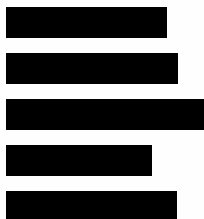


ANALIZA EKONOMICZNA



WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W LECZENIU OSTREJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ

Wersja 2.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 25 maja 2021 r. (wersja 1.0)

W dniu 6.12.2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.55.2021.MKS.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]	koordynacja prac, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED]	metodyka analizy, dostosowanie aplikacji obliczeniowej, analiza danych, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED]	metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED]	analiza danych, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED]	opracowanie tekstu analizy

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

AbbVie Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 21 B
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Uzasadnienie metodyki analizy.....	12
2. METODYKA	13
2.1. Technika analityczna.....	13
2.2. Struktura modelu.....	14
2.3. Populacja docelowa	15
2.4. Perspektywa analizy	16
2.5. Horyzont czasowy analizy.....	16
2.6. Efekty zdrowotne.....	16
2.7. Koszty.....	16
2.8. ██████████	17
2.9. Dyskontowanie	17
2.10. Korekta połowy cyklu	18
2.11. Próg opłacalności.....	18
2.12. Analiza wrażliwości	19
3. DANE ŹRÓDŁOWE	21
3.1. Charakterystyka populacji.....	21
3.2. Śmiertelność naturalna	21
3.3. Efektywność interwencji.....	21
3.3.1. Wprowadzenie	21
3.3.2. Przeżycie całkowite (OS)	22
3.3.3. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).....	25
3.3.4. Przeżycie długoterminowe	29
3.3.5. Przeszczepienie komórek hematopoetycznych (HSCT)	29
3.4. Czas trwania leczenia	30
3.5. Dawkowanie	32
3.6. Bezpieczeństwo	33

3.7.	Użyteczności stanów zdrowia	33
3.7.1.	Wprowadzenie	33
3.7.2.	Wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.....	36
3.7.3.	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie	39
3.8.	Koszty.....	41
3.8.1.	Koszty interwencji	41
3.8.2.	Pozostałe koszty	44
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	47
4.1.	Założenia.....	47
4.2.	Opcje modelu	48
5.	WYNIKI – ANALIZA PODSTAWOWA.....	49
5.1.	Wyniki oceny klinicznej	49
5.2.	Wyniki oceny ekonomicznej.....	49
5.2.1.	Perspektywa płatnika publicznego	49
5.2.2.	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.....	51
6.	WYNIKI – ANALIZA PROBABILISTYCZNA	53
7.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	56
7.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	56
7.2.	Wyniki.....	57
7.2.1.	Perspektywa płatnika publicznego	57
7.2.2.	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.....	59
7.2.3.	Podsumowanie	60
8.	WALIDACJA.....	61
8.1.	Walidacja wewnętrzna	61
8.2.	Walidacja konwergencji.....	61
8.3.	Walidacja zewnętrzna	61
9.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	64
10.	OGRANICZENIA.....	66
11.	DYSKUSJA	67
12.	BIBLIOGRAFIA	69
13.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	71
14.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	74
ANEKS A.	77

■ [REDACTED]	77
■ [REDACTED]	77
■ [REDACTED]	80
■ [REDACTED]	83
A.2. Strategie wyszukiwania	86
A.2.1. Analizy ekonomiczne	86
A.2.2. Użyteczności	89
A.3. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania VIALE-A oraz badania VIALE-C	93
A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne	94

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (<i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZA	Azacytydyna
BSA	Powierzchnia ciała (<i>Body Surface Area</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete Response</i>)
CRi	Całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (<i>Complete response with incomplete hematopoietic recovery</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
ECOG	Skala sprawności chorego wg ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (<i>Event-Free Survival</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HSCT	Przeszczepienie komórek hematopoetycznych (<i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)

LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PartSA	Model matematyczny oparty o podział czasu (<i>Partitioned Survival Approach</i>)
PD/RL	Choroba postępująca / nawrotowa (<i>Progressive/Relapsed Disease</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
█	█
ToT	Czas trwania leczenia (<i>Time on Treatment</i>)
VEN	Wenetoklaks (<i>Venetoclax</i>)
VIALE-A	Akronim badania <i>A Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy</i>

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności wenetoklaksu (VEN, produkt leczniczy Venclyxto®) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wyniki analizy w postaci kosztów oraz efektów zdrowotnych dla porównywanych schematów zostały oszacowane z zastosowaniem dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu globalnego, dostosowanego do warunków polskich. Model wykorzystany w analizie symuluje przebieg rozwoju choroby kohorty pacjentów w horyzoncie dożywotnym. Rozkład pacjentów na stany modelu został określony z zastosowaniem metodyki PartSA (ang. *partitioned survival analysis*). W podejściu tym, podział na stany zdrowia wyznaczono poprzez bezpośrednią implementację krzywych przeżycia, bez określania prawdopodobieństw przejścia. Na podstawie krzywych przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), przeżycia wolnego od zdarzeń choroby (EFS, ang. *event-free survival*) oraz czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*) wyróżniono następujące stany zdrowia:

- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS),
- choroba postępująca / nawrotowa (PD/RL),
- zgon.

W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia oraz zgodnie ze strukturą modelu globalnego, obniżenie użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych oraz związane z przeprowadzeniem przeszczepienia komórek hematopoetycznych. W analizie uwzględniono koszty leków, podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty przetoczeń preparatów krwi, koszty hospitalizacji, koszty przeszczepienia komórek hematopoetycznych oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo uwzględniono koszty leczenia po progresji choroby oraz koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz łącznej płatnika publicznego i pacjentów. Wyznaczono efekty zdrowotne (w postaci lat życia skorygowanych jakością – QALY oraz lat życia – LY) osobno dla interwencji i komparatora. Wnioskowanie oparto o wyznaczone inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR). W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

■ Wyniki

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted content]

[Redacted text block]

Wyniki oceny ekonomicznej

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■ **Wnioski końcowe**

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności wenetoklaksu (VEN, produkt leczniczy Venclyxto®) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u uprzednio nieleczonych, dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukemia*), nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Uprzednio nieleczeni, dorośli pacjenci z AML, nie kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Interwencja

Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z azacytydyną w dawkowaniu zgodnym z ChPL [1].

Komparator

Azacytydyna w dawkowaniu zgodnym z ChPL [2].

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*, ICD-10: C92.0, C.92.3, C.92.5, C.92.7, C.92.9) to grupa chorób nowotworowych układu krwiotwórczego, cechujących się niekontrolowaną proliferacją i kumulacją w tkankach i narządach niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych pochodzących od prekursorowej, zmienionej nowotworowo komórki z linii mieloidalnej. Konsekwencją naciekania szpiku przez stransformowane nