-AML i AML-MRC.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zdaniem SMC, oceniana technologia poprawia znacząco długość przeżycia oraz stanowi potencjalną terapię pomostową przed leczeniem ostatecznym. Pomimo wątpliwości natury ekonomicznej, SMC było skłonne zaakceptować większą niepewność z uwagi na ultra-rzadki charakter choroby.</p>
NICE 2018 (Wielka Brytania)		<p>Wydano pozytywną decyzję refundacyjną dla terapii skojarzonej liposomową daunorubicyną i cytarabiną we wnioskowanym wskazaniu, pod warunkiem zapewnienia przez producenta ceny leków uzgodnionej w ramach PAS (ang. <i>patient access scheme</i>).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Przedstawione dowody naukowe wskazują, że stosowanie ocenianej technologii w miejsce standardowej chemioterapii wiąże się z wydłużeniem przeżycia pacjentów. Przy uwzględnieniu najbardziej prawdopodobnych założeń oraz obniżki ceny, uznano technologię za efektywną kosztowo w ramach określonych dla leczenia paliatywnego. Według ekspertów do 25% docelowej populacji objętej leczeniem produktem Vyxeos może być poniżej 60 r.ż., a więc należeć do grupy, w której produkt leczniczy nie był przebadany.</p>

* Zaprezentowano opinię HAS Commission de la Transparence

Skróty: AML – ostra białaczka szpikowa; t-AML – ostra białaczka szpikowa zależna od terapii; AML-MRC – ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS – la Haute Autorité de Santé; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicines Consortium

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 24 lutego 2020 r., znak PLR.4600.1783.2019.AP, (data wpływu do AOTMiT 24 lutego 2020 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Vyxeos liposomowy 44 mg/100 mg (daunorubicyna/cytarabina) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji., kod EAN 00368727109827;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13 marca 2020 r., znak OT.4332.1.2020.JW.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

W dniu 02.04.2020 r. zostały przekazane Agencji uzupełnienia wnioskodawcy.

Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa (AML, acute myeloid leukemia) jest chorobą, w której dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii.

Ostra białaczka szpikowa zależna od terapii rozwija się jako następstwo wcześniejszego leczenia (głównie przeciwnowotworowego). Kluczowe znaczenie w patogenezie t-AML mają chemioterapeutyki, ale również procedura autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych i radioterapia.

Termin ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC) obejmuje przypadki ostrej białaczki szpikowej, w których dodatkowo występuje jedna z poniższych cech klinicznych: udokumentowana historia MDS lub MDS/MPN, kariotyp wykazujący określone nieprawidłowości współdzielone z MDS, związane z gorszym rokowaniem, z wyjątkiem del(9q), dysplazja wieloliniowa, pod warunkiem braku amputacji NPM1 lub białeczkowej mutacji CEBPA.

Alternatywne technologie medyczne

Za technologie alternatywne przyjęto schematy chemioterapeutyczne zalecane w najnowszych wytycznych i jednocześnie stanowiące aktualną praktykę kliniczną według ankietowanych ekspertów: schemat DA 3+7 (daunorubicyna + cytarabina) i schemat DAC (daunorubicyna + cytarabina + kładrybina).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Z uwagi na brak bezpośrednich badań porównujących Vyxeos vs DAC oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, przedstawiono jedynie porównanie Vyxeos vs DA na podstawie badania randomizowanego III fazy *Study 301*. Wyniki na podstawie badań dla schematu DAC przedstawiono osobno.

Mediana OS dla Vyxeos jest dłuższa niż dla DA (9,56 mies. vs 5,95 mies.), a ryzyko zgonu w grupie Vyxeos było istotnie statystycznie o 31% niższe. Całkowitą remisję choroby osiągnęło 37,3% (Vyxeos) oraz 25,6% badanych (DA), a szansa na osiągnięcie remisji w grupie Vyxeos była istotnie statystycznie o 69% wyższa. Wyniki te mają potwierdzenie w odnalezionym badaniu skuteczności praktycznej Roboz 2020, według którego odsetek pacjentów osiagających całkowitą remisję po stosowaniu Vyxeos jest jednak nieco niższy i wynosi 29%.

