

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4332.1.2020
Tytuł:	Wniosek o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vyxeos (daunorubicyna + cytarabina) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową zależną od terapii oraz z cechami zależnymi od mielodysplazji

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³ – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisomnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

dotyczącego:

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępного lub wstępного w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostają we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.),

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

02.07.2020

Joanna Domagalska (pełnomocnik wnioskodawcy)

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

02.07.2020

Joanna Domagalska

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Tabela 9, str. 26	<p><i>"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:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• 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)"</i> <p>W <i>Badaniu 301</i> podano informację, iż osoby oceniające efekty leczenia nie znalazły przydziału pacjentów do ramion badania. Ponadto, wszystkie wyniki zarówno w zakresie skuteczności jak i bezpieczeństwa leczenia były weryfikowane przez niezależny komitet oceniający (EMA, Lancet 2018). Zatem ryzyko związane z wypaczeniem wyników związane z samą metodyką badania (<i>open label</i>), w przypadku gdy osoby oceniające wyniki nie znają przydziału pacjentów do ramion badania można uznać za niewielkie lub niejasne.</p>
Dodatkowe ograniczenia wskazane przez analityków, Str. 27	<p><i>"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"</i></p> <p>Wnioskodawca nie zgadza się z uwagą. Biorąc pod uwagę charakter i stopień nasilenia analizowanych punktów końcowych (twarde, obiektywne punkty końcowe typu zgon, przeszczepienie, progresja choroby, łysienie, neutropenia, infekcje) ocenianych w <i>Badaniu 301</i>, ryzyko wypaczenia wyników związane z jawnym charakterem badania jest niewielkie.</p> <p><i>Badanie 301</i> ma charakter otwarty, co związane jest z różnicami w schemacie dawkowania porównywanych interwencji. W <i>Badaniu 301</i> schemat podawania interwencji w grupie Vyxeos liposomowy w sposób istotny różnił się od schematu leczenia w grupie kontrolnej w zakresie częstotliwości/czasu trwania podań. Ponadto występowały również różnice w postaci leku (roztwory o różnej barwie).</p> <p>Vyxeos liposomowy w porównaniu do konwencjonalnej chemioterapii DA 3+7 (podawanej w formie ciągłego wlewu cytarabiny trwającego siedem dni oraz daunorubicyny podawanej przez trzy dni) stosowany jest w infuzji trwającej 90 minut, w 1, 3 oraz dodatkowo 5 dniu cyklu leczenia indukcyjnego w zależności od schematu leczenia. Ponadto należy wspomnieć, iż w przeciwieństwie do roztworów daunorubicyny o kolorze czerwonym, roztwór Vyxeos liposomowy po rekonstytucji ma bardzo charakterystyczny kolor: jest fioletową jednorodną dyspersją stąd niemożliwe jest zaślepienie uczestników badania.</p>
Dodatkowe ograniczenia wskazane przez analityków, Str 27	<p><i>"Leczenie stosowane w ramach konsolidacji remisji w badaniu Study 301 odbiega od polskiej praktyki zaprezentowanej w APD wnioskodawcy, zgodnej z protokołem PALG. Różnice występują zarówno w stosowanej dawce cytarabiny, jak i w czasie podawania leku. Ponadto w ramach badania Study 301 chorzy w fazie konsolidacji otrzymywali dodatkowo daunorubicynę, która nie jest zalecana w protokole PALG. Biorąc pod uwagę, że w grupie badanej konsolidację otrzymało 32%, a w grupie kontrolnej 21% pacjentów, może mieć to wpływ na uzyskane wyniki"</i></p> <p>Biorąc pod uwagę, iż ośrodki badawcze biorące udział w <i>Badaniu 301</i> zlokalizowane były na terytorium Kanady oraz Stanów Zjednoczonych, występowanie nieznacznych różnic w schemacie leczenia jest możliwe. Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż w <i>Badaniu 301</i> grupa kontrolna przyjmuje terapię zgodną z aktualnie obowiązującymi standardami opieki nad pacjentami z AML (aktualnymi na rok 2012). Obecnie obowiązujące protokoły leczenia AML uległy pewnym modyfikacjom celem zoptymalizowania wyników leczenia w tej grupie.</p> <p>Zgodnie z protokołem <i>Badania 301</i> pacjenci którzy uzyskali remisję choroby w wyniku zastosowanej indukcji, z jednoczesną odbudową w zakresie parametrów krwi (ANC > 500/μL, płytki krwi \geq 50,000/μL) bez towarzyszącej wysokiej toksyczności terapii kierowani byli do fazy zwanej konsolidacją remisji, stąd zróżnicowane odsetki pacjentów otrzymujących konsolidację w istocie wynikają nie z zapisów samego protokołu badania, lecz, wyższej skuteczności produktu leczniczego Vyxeos liposomowy w zakresie uzyskiwania częstszych remisji choroby w fazie indukcji bez towarzyszącej wysokiej toksyczności leczenia, co pozwala na częstsze zastosowanie fazy konsolidacji w porównaniu z kontrolą badania.</p>
Dodatkowe ograniczenia wskazane przez analityków str. 27 oraz 4.3, str. 37	<p><i>"Dostępność dowodów wyłącznie 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 \geq 60 r.ż., jednak biorąc pod uwagę oszacowania wnioskodawcy przedstawione w analizie wpływu na budżet, chorzy w wieku 18-60 lat stanowią ok. 50% populacji docelowej. Jest to związane z niższym odsetkiem chorych kwalifikujących się do terapii intensywnej w przypadku grupy w wieku \geq 60 r.ż. W obliczu tych danych należy uznać, że dostępne dowody naukowe najwyższej jakości nie obejmują połowy 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. badania 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, co jest zgodne z opinią ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę, wg których w populacji \geq 60 r.ż. nie stosuje się schematu DA z daunorubicyną w dawce 90 mg/m². Należy jednak zauważyć, że z tego względu przedłożona AKL nie zawiera odniesienia się do skuteczności leku Vyxeos względem schematu DA 90."</i></p> <p><i>"Drugim poważnym ograniczeniem jest dostępność dowodów na skuteczność eksperymentalną i bezpieczeństwo ocenianej technologii w populacji docelowej wyłącznie 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</i></p>

