



Rekomendacja nr 38/2020

z dnia 12 sierpnia 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Vyxeos liposomal (daunorubicyna/cytarabina) we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vyxeos liposomal (daunorubicyna/cytarabina) we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: chemioterapia, w nowej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, zblizającego koszt ocenianej technologii lekowej do kosztu terapii alternatywnych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, to jest 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*), u osób dorosłych, w ramach chemioterapii, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, zblizającego koszt do kosztu terapii alternatywnych.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vyxeos liposomal w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową zależną od terapii (t-AML) i ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC). Jak wynika z analizy skuteczności, mediana OS dla Vyxeos liposomal jest dłuższa niż dla DA (schemat daunorubicyna + cytarabina) (9,56 vs 5,95 miesiąca), a ryzyko zgonu w grupie Vyxeos było o 31% niższe. Całkowitą remisję choroby osiągnęło 37,3% (Vyxeos liposomal) oraz 25,6% badanych (DA), a szansa na osiągnięcie remisji w grupie leczonej Vyxeos była istotnie statystycznie o 69% wyższa. Wyniki te mają potwierdzenie w odnalezionym badaniu skuteczności praktycznej Roboz 2020, według którego odsetek pacjentów osiągających całkowitą remisję po stosowaniu Vyxeos liposomal wynosi 29%.

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu o 18% u stosujących Vyxeos liposomal w porównaniu do stosujących schemat DA, a odsetki zgonów ogółem wyniosły w badaniu *Study 301* odpowiednio 69% i 85%. Na podstawie badania *Study*



301 nie wykazano różnic istotnych statystycznie w częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występującymi zdarzeniem niepożądanym stopnia ≥ 3 były te związane z infekcją (Vyxeos liposomal 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.

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

Wnioskowana interwencja jest wymieniana w rekomendacjach klinicznych dotyczących wskazania leczenia osób dorosłych z nowo rozpoznaną AML zależną od terapii (t-AML) lub AML z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC). W pozytywnych rekomendacjach refundacyjnych zwraca się głównie uwagę na istotne wydłużenie przeżycia pacjentów względem standardowej chemioterapii. Jedna rekomendacja refundacyjna jest negatywna i w uzasadnieniu podkreśla konieczność poprawy efektywności kosztowej względem dostępnych opcji terapeutycznych.

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 24 lutego 2020 r (znak PLR.4600.1783.2019.AP) 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 liposomal 44 mg/100 mg (daunorubicyna/cytarabina) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, kod EAN 00368727109827 – proponowana cena zbytu netto [redacted]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa (AML, ang. *acute myeloid leukemia*) (ICD-10 92.0) 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. Kryterium rozpoznania AML jest stwierdzenie co najmniej 20% komórek blastycznych w szpiku lub krwi obwodowej. Klasyfikacja AML według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *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.

Ostra białaczka szpikowa zależna od terapii (ang. *therapy-related acute myeloid leukemia*, t-AML) rozwija się jako następstwo wcześniejszego leczenia, głównie przeciwnowotworowego. Kluczowe znaczenie w patogenezie t-AML mają chemioterapeutyki, zwłaszcza leki alkilujące i inhibitory topoiizomerazy 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 nerwiakowłókniakowatość typu 1 i mutacje genu TP53. Białaczki zależne od terapii inhibitorami topoiizomerazy II rozwijają się w okresie 1-3 lat po leczeniu i cechują się aberracjami 11q23. t-AML indukowana epidodofilotoksynami 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) 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 białelicznej mutacji CEBPA.

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).

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania. 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. Mediana przeżycia całkowitego dla pacjentów na t-AML nie przekracza 6 miesięcy, szczególnie w przypadku pacjentów starszych.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii należy uznać:

- schematy chemioterapeutyczne daunorubicyna + cytarabina (DA 3+7) – daunorubicyna 60 mg/m² (DA 60) lub 90 mg/m² (DA 90) podawana w 1., 2. i 3. dniu cyklu we wlewie dożylnym + cytarabina 100 mg/m² podawana przez 7 kolejnych dni w ciągłym wlewie dożylnym.
- daunorubicyna + cytarabina + kladrybina (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.

Możliwości dawkowania schematu DA w praktyce klinicznej zależą od wieku – u chorych <60 r.ż. można zastosować DA 60 i DA 90, a w przypadku chorych ≥ 60 r.ż. tylko DA 60 (tylko z zakreśleniami)

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 chemioterapii (załącznik 1t) jako substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych na terytorium RP.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt Vyxeos liposomal jest produktem liposomowym zawierający w stałych proporcjach daunorubicynę i cytarabinę w stosunku molowym 1:5. 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. Produkt Vyxeos liposomal powoduje ekspozycję komórek białaczkowych na skojarzone działanie daunorubicyny i cytarabiny przez wydłużony okres czasu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Vyxeos liposomal 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).