Głównymi ograniczeniami analizy klinicznej są: brak dowodów naukowych dla porównania Vyxeos vs DAC oraz dostępność wyników badań eksperymentalnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii w populacji docelowej wyłączenie dla pacjentów powyżej 60 r.ż., która stanowi jedynie szacowanej populacji docelowej.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa wykazała IS niższe ryzyko zgonu o 18% u stosujących Vyxeos w porównaniu do stosujących schemat DA, a odsetki zgonów ogółem wynosiły w badaniu *Study 301* odpowiednio 69% i 85%. Na podstawie badania *Study 301* nie wykazano IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs). Najczęściej występującymi AEs ≥ 3 stopnia były te związane z infekcją (Vyxeos vs DA: 84% vs 86%) oraz gorączka neutropeniczna (68% vs 71%). Włączona do oceny bezpieczeństwa metaanaliza Cortes 2018 potwierdza wnioski płynące z badania *Study 301*, ponieważ odsetki zdarzeń w zakresie większości punktów końcowych są porównywalne dla obu ramion.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza użyteczności kosztów przeprowadzona przez wnioskodawcę w 30-letnim horyzoncie czasowym wykazała, że stosowanie leku Vyxeos niż leczenie schematami DA i DAC. ICUR dla porównania Vyxeos vs DA wyniósł . To wartości aktualnego progu opłacalności (147 024 PLN) technologii medycznych w Polsce, co powoduje,

Analiza progowa wykazała, że aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności, z perspektywy NFZ cenę zbytu netto leku Vyxeos dla porównania ze schematem DA, należałoby ustalić na poziomie

Dodatkowo w modelu dane o skuteczności schematu DA przyjęto na podstawie badania NCT01696084 (*Study 301*), gdzie stosowano jedynie schemat DA-60 (nie podawano schematu DA-90).

Ze względu na brak odpowiednich dowodów klinicznych zastrzeżenia analityków Agencji budzi również przyjęcie w ramach scenariusza podstawowego analizy wyższej skuteczności leczenia pacjentów z remisją po leczeniu indukcyjnym w populacji < 60 r.ż. w porównaniu do populacji ≥ 60 r.ż. Wynik wariantu zakładającego brak różnic w skuteczności leczenia obu tych subpopulacji wiązał się ze . Analitycy Agencji wskazali również na założenie jednego zestawu użyteczności niezależnie od wieku pacjentów, jako budzącego wątpliwości. Przygotowany przez wnioskodawcę, alternatywny scenariusz analizy z użytecznościami zależnymi od wieku

Ponadto, w ramach struktury modelu, przeprowadzono modelowania uwzględniające aż 180 kohort zawierających niewielką liczbę pacjentów. Wyniki oszacowania parametrów tych podgrup mogą być niestabilne, i zwiększać niepewność wyników całego modelu, co zauważono również w rekomendacji północnoirlandzkiej agencji NCPE.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ocenie wnioskodawcy wariantem podstawowym analizy wpływu na budżet jest wariant zakładający przejęcie przez lek Vyxeos rynku jedynie od schematów DA 60 i DA 90. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej

bardziej prawdopodobny wydaje się wariant określany jako dodatkowy, tj. w którym lek Vyxeos przejmuje również udziały schematu DAC. Wg obliczeń wnioskodawcy taki scenariusz spowoduje

Ze względu na wątpliwości odnośnie sposobu wyznaczenia wartości odsetka przejmowanych udziałów w rynku terapii alternatywnych przez lek Vyxeos, analitycy Agencji dokonali obliczeń własnych ze stosowną korektą. Ich wyniki wskazują, że

względem oszacowań wnioskodawcy.

Ograniczeniem modelu wnioskodawcy jest przyjęcie wybranych danych klinicznych na podstawie badania Lancet 2018 (Study 301), które zostało przeprowadzone w populacji chorych ≥ 60 r.ż. Tymczasem populacja w wieku 18-60 lat stanowi . Ze względu na brak odpowiednich danych trudno określić wpływ założeń przyjętych przez wnioskodawcę na wyniki analizy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (G-BA 2019, HAS 2019, SMC 2019, NICE 2018) i 1 warunkową rekomendację negatywną (NCPE 2020). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na istotne wydłużenie przeżycia pacjentów względem standardowej chemioterapii. Rekomendacja negatywna podkreśla konieczność poprawy efektywności kosztowej względem dostępnych opcji terapeutycznych.