poniżej 60 r.ż. stanowią 50% populacji docelowej, zatem nie ma danych dotyczących względnej skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyxeos i technologii alternatywnej dla chorych odpowiadających charakterystyce połowie 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 zawęzić populację docelową do chorych w wieku 60-75 lat. Brak danych o względnej skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych technologii u chorych <60 r.ż. pociąga za sobą brak dowodów dla porównania Vyxeos vs schemat DA 90, który zgodnie z opinią ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę nie jest stosowany w przypadku chorych ≥ 60 r.ż.”

Podstawowym kryterium, które należy przede wszystkim brać pod uwagę podczas kwalifikacji do leczenia Vyxeos liposomowy jest stan ogólny chorego oraz obecność chorób współtowarzyszących. Wiek chorego powinien stanowić jedno z wielu kryteriów przy podejmowaniu decyzji dotyczących wyboru metody leczenia.

Kwestia rozszerzenia wskazania na populację dorosłych ogółem a tym samym możliwości ekstrapolacji wyników *Badania 301* została poruszona na etapie dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Vyxeos liposomowy. EMA i FDA po przeanalizowaniu dostępnych danych literaturowych dla produktu leczniczego Vyxeos liposomowy **zatwierdziły stosowanie produktu leczniczego Vyxeos liposomowy w populacji dorosłych pacjentów od 18 roku życia**. Pomimo, iż badanie rejestracyjne – *Study 301* przeprowadzono w populacji pacjentów w wieku 60 - 75 lat, agencje zgodnie stwierdziły, iż brak jest merytorycznych podstaw dla negocjowania możliwości ekstrapolacji wyników obserwowanych w badaniu – *Study 301* na dorosłych pacjentów w wieku <60 lat. Za możliwością ekstrapolacji wyników przemawia podobieństwo w zakresie etiologii, patofizjologii, manifestacji klinicznej choroby, która nie jest zależna od wieku chorych. Ponadto, rokowanie w tej populacji jest tak samo niekorzystne, niezależnie od wieku chorego, a zalecane postępowanie terapeutyczne dedykowane tej grupie chorych nie różni się u pacjentów z grup ≥ 60 i <60 roku życia. Analiza parametrów farmakokinetycznych przeprowadzona w grupie pacjentów z ostrą białaczką szpikową w wieku 23 – 81 lat po podaniu dożylnym produktu leczniczego Vyxeos liposomowy wykazała liniową farmakokinetykę cytarabiny i daunorubicyny zarówno po jednokrotnym, jak i wielokrotnym podaniu. Oceniano również czy potencjalne współzmiennie obejmujące cechy demograficzne, w tym wiek chorego mogą mieć wpływ na farmakokinetykę leku. Żadna z badanych zmiennych, w tym również wiek pacjenta nie wpływała na istotną zmianę parametrów farmakokinetycznych. Ponadto, wyniki porównawczej analizy bezpieczeństwa obejmującej łącznie 629 pacjentów z ostrą białaczką w wieku od 18 do 80 roku życia (na podstawie populacji z badań – *Study 101, 204, 205, 206, oraz 301*), obejmującej dwie grupy chorych, wydzielone ze względu na wiek (< 65 r.ż vs ≥ 65 r.ż), wskazują na podobny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyxeos liposomowy w obu porównywanych grupach. Na podstawie powyższej analizy **EMA przyznała, iż spodziewana wielkość/różnica efektu uzyskana w *Badaniu 301* dla populacji chorych powyżej 60 roku życia nie będzie różna od tej obserwowanej dla populacji chorych poniżej 60 roku życia.**

Podobne stanowisko prezentują eksperci kliniczni (submisja do NICE) wskazując, że nie istnieją żadne biologiczne przesłanki pozwalające przypuszczać, aby efekty leczenia Vyxeos liposomowy obserwowane w populacji starszych pacjentów odbiegały w sposób istotny od tych, które będzie można zaobserwować dla populacji młodszych.