Wnioskowane wskazanie obejmuje wszystkie wskazania zarejestrowane na dzień oceny wnioskul.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano badanie randomizowane III fazy Study 301 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii lekiem Vyxeos ze stosowaniem schematu DA we wnioskowanej populacji. W ramach oceny bezpieczeństwa dodatkowo przedstawiono metaanalizę Cortes 2018, która zawiera badania: Study 301, Study 204, Study 205, Study 206 oraz Study 101. 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. Przeprowadzenie porównania pośredniego okazało się niemożliwe ze względu na znaczną heterogeniczność badań.

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;

- RR – ang. *relative risk*, ryzyko względne;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans.

Skuteczność

Study 301 (Lancet 2018)

Badanie randomizowane z grupą kontrolną III fazy, bez zaślepienia zarówno uczestników jak i badaczy. Populację stanowiły 309 osoby w wieku 60-75 lat (średnia: 68 lat), o sprawności ECOG 0-2, z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową potwierdzoną badaniem patomorfologicznym: t AML; AML z historią zespołów mielodysplastycznych lub przewlekłej białaczki monomielocytowej; lub AML *de novo* z nieprawidłowym kariotypem typowym dla MDS. Interwencją stanowił Vyxeos (n = 153 osoby), zaś komparatorem był schemat daunorubicyna + cytarabina (DA60) (n = 156 osób). Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*). Dodatkowo zaplanowano ocenę następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie – całkowita remisja (CR, ang. *complete remission*); przeżycie bez zdarzeń (EFS, ang. *event free survival*); trwanie remisji; odsetek pacjentów otrzymujących przeszczep komórek macierzystych szpiku; punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa. Mediana okresu obserwacji wyniosła 20,7 miesiąca.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść produktu Vyxeos nad schematem DA w ocenie OS.

Przy medianie czasu obserwacji wynoszącym 20,7 miesiąca mediana przeżycia całkowitego dla Vyxeos wyniosła 9,56 miesiąca, zaś dla schematu DA 5,95 miesiąca. HR wyniósł 0,69 (95%CI: 0,50; 0,92; p = 0,003), a zatem ryzyko zgonu w grupie Vyxeos było o 31% mniejsze w porównaniu z grupą DA.

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 większa wśród pacjentów przyjmujących produkt Vyxeos niż w ramieniu DA (OR 1,69 [95%CI: 1,03; 2,78]; p = 0,04). Szansa na uzyskanie ogólnej remisji również była większa (OR 1,77 [95%CI: 1,11; 2,81]; p = 0,016). W obu przypadkach różnica była istotna statystycznie. 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 (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%. HR wyniósł 0,74 z p = 0,021.

Roboz 2020

Roboz 2020 to otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie IV fazy. Kryteria włączenia były zbieżne z kryteriami włączenia do *Study 301*. Do badania 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 wyniósł 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).

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, wielośrodkowej 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.

Bezpieczeństwo

Study 301 (Lancet 2018)

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 istotnie statystycznie mniejsze o 18% niż u przyjmujących schemat DA (RR 0,82 [95%CI: 0,72; 0,93]; p = 0,002), natomiast w zakresie porównania odsetków zgonów wczesnych, tj. do 30 i do 60 dni po zakończeniu leczenia, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. Według autorów publikacji Lancet 2018 przyczyny zgonów w obu grupach były podobne i w większości przypadków wynikały z progresji choroby.

Na podstawie wyników badania Study 301 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*) prowadzących do przerwania leczenia. Odsetki wynosiły odpowiednio 2% i 1% w grupach Vyxeos i DA. Różnica nie była istotna statystycznie. 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%). Różnice nie były istotne statystycznie.

Metaanaliza Cortes 2018

W metaanalizie Cortes 2018 przedstawiono odsetki zgonów w grupie Vyxeos (N = 375) w porównaniu z grupą kontrolną (N = 236). Przedstawiono następujące wyniki: zgony wczesne do 30 dni 6% vs 8%; zgony wczesne do 60 dni 13% vs 16%; zgony z powodu zdarzeń niepożądanych 9% vs 12%. Wyniki dla porównania zgonów ogółem nie są dostępne.

Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli AEs prowadzących do przerwania leczenia to 2% wśród stosujących Vyxeos i 1% u pacjentów należących do grup kontrolnych. Odsetki chorych, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 wynosiły w obu grupach ok. 90%.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego 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%), kardiotoxyczność (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 fiołka 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.

Na stronach Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) odnaleziono 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.