Uwagi dodatkowe

Prof. Krawczyk-Kuliś, która udzieliła odpowiedzi na prośbę Agencji o opinię w rozpatrywanym problemie decyzyjnym wskazała m.in. następujące problemy związane z aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi w ocenianym wskazaniu:


- *Podczas intensywnej chemioterapii indukcyjnej konieczne jest prowadzenie wlewu AraC przez 5-7 dni i istnieje potrzeba założenia centralnej linii infuzyjnej prawie u wszystkich pacjentów. Utrzymywanie wkłucia centralnego wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia zakażeń „odcewnikowych” stanowiących poważne zagrożenia dla chorych.*
- *Systematyczne braki dostępności daunorubicyny i konieczność sprowadzania tego leku na import docelowy.*

Należy zauważyć, że zgodnie z ChPL Vyxeos oceniana interwencja jest stosowana w indukcji w dniach 1, 3 i 5, nie zaś w postaci ciągłego wlewu.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w ramach analizy klinicznej nie uwzględniono jako komparatora schematu leczenia DAC (daunorubicyna + cytarabina + kładrybina), mimo iż została on uznany w analizie problemu decyzyjnego za technologię alternatywną, a ankietowani eksperci kliniczni wskazali ten schemat jako aktualną praktykę kliniczną.</p>	TAK	W ramach uzupełnienia wnioskodawca przedłożył wyniki dodatkowego przeglądu systematycznego mającego na celu porównanie ocenianej technologii z komparatorem (DAC). Nie odnaleziono dowodów naukowych porównujących bezpośrednio obie technologie, a – jak wykazano w załączonym uzupełnieniu do AKL – przeprowadzenie porównania pośredniego nie było możliwe. W związku z powyższym wnioskodawca ograniczył się do przedstawienia wyników odnalezionych badań z podkreśleniem wyników z tego ograniczeń.
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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 + kładrybina). Z tego względu nie spełniono również pozostałych zapisów § 5 Rozporządzenia dotyczących porównania z ww. komparatorem.</p>	TAK/?	
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p>	TAK	Przekazana wersja arkusza kalkulacyjnego umożliwia modyfikowanie wartości wejściowych.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>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, oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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. 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).</p> <p>Proszę również o uzasadnienie wyodrębnienia w modelu 180 podgrup zależnych od charakterystyki pacjentów.</p>	TAK	<p>AE została uzupełniona o wskazane korekty związane z parametrem OR i z wykorzystanymi w modelu użytecznościami.</p> <p>Uzasadniono wyodrębnienie w modelu 180 podgrup zależnych od charakterystyki.</p>
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p> <p>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.</p> <p>Ponadto analiza wrażliwości nie pozwala na ocenę wpływu na uzyskiwane wyniki wyodrębnienia w modelu 180 podgrup zależnych od charakterystyki pacjentów.</p>	TAK	<p>AE została uzupełniona o wariant uwzględniający jedynie populację ≥ 60 r.ż. oraz o wariant umożliwiający ocenę wpływu na uzyskiwane wyniki wyodrębnienia w modelu 180 podgrup zależnych od charakterystyki pacjentów. Nie testowano wpływu wydłużenia horyzontu czasowego analizy.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- Wnioskodawca nie załączył informacji o konflikcie interesów ekspertów biorących udział w przygotowywaniu raportu.

Analiza kliniczna:

- Populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada w pełni populacji docelowej z wniosku. Jak wykazano w AWA, [redacted] docelowej populacji mogła zostać nieuwzględniona we włączonych do AKL badaniach.