Warto również dodać, iż wyniki analizy w podgrupach ze względu na wiek (grupy wiekowej 60-69 vs 70-75 lat) *Badania 301* wskazują, iż efektywność kliniczna Vyxeos liposomowy nie różniła się. Przeprowadzona analiza dla dwóch najważniejszych punktów końcowych tj. przeżycia całkowitego oraz całkowitej remisji choroby wskazuje na brak klinicznie istotnych różnic w wynikach dla obu analizowanych podgrup (AKL, Tabela 36 oraz 38).

Wyniki badań dotyczących efektywności praktycznej w ramach Programów Wczesnego Dostępu (*Compassionate Use Program*) prowadzonych we Francji oraz we Włoszech w ramach których włączono również pacjentów młodszych potwierdzają wysoką skuteczność w zakresie remisji choroby.

Wyniki obserwacji *Chichie 2019a* oraz *Guolo 2020a* wskazują na zbliżoną skuteczność w zakresie remisji choroby.

Wyniki dotyczące OS nie są jeszcze dostępne co wynika z relatywnie krótkiego czasu obserwacji. W badaniu *Chichie 2019a*, gdzie mediana okresu obserwacji wynosiła 8 miesięcy mediana OS nie została osiągnięta. Analiza w podgrupach względem zastosowania procedury HSCT, wskazuje, iż mediana OS dla grupy poddanej HSCT również nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie chorych bez HSCT mediana przeżycia całkowitego wynosiła 8,5 miesiąca. Podobnie w publikacji *Guolo 2020a* podano, iż w okresie obserwacji wynoszącym 8 miesięcy mediana OS nie została osiągnięta. W analizowanym okresie czasu 70,4% pacjentów pozostawało przy życiu, podczas gdy 57,8% było w stanie wolnym od choroby.

Charakterystyka i wyniki badania Chichie 2019a [1]

Cecha	Chichie 2019a
Metodyka	
Efektywność rzeczywista produktu leczniczego Vyxeos liposomowy zebrana w ramach prowadzonego Programu Wczesnego dostępu (CUP) na terenie Francji. Dane gromadzono od kwietnia 2018 roku do lipca 2019 roku.	
Populacja	CPX-351
N	80
Wiek, mediana (lata)	66 (20-83)
Kobiety, %	54%
t-AML	29%

Podtyp AML, %	AML-MRC	61%
Wyniki		
Śmiertelność wczesna do 30 dni, %		5%
Śmiertelność wczesna do 60 dni, %		8,75%
Odsetek osób, które doświadczyły hematologicznych zdarzeń niepożądanych co najmniej 3 stopnia, %		95%
Mediana czasu do odbudowy płytek krwi >200 G/l, liczba dni, (zakres)		29 (19-78)
Mediana czasu do odbudowy bezwzględnej liczby neutrofilii > 20G/l, liczba dni (zakres)		28 (12-77)
Gorączka neutropeniczna, n (%)		69 (86%)
Toksyczność żołądkowo-jelitowa, n (%)		32 (40)
Osiągnięcie ORR po 1 cyklu leczenia, %		56%
Osiągnięcie CR po 1 cyklu leczenia, %		53%
Osiągnięcie ORR po 2 cyklu leczenia, %		58%
Negatywny wynik MRD, n/N (N=45)		72%
Przeszczepienie szpiku kostnego, n (%)		21 (26%)
Przeżycie całkowite, mediana		Nie osiągnięta
Przeżycie całkowite chorych z HSCT vs bez HSCT, mediana (miesiące)		Nie osiągnięta / 8,5 m-ca
Charakterystyka i wyniki badania Guolo 2020a [2]		
Cecha		Guolo 2020a
Metodyka		
Efektywność rzeczywista produktu leczniczego Vyxeos liposomowy zebrana w ramach prowadzonego Programu Wczesnego dostępu (CUP) na terenie Włoch. Dane gromadzono od grudnia 2018 roku do czerwca 2019 roku.		
Populacja		CPX-351
N		73
Wiek, średnia (lata)		65,5 (56-73)
Kobiety, %		45,6%
Choroby współtowarzyszące, %		78,9%
Cecha populacji	Podtyp AML, %	t-AML
		AML-MSD
		NPM1
	Mutacje genetyczne, %	FLT3-ITD
		TP53
		29,6%
		50,7%
		8,7%
		7,3%
		38,2%
Wyniki		
Śmiertelność związana z terapią indukcyjną, %		4,2%
Odsetek osób, które doświadczyły hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia >1, %		90,1%
Mediana czasu do odbudowy płytek krwi, liczba dni (zakres)		38 (12-60)
Mediana czasu do odbudowy bezwzględnej liczby neutrofilii, liczba dni (zakres)		28 (12-60)
Osiągnięcie CR lub CRi po 1 cyklu leczenia, %		64,9%
Osiągnięcie CR po 2 cyklu leczenia, %		69%
Osiągnięcie częściowej remisji, %		8,5%
Negatywny wynik MRD, n/N		12/33
Przeżycie po 8 miesiącach obserwacji, %		70,4%