Na stronach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) nie odnaleziono komunikatów dot. bezpieczeństwa stosowania daunorubicyny lub cytarabiny.

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych nie odnaleziono komunikatów dot. bezpieczeństwa stosowania daunorubicyny lub cytarabiny.

Ograniczenia

Istotnym ograniczeniem jest brak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo produktu Vyxeos wobec technologii komparatora DAC. Przeprowadzenie porównania pośredniego okazało się niemożliwe ze względu na znaczną heterogeniczność badań, w tym różnice w populacji włączonej do badań.

Dostępne dowody dotyczące efektywności klinicznej Vyxeos w populacji t-AML oraz AML-MRC ograniczają się do pacjentów w wieku od 60 do 75 lat, co 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 pacjentów. Dane te mają potwierdzenie w KRN, według którego ryzyko zachorowania na AML wzrasta wraz z wiekiem. 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 populacji docelowej. Populacja <60 r.ż. zawiera się w populacji chorych uczestniczących w badaniu skuteczności praktycznej produktu leczniczego Vyxeos Chiche 2019 – należy jednak wyniki tego badania dostępne są jedynie w postaci abstraktu oraz jest to badanie niższej jakości – badanie obserwacyjne, 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 analiza kliniczna nie zawiera odniesienia do skuteczności leku Vyxeos względem schematu DA 90.

Żadne z badań włączonych do analizy klinicznej nie oceniało jakości życia pacjentów, która jest istotnym czynnikiem w ocenie terapii onkologicznych (badanie LeBlanc 2020).

W badaniu *Study 301* (Lancet 2018) nie zdefiniowano 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.

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.

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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym (30 lat) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do inansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). 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.

W analizie 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.

Mając na względzie powyższe założenia inkrementalny wskaźnik kosztów użyteczności (ICUR) dla Vyxeos vs schemat DA wyniósł [REDACTED]

W wariancie 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]

W przeprowadzonej analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej ma [REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała niewielki rozrzut uzyskanych wyników – oszacowane prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności leku Vyxeos w porównaniu z komparatorami [REDACTED]

Ograniczenia

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). Wnioskodawca przygotował wariant analizy uwzględniający [REDACTED]

Skuteczność kliniczną schematu DA oparto na wynikach badania *Study 301*, 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 wzbudziło 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., a zatem przyjęcie powyższego parametru było nieuzasadnione. Wnioskodawca przygotował wariant analizy zakładający brak różnic w skuteczności leczenia pacjentów poniżej 60 lat oraz ≥60. Wynik tego wariantu wiązał się [REDACTED].

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

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.

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona 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 odstąpiono od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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.

Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w trzyletnim horyzoncie czasowym. Z uwagi na fakt, że porównywane interwencje są dostępne dla świadczeniobiorcy bezpłatnie, analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

W ramach analizy wnioskodawca uwzględnił następujące kategorie kosztów: 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.

Liczebność populacji docelowej w analizie 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 łącznie

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na:

- W wariantcie I scenariusza, tj. oceniana interwencja przejmuje udziały w rynku jedynie schematów DA 60 i DA 90:
 - w 1 roku;
 - w 2 roku;
 - w 3 roku.
- W wariantcie II scenariusza (dodatkowym), tj. oceniana interwencja przejmuje udziały w rynku zarówno schematów DA, jak i DAC:
 - w 1 roku;
 - w 2 roku;
 - w 3 roku.

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

W przypadku przyjęcia założenia o przejęciu rynku przez lek Vyxeos od schematów DA 60, DA 90 oraz DAC, wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Wątpliwości budzi sposób wyznaczenia wartości odsetka przejmowanych udziałów w rynku terapii alternatywnych przez lek Vyxeos, które wyznaczono jako średnią z odpowiedzi ekspertów.

- 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.

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona weryfikacja poprawności strukturalnej oraz danych wejściowych do modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy – nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono i włączono do niniejszego opracowania rekomendacje refundacyjne: NCPE 2020 (Irlandia), G-BA 2019 (Niemcy), HAS 2019 (Francja), SMC 2019 (Szkocja) oraz NICE 2018 (Wielka Brytania). 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24 lutego 2020 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.1783.2019.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Vyxeos liposomowy (daunorubicyna/cytarabina) we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2020 z dnia 6 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Vyxeos liposomowy (daunorubicyna/cytarabina) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2020 z dnia 6 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Vyxeos liposomowy (daunorubicyna/cytarabina) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
2. Raport nr OT.4332.1.2020 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Vyxeos liposomowy (daunorubicyna/cytarabina) we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Analiza weryfikacyjna” ukończony dnia 25.06.2020.