Analiza ekonomiczna:

- Dostarczony model analizy ekonomicznej nie pozwala na przeprowadzenie modyfikacji oszacowań;
- Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Boddu 2017	Boddu P. C. et. Al.. Characteristics and Outcomes of Older Patients With Secondary Acute Myeloid Leukemia According to Treatment Approach, <i>Cancer</i> . 2017 Aug 15;123(16):3050-3060. doi: 10.1002/cncr.30704. Epub 2017 Apr 7.
Banerjee 2017	Banerjee K. et. Al.. CPX-351 Exposure-Response Based on Cumulative Dose of Cytarabine and Daunorubicin in Patients with Newly Diagnosed, Treatment-Related Acute Myeloid Leukemia (AML) or AML with Myelodysplasia-Related Changes., <i>Blood</i> (2017) 130 (Supplement 1): 1360., https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.1360.1360
Chiche 2019	Chiche E. et. al. CPX-351 Induces Deep Response and Suppress the Impact of Poor Prognosis Mutations (TP53, ASXL1, RUNX1 and EVI1) Defined By ELN-2017 in t-AML and MRC AML: A Report from a Multicentric French Cohort, <i>Blood</i> (2019) 134 (Supplement_1): 1355. https://doi.org/10.1182/blood-2019-125623
Chung 2018	Chung K. C. et. Al.. CPX-351 for the Treatment of Newly Diagnosed, Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia (TAML) or AML with Myelodysplasia-Related Changes (AML-MRC): An Analysis of Clinical Benefit., ABSTRACT ONLY VOLUME 21, SUPPLEMENT 1, S15, MAY 01, 2018, DOI: https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.04.087
Cortes 2015	Cortes J. E. et. Al.. Phase II, Multicenter, Randomized Trial of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) Liposome Injection Versus Intensive Salvage Therapy in Adults With First Relapse AML. <i>Cancer</i> . 2015 Jan 15;121(2):234-42. doi: 10.1002/cncr.28974. Epub 2014 Sep 15.
Faderl 2018	Faderl S. et. Al.. Phase 3 Exploratory Analysis of Outcomes in Older Adults With Newly Diagnosed, High-risk/Secondary AML Who Achieved Remission With CPX-351 Versus 7+3 Induction., <i>Blood</i> (2019) 134 (Supplement_1): 3856., https://doi.org/10.1182/blood-2019-124553
Guolo 2019	Guolo F. Preliminary Results from CPX-351 Italian Compassionate Use Program Show High Response Rate and Good Tolerability in Poor Prognosis AML Patients ., <i>Blood</i> (2019) 134 (Supplement_1): 1363. https://doi.org/10.1182/blood-2019-131329
Holowiecki 2004	Holowiecki J. et. Al.. Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study., <i>Leukemia</i> (2004) 18, 989–997, doi:10.1038/sj.leu.2403336
Holowiecki 2012	Holowiecki J. et. Al.. Cladribine, But Not Fludarabine, Added to Daunorubicin and Cytarabine During Induction Prolongs Survival of Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Multicenter, Randomized Phase III Study., <i>J Clin Oncol</i> . 2012 Jul 10;30(20):2441-8. doi: 10.1200/JCO.2011.37.1286
Kolitz 2017a	Kolitz J. E. et. al. EFFICACY BY OUTPATIENT VS INPATIENT ADMINISTRATION OF CONSOLIDATION: SUBGROUP ANALYSIS OF A PHASE 3 STUDY OF CPX- 351 VERSUS 7+3 IN OLDER ADULTS WITH NEWLY DIAGNOSED, HIGH-RISK ACUTE MYELOID LEUKEMIA., abstract, EHA Learning Center. Kolitz J. May 18, 2017; 180698
Kolitz 2017a2	Kolitz J. E. et. al. Efficacy by consolidation administration site: Subgroup analysis of a phase III study of CPX-351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed, high-risk acute myeloid leukemia (AML)., DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7036 <i>Journal of Clinical Oncology</i> 35, no. 15_suppl (May 20, 2017) 7036-7036.
Lancet 2014, Suplement	Lancet J. E. et. Al.. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML., <i>Blood</i> . 2014 May 22;123(21):3239-46. doi: 10.1182/blood-2013-12-540971.
Lancet 2015a	Lancet J. E. et. Al.. Renal impairment impact on CPX-351 pharmacokinetics and safety., DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e13533 <i>Journal of Clinical Oncology</i> 33, no. 15_suppl - published online before print.
Lancet 2016a	Lancet J. E. et. Al.. Survival Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Older High-Risk Acute Myeloid Leukemia Patients Initially Treated with CPX-351 Liposome Injection Versus Standard Cytarabine and Daunorubicin: Subgroup Analysis of a Large Phase III Trial, <i>Blood</i> (2016) 128 (22): 906., https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.906.906
Lancet 2016a2	Lancet J. E. et. Al.. Final results of a phase III randomized trial of CPX- 351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML.
Lancet 2017a	Lancet J. E. et. Al.. Efficacy and Safety of CPX-351 Versus 7+3 in Older Adults with Secondary Acute Myeloid Leukemia: Combined Subgroup Analysis of Phase 2 and Phase 3 Studies., <i>Blood</i> (2019) 134 (Supplement_1): 1316., https://doi.org/10.1182/blood-2019-124552
Lancet 2017a (2)	Lancet J. E. et. Al.. Overall survival (OS) with CPX-351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed, therapy-related acute myeloid leukemia (tAML): Subgroup analysis of a phase III study., DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7035 <i>Journal of Clinical Oncology</i> 35, no. 15_suppl (May 20, 2017) 7035-7035.