	Brak oznak choroby po 8 miesiącach obserwacji, %	57,8%																				
	Przeszczepienie szpiku kostnego, wśród chorych z CRi, n/N (%)	17/49 (34,7%)																				
	<p>Odnosząc się do braku dowodów dla porównania Vyxeos vs schemat DA 90, który zgodnie z opinią ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę nie jest stosowany w przypadku chorych ≥ 60 r.ż." należy wskazać, że wyniki najnowszego przeglądu systematycznego <i>Megias-Vericat 2019</i> [5] poświęconego ocenie efektywności schematów opartych na kombinacji daunorubicyny i cytarabiny w leczeniu pacjentów z AML z niekorzystnym rokowaniem wskazują, iż brak jest jednoznacznych i wiarygodnych dowodów wskazujących aby zwiększenie dawki daunorubicyny i /lub cytarabiny miało istotny wpływ zarówno na remisję jak również przeżycie całkowite w tej grupie chorych.. Autorzy wskazują, iż wyniki metaanalizy opublikowanej w 2013 roku, w której porównano dwie dawki daunorubicyny w populacji chorych wysokiego ryzyka AML nie wykazały aby intensyfikacja dawki daunorubicyny przełożyła się istotnie na przeżycie całkowite chorych.</p>																					
4.3, str. 37	<p>„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 osiągniętych 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 odmiennym podejściu, a także przeprowadzonych na różnych populacjach, dlatego wnioskowanie na tej podstawie jest znacznie ograniczone. Dodatkowo należy wspomnieć, że dawkowanie DAC uwzględnione w badaniu <i>Hołowiecki 2012</i> nie odpowiada dawkowaniu zalecanemu w wytycznych PTOK 2020, przez co wyniki należy interpretować z ostrożnością.”</p> <p>Wnioskodawca wyraża swój sprzeciw co do próby jakiegokolwiek porównywania wyników dla ramion Vyxeos liposomowy vs DAC na podstawie dostępnych badań. W uzupełnieniu do AKL przesłanym wraz z odpowiedzią na pismo Prezesa AOTMiT o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Vyxeos liposomowy wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w konkluzji płynącej z oceny heterogeniczności badań dla porównania Vyxeos liposomowy i DAC wyraźnie wskazano, iż odstąpiono od jakiegokolwiek próby przeprowadzenia porównania pośredniego, uznając, że ze względu na istnienie znaczącej heterogeniczności w zakresie populacji docelowej (w badaniach dla DAC jedynie około 20-30% populacji stanowili chorzy włączeni do <i>Badania 301</i>) stąd wyciągnięcie wiarygodnych wniosków co do porównywalności ocenianych interwencji jest niemożliwe.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi HTA stwierdzenie istotnej heterogeniczności stanowi niepodważalny argument za brakiem podstaw merytorycznych do przeprowadzenia jakiegokolwiek prób zestawienia danych.</p> <p>Niezaprzeczalnym jest fakt, że populacja objęta <i>Badaniem 301</i> stanowi wyselekcjonowaną grupę charakteryzującą się odmienną biologią choroby i bardzo niekorzystnym rokowaniem, podczas gdy w badaniach dla komparatora populację stanowili chorzy z nowo rozpoznana AML, uwzględniająca również inne podtypy AML niż te objęte badaniem <i>Study 301</i>.</p> <p>Na koniec warto zwrócić uwagę, iż w toku procesu refundacyjnego dla produktu leczniczego Rydapt® (wskazanie: nowo rozpoznana ostra białaczka szpikowa z obecnością mutacji genu FLT3), gdzie analogicznie jak w przypadku Vyxeos liposomowy komparatorem wybrano również DAC, w wyniku przeprowadzonej oceny heterogeniczności badań pod kątem możliwości ich wykorzystania do porównania pośredniego (badanie <i>RATIFY</i> oraz badania <i>Hołowiecki 2004</i>, <i>Hołowiecki 2012</i>) Podmiot odpowiedzialny odstąpił od przeprowadzenia jakiegokolwiek zestawienia danych (w tym porównania pośredniego) ze względu na znaczne różnice (heterogeniczność) w populacji włączonej do badania <i>RATIFY</i> oraz badań dla DAC.</p> <p>W trakcie weryfikacji przez AOTMiT obu procesów stanowisko Agencji dotyczące braku podstaw do przeprowadzenia porównania pośredniego było spójne. To co różnicuje te dwa procesy to fakt, iż w przypadku procesu ws. Rydapt® Agencja nie przeprowadziła oceny jakościowej /zestawienia wyników dla porównania Rydapt® vs DAC, podczas gdy w ramach niniejszego procesu takie zestawienie miało miejsce. Uzasadnienie omawianego różnego podejścia Agencji w zakresie zasadności porównania efektywności interwencji i komparatora dla obu produktów leczniczych stosowanych w AML nie jest jasne.</p> <p>Szczególnie biorąc pod uwagę, iż kilka zdań wcześniej w analizie weryfikacyjnej dla Vyxeos liposomowy Agencja przychyliła się do opinii Wnioskodawcy iż „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 <i>Study 301</i> i badań dla schematu DAC (<i>Pluta 2017</i>, <i>Hołowiecki 2012</i>, <i>Hołowiecki 2004</i>). W żadnym z badań nie ograniczono populacji chorych pod względem typów AML, a jednocześnie kryteria włączenia do badań <i>Hołowiecki 2012</i> i <i>Hołowiecki 2004</i> uniemożliwiały udział chorych z t-AML”.</p>																					
4.3, str. 37	<p>„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”</p> <p>Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono opublikowaną analizę dotyczącą wpływu terapii Vyxeos liposomowy na jakość życia oraz inne parametry związane z satysfakcją z leczenia. Wyniki pracy <i>LeBlanc 2020</i> wskazują, iż pacjenci poddani terapii Vyxeos liposomowy w porównaniu do standardowej indukcji remisji (3+7) po dwóch tygodniach od zastosowania leczenia mieli lepsze wskaźniki samooceny (ocena prowadzona przez pacjenta) we wszystkich mierzonych aspektach włączając ocenę jakości życia, depresji, stanów lekowych i niepokoju.</p> <p>Charakterystyka i wyniki badania <i>LeBlanc 2020a</i> [3]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Cecha</th> <th colspan="2"><i>LeBlanc 2020a</i></th> </tr> <tr> <th colspan="4">Metodyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Zaplanowana analiza danych z wielośrodkowej, prospektywnej próby klinicznej dotycząca oceny ogólnej satysfakcji z leczenia, QoL pacjentów z <i>high risk AML</i> poddanych indukcji remisji Vyxeos liposomowy vs 3+7</td> </tr> <tr> <th>Parametr</th> <th>CPX-351</th> <th colspan="2">Standardowa indukcja (3+7)*</th> </tr> <tr> <td>Cecha populacji</td> <td>N</td> <td>35</td> <td>74</td> </tr> </tbody> </table>		Cecha		<i>LeBlanc 2020a</i>		Metodyka				Zaplanowana analiza danych z wielośrodkowej, prospektywnej próby klinicznej dotycząca oceny ogólnej satysfakcji z leczenia, QoL pacjentów z <i>high risk AML</i> poddanych indukcji remisji Vyxeos liposomowy vs 3+7				Parametr	CPX-351	Standardowa indukcja (3+7)*		Cecha populacji	N	35	74
Cecha		<i>LeBlanc 2020a</i>																				
Metodyka																						
Zaplanowana analiza danych z wielośrodkowej, prospektywnej próby klinicznej dotycząca oceny ogólnej satysfakcji z leczenia, QoL pacjentów z <i>high risk AML</i> poddanych indukcji remisji Vyxeos liposomowy vs 3+7																						
Parametr	CPX-351	Standardowa indukcja (3+7)*																				
Cecha populacji	N	35	74																			

	Wiek, średnia	67 lat	65,2 lat
	Rasa kaukaska, %	> 90%	> 90%
	Wyniki		
	Wyniki raportowane przez chorych po 2 tygodniach obserwacji - ESAS total score, średnia [SE]	25,89 [3,66]	31,73 [SE=3,73]
	QoL wg kwestionariusza FACT-Leu, średnia [SE]	118,02 [SE=5,54]	112,56 [SE=3,67]
	Niepokój /lęk wg skali HADS-A , średnia [SE]	4,51 [SE=0,82]	5,27 [SE=0,55]
	Depresja wg skali HADS-D, średnia [SE]	5,17 [SE=0,83]	7,0 [SE=0,55]
	PTSD - PTSD-checklist, średnia [SE]	27,08 [SE=2,14]	28,16 [SE=1,42]
	Wszelkie umiarkowane lub ciężkie objawy według poszczególnych elementów skali ESAS, %	38%	46%
	Depresja, istotna klinicznie wg. skali HADS-D, %	27,3%	37,7%
	*zdecydowana większość chorych otrzymywała schemat 3+7;		
5.3.1. Str. 51	<p>„Ze względu na brak danych o skuteczności klinicznej leku Vyxeos w porównaniu do schematu DAC, [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>		
6.2.2. Str. 62/63 6.2.1. Tabela 42 str. 61	<p>„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.”</p> <p>„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]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>Uwaga Agencji jest związana z niekompletnym uzupełnieniem pliku źródłowego zestawiającego wyniki badania ankietowego, który został dołączony do referencji dla analizy wpływu na budżet.</p> <p>Poniżej przedstawiono korektę:</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>		
6.2.1. Tabela 42 str. 61	<p>„Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?</p> <p>Nie wskazano podstaw założeń o tempie przejścia rynku przez lek Vyxeos.”</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>		