Lancet 2018	Lancet J. E. et. Al.. 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., 2018 Sep 10;36(26):2684-2692. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6112.
Larson 2017a	Larson M. L. et. Al.. Study Design of an Expanded Access Protocol of CPX-351 (Cytarabine:Daunorubicin) Liposome Injection in Patients 60-75 Years of Age with Secondary Acute Myeloid Leukemia., ABSTRACT ONLY VOLUME 23, ISSUE 3, SUPPLEMENT , S249-S250, MARCH 01, 2017, DOI:https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.12.416
Lin 2017a	Lin T. L. et. al Subanalysis of Patients with Secondary Acute Myeloid Leukemia (sAML) with Refractory Anemia with Excess of Blasts in Transformation (RAEB-t) Enrolled in a Phase 3 Study of CPX-351 Versus Conventional 7+3 Cytarabine and Daunorubicin., Blood (2017) 130 (Supplement 1): 1698. https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.1698.1698
Lin 2019a	Lin T. L. et. Al.. Impact Of Treatment and Transplantation on Survival In A Phase 3 Study Of CPX-351 Vs 7+3 In Older Adults With Newly Diagnosed, High-Risk/Secondary AML, Biology of Blood and Marrow Transplantation Volume 25, Issue 3, Supplement, March 2019, Pages S125-S126
Medeiros 2017a	Medeiros B. C. et. Al.. Overall survival (OS) and stem cell transplant (SCT) in patients with FLT3 mutations treated with CPX- 351 versus 7+3: Subgroup analysis of a phase III study of older adults with newly diagnosed, highrisk acute myeloid leukemia (AML).
Medeiros 2017a (2)	Medeiros B. C. et. Al.. Rates of Adverse Events per Patient-Year in a Randomized, Phase 3 Study of CPX-351 Versus 7+3 in Older Adults with Newly Diagnosed, Treatment-Related Acute Myeloid Leukemia (AML) or AML with Myelodysplasia-Related Changes., Blood (2017) 130 (Supplement 1): 1366. https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.1366.1366
Pluta 2017	Pluta A. et. At. Addition of cladr bine to the standard induction treatment improves outcomes in a subset of elderly acute myeloid leukemia patients. Results of a randomized Polish Adult Leukemia Group (PALG) phase II trial., Am J Hematol. 2017 Apr;92(4):359-366. doi: 10.1002/ajh.24654. Epub 2017 Feb 13.
Roboz 2020	Roboz G. J. et. Al.. Final safety and efficacy results from the CPX-351 early access program for older patients with highrisk or secondary acute myeloid leukemia., Leukemia & Lymphoma, DOI: 10.1080/10428194.2020.1725503
Ryan 2018a	Ryan D. H. et. Al.. CPX-351 Vs 7+3 In Older Adults With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia With Myelodysplasia-Related Changes (AML-MRC) Enrolled In A Phase 3 Study., Blood (2019) 134 (Supplement_1): 3842. https://doi.org/10.1182/blood-2019-124516
Uy 2017	Uy G. L. et. Al.. Multivariate Efficacy Analysis of a Randomized, Phase 3 Study of CPX-351 Versus 7+3 in Older Adults with Treatment-Related Acute Myeloid Leukemia (AML) or AML with Myelodysplasia-Related Changes., Blood (2017) 130 (Supplement 1): 2647., https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.2647.2647
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ELN 2017	Dohner H. et. Al., Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel., Blood (2017) 129 (4): 424–447. https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196
ESMO 2020	Heuser M. et. Al.. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2020); 31(0): 0-0.
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2020 - December 23, 2019
PTOK 2020	Wierzbowska A. Ostra białaczka szpikowa
Pozostałe publikacje	
Budziszewska 2017	Budziszewska B. K. et. Al.. 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”, 2017, tom 8, nr 2, 89–104 DOI: 10.5603/Hem.2017.0013
ChPL Vyxeos	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyxeos
GBA 2019	GBA., zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)., BAnz AT 22.05.2019 B3, Vom 22. März 2019
HAS 2019	Commission de la Transparence, L’avis de la Commission de la Transparence adopte le 9 janvier 2019 a fait l’objet d’une audition le 27 février 2019. Daunorubicine/cytarabine
Kansai 2017	Kansal A., Du M., Herrera-Restrepo O., et al. Cost-Effectiveness of CPX-351 Versus 7+3 Regimen in the Treatment of Treatment-Related Acute, Blood 2017 130:4674
Kansai 2018	Kansal A., Reifsnider O., Todorova L., Coughlan A., Villa K.F., Impact of post-hematopoietic cell transplant (HCT) survival on cost-effectiveness of CPX-351 versus 7+3 in the treatment of therapy-related AML or AML-MRC in the United States, Blood (2018) 132 Suppl. 1. Date of Publication: 1 Nov 2018