6.2.1. Tabela 42 str. 62	<p>„Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?” [wynik oceny „?”]</p> <p>Po uzupełnieniu raportu HTA w związku z otrzymaniem pisma Prezesa AOTMiT o niezgodnościach z „minimalnymi wymaganiami”, założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej.</p>
6.2.1. Tabela 42 str. 62	<p>„Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?” [wynik oceny „?”]</p> <p>Ponieważ wniosek refundacyjny obejmuje okres 2 lat, a zadeklarowana wielkość dostaw wystarcza do pokrycia zapotrzebowania na lek Vyxeos liposomowy w tym okresie, wynikającego z rozpatrywanych w analizie wariantów, wnioskodawca stoi na stanowisku, że przy ocenie omawianego parametru jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, a wynik oceny powinien zostać zmieniony na „TAK”.</p>
7 str. 66	<p>“Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie pozwala na wygenerowanie oszczędności pokrywających dodatkowe wydatki płatnika publicznego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Vyxeos we wszystkich wariantach rozpatrywanych przez wnioskodawcę i analityków Agencji.</p> <p>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.”</p> <p>Wprowadzenie ustawy refundacyjnej miało na celu nie tylko wdrożenie szybszej ścieżki refundacyjnej dla produktów generycznych i biopodobnych (tzw. odpowiedników leków oryginalnych), lecz przede wszystkim zagwarantować płatnikowi publicznemu uzyskiwanie minimum 25% poziomu oszczędności względem dotychczasowych kosztów ponoszonych na refundację leku oryginalnego. Komisja Ekonomiczna prowadząc negocjacje cenowe ma pełną wiedzę na temat aktualnych kosztów ponoszonych na leki oryginalne, ze szczególnym uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (ang. risk-sharing agreement), stąd wysoce prawdopodobne jest uzyskiwanie minimum 25% poziomu obniżki względem cen efektywnych leków oryginalnych (tj. cen po uwzględnieniu ewentualnych rabatów w ramach RSS). Dodatkowo Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) wspiera świadczeniodawców (szpitale) w zakresie nabywania tańszych zamienników leków wykorzystywanych w ramach programów lekowych i chemioterapii umożliwiając wykorzystywanie tzw. współczynników korygujących.</p> <p>Pobieżna analiza danych historycznych w zakresie cen efektywnych za jednostkę substancji czynnej (tj. rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ na refundację) w programach lekowych wskazuje na znaczące oszczędności płatnika publicznego rzędu minimum 25% uzyskiwane już w pierwszym roku od wprowadzenia do refundacji pierwszych i kolejnych odpowiedników. Przykładowo w ramach raportu „Dostęp do leczenia biologicznego” (Modern Healthcare Institute) przeanalizowano leki biologiczne wykorzystywane m.in. w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wysokość cen efektywnych za 1 mg substancji czynnej już w kilka miesięcy od wprowadzenia pierwszych odpowiedników została drastycznie ograniczona (np. adalimumabu nawet o 71% dzięki wprowadzeniu do refundacji odpowiedników) <p>Dodatkowo analizując dane DGL NFZ dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2020 r. można zauważyć, iż w przypadku wprowadzenia odpowiedników dla leków w programach lekowych zauważalne jest znaczące ograniczenie rzeczywistych kosztów płatnika również w dłuższym horyzoncie czasowym. Przykładowo zmiana średniego kosztu za 1 mg wybranych substancji czynnych w okresie marzec 2020 – styczeń 2018 wyniosła:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab -82,3% • etanercept -51,5%

	<ul style="list-style-type: none"> • glatirameri acetat -59,2% • infliximab -62,2% • trastuzumab -68,0%. <p>Ponadto analogiczne do wskazanych w rozważanej analizie racjonalizacyjnej rozwiązania oszczędnościowe były już pozytywnie opiniowane przez AOTMiT (tj. nie zgłaszano analogicznych zastrzeżeń – patrz raport AOTM-OT-4351-48/2015).</p>
13. str.76	<p>„Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA</p> <p>Analiza ekonomiczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dostarczony model analizy ekonomicznej nie pozwala na przeprowadzenie modyfikacji oszacowań; • Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów.” <p>W odpowiedziach na pismo Prezesa AOTMiT o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Vyxeos liposomowy względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, wnioskodawca odniósł się do wymienionych przez Agencję punktów (przedstawiając komentarze własne do uwag Agencji, bądź stosowne uzupełnienia). Zgodnie z powyższym należy podkreślić, że w związku z przesłanymi do Agencji wyjaśnieniami finalna zawartość dossier w zakresie obejmującym analizę ekonomiczną spełnia Wytyczne HTA, co zostało również odnotowane przez Agencję w bieżącej Analizie weryfikacyjnej:</p> <p>„Przekazana wersja arkusza kalkulacyjnego umożliwia modyfikowanie wartości wejściowych.” (str. 74) „Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? TAK” (str. 50) [ocena pozytywna, bez zastrzeżeń]</p>

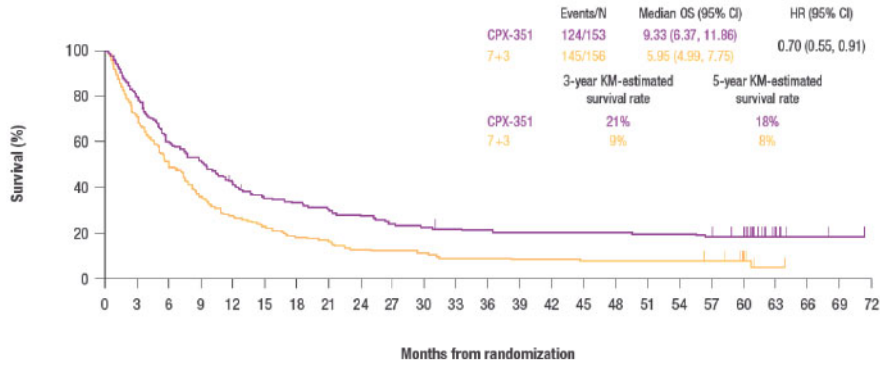
* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi																					
5.1.1.1	Komentarz Agencji: nie dotyczy																					
	Przedstawiono wyniki finalnej 5-letniej obserwacji dla punktu końcowego OS z <i>Badania 301</i> [4]																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>CPX=351</th> <th>7+3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3 letni OS</td> <td>21%</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>5 letni OS</td> <td>18%</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td>Przeżycie całkowite, mediana</td> <td>9,33 miesięcy</td> <td>5,95 miesięcy</td> </tr> <tr> <td>Odsetek osób, poddanych HSCT</td> <td>35%</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td>Mediana OS, wśród chorych poddanych HSCT</td> <td>Nie została osiągnięta</td> <td>10,25 miesięcy</td> </tr> <tr> <td>Mediana OS, wśród chorych poddanych HSCT, które osiągnęły CR lub CR_i</td> <td>Nie została osiągnięta</td> <td>11,65 miesięcy</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	CPX=351	7+3	3 letni OS	21%	9%	5 letni OS	18%	8%	Przeżycie całkowite, mediana	9,33 miesięcy	5,95 miesięcy	Odsetek osób, poddanych HSCT	35%	25%	Mediana OS, wśród chorych poddanych HSCT	Nie została osiągnięta	10,25 miesięcy	Mediana OS, wśród chorych poddanych HSCT, które osiągnęły CR lub CR _i	Nie została osiągnięta	11,65 miesięcy
	Parametr	CPX=351	7+3																			
	3 letni OS	21%	9%																			
	5 letni OS	18%	8%																			
	Przeżycie całkowite, mediana	9,33 miesięcy	5,95 miesięcy																			
	Odsetek osób, poddanych HSCT	35%	25%																			
	Mediana OS, wśród chorych poddanych HSCT	Nie została osiągnięta	10,25 miesięcy																			
Mediana OS, wśród chorych poddanych HSCT, które osiągnęły CR lub CR _i	Nie została osiągnięta	11,65 miesięcy																				
	<i>Wykres 1. Krzywa przeżycia całkowitego ogółem</i>																					

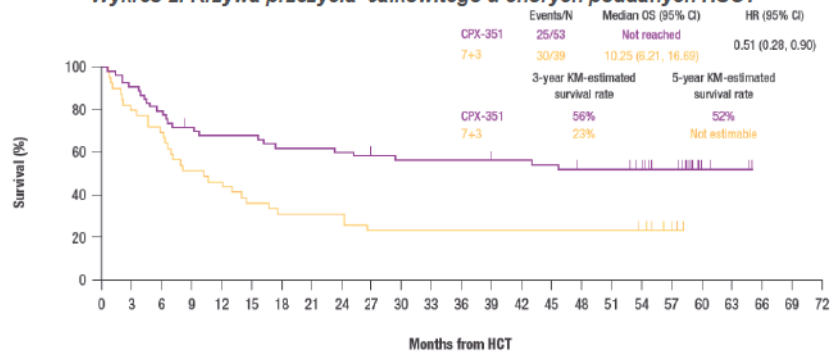
⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)



CPX-351	153	122	92	79	62	52	49	45	40	35	33	31	30	29	29	29	29	28	28	26	22	6	2	1	0
7+3	156	110	77	56	43	35	28	25	20	19	17	14	14	13	13	12	12	12	12	11	5	1	0	0	0

OS, overall survival; AML, acute myeloid leukemia; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; KM, Kaplan-Meier.

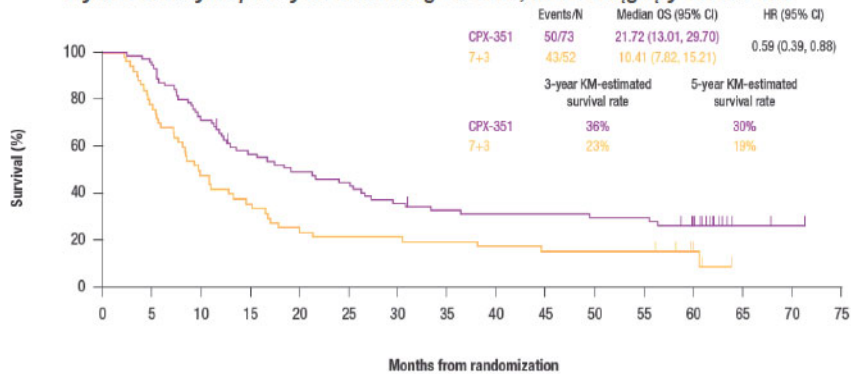
Wykres 2. Krzywa przeżycia całkowitego u chorych poddanych HSCT