Kansai 2018	Kansal A., Reifsnider O., Khankhel Z., Todorova L., Dorman E., Coughlan A., Hoog M., Villa K., COST-EFFECTIVENESS OF CPX-351 VERSUS 3+7 AMONG PATIENTS <60 YEARS OF AGE IN THE TREATMENT OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML) IN THE UNITED KINGDOM (UK), Value in Health 21 (2018) 21 Supplement 3 (S41).
Kansal 2018	Kansal A. et. Al.. Impact of Post-Hematopoietic Cell Transplant (HCT) Survival on Cost-Effectiveness of CPX-351 Versus 7+3 in the Treatment of Therapy-Related AML or AML-MRC in the United States., Blood 2018 132:5837; doi: https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112252
Matza 2019	Matza L. S., et al. Health State Utilities Associated with Treatment Options for Acute Myeloid Leukemia (AML), Journal of Medical Economics, 2019
NCPE 2020	Cost-effectiveness of Vyxeos Liposomal (liposomal daunorubicin and cytarabine) for the treatment of adults with newly diagnosed treatment related acute myeloid leukaemia or acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes. April 2020
NICE 2018	Liposomal cytarabine–daunorubicin for untreated acute myeloid leukaemia, Technology appraisal guidance, Published: 19 December 2018 www.nice.org.uk/guidance/ta552
Seferyńska 2014	Seferyńska I. et. Al.. 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 2014, tom 5, nr 2, 162–172
Wallington 2013	Wallington M. Variations in Body Surface Area o f Patients Receiving Chemotherapy Treatment in England, Chemotherapy Intelligence Unit, Oxford. National Cancer Intelligence Network 2013

15. Załączniki

- Załącznik 1. Vyxeos (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej - analiza problemu decyzyjnego, ██████████, Kraków, październik 2019;
- Załącznik 2. Vyxeos (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej - analiza kliniczna, ██████████, ██████████, Kraków, październik 2019;
- Załącznik 3. Vyxeos (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej - analiza ekonomiczna, ██████████, ██████████, Kraków, październik 2019;
- Załącznik 4. Vyxeos (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej - analiza wpływu na system ochrony zdrowia, ██████████, ██████████, Kraków, październik 2019;
- Załącznik 5. Vyxeos (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej - analiza racjonalizacyjna, ██████████, ██████████, Kraków, październik 2019;
- Załącznik 6. Uzupelnienie analiz względem wymagań minimalnych, Instytut Arcana;
- Załącznik 7. Vyxeos (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej – analiza ekonomiczna, ██████████, ██████████, Instytut Arcana, Kraków, październik 2019 – wersja po uzupełnieniu;
- Załącznik 8. Vyxeos (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej - analiza efektywności klinicznej- uzupełnienie, ██████████, ██████████, Kraków, marzec 2020 r.