CPX-351	53	48	42	37	35	35	32	32	31	29	28	28	28	27	27	26	24	24	21	15	6	2	0	0	0
7+3	39	31	27	20	18	14	12	12	12	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	2	0	0	0	0	0

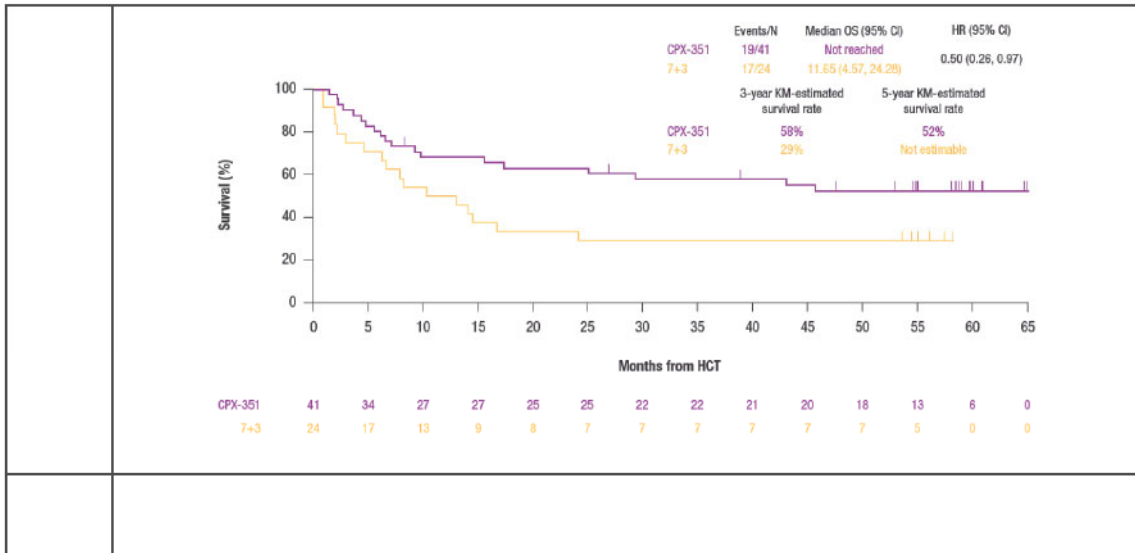
OS, overall survival; HCT, hematopoietic cell transplantation; AML, acute myeloid leukemia; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; KM, Kaplan-Meier.

Wykres 3. Krzywa przeżycia całkowitego u osób, które osiągnęły CR lub CRI



CPX-351	73	69	54	41	36	33	27	24	23	23	22	22	22	18	2	1	0
7+3	52	41	26	20	15	13	13	12	11	10	10	10	10	3	0	0	0

Wykres 4. Krzywa przeżycia całkowitego u osób poddanych HSCT, którzy osiągnęli CR lub CRI



* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

C. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

Uwaga ogólna:

	<p>Wnioskodawca pragnie zwrócić uwagę, iż prawidłowa nazwa produktu leczniczego/ świadczenia powinna brzmieć(proponowane zmiany wytłuszczono) :</p> <p>Vyxeos liposomowy 44mg/100mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, daunorubicyna/cytarabina, Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Fioletowa, zliofilizowana bryłka., Każda fiołka zawiera 44 mg daunorubicyny i 100 mg cytarabiny. Dawka w indukcji: daunorubicyna 44 mg/m² i cytarabina 100 mg/m² Dawka w konsolidacji: daunorubicyna 29 mg/m² i cytarabina 65 mg/m², 1, fiołka o objętości 50 ml, kod EAN: 00368727109827</p>
--	---

PIŚMIENICTWO

- 1.Chiche E., Sarah Bertoli S, Ramy Rahmé R., 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, *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 1355., <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125623>
2. Guolo F., Fianchi L., Minetto P., et al. CPX-351 Is Well Tolerated, Induces A High Complete Remission Rate And Facilitates Transplant Consolidation In Poor Risk Acute Myeloid Leukemia Patients: Results From Italian Compassionate Use Program, *EHA Library*. Guolo F. 06/12/20; 294525; EP607
3. LeBlanc TW., Morris S., Hooks M., et al., Patient Experiences With Liposomal Daunorubicin And Cytarabine (Cpx-351) Vs Conventional Induction Regimens: An Analysis Of Patient-Reported Outcomes Data From A Prospective Trial, *EHA 2020 QOL Abstract JOV-68288*; Final
- 4.Lancet JE., Uy GE., Newell LF. et al. Five-year Final Results of a Phase 3 Study of CPX-351 Versus 7+3 in Older Adults With Newly Diagnosed High-risk/Secondary AML, *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting May 29-31, 2020*, poster 283.
5. Megias-Vericat JE, Martínez-Cuadrón D, Sanz MÁ, Poveda JL, Montesinos P. Daunorubicin and cytarabine for certain types of poor-prognosis acute myeloid leukemia: a systematic literature review. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(3):197-218. doi:10.1080/17512433.2019.1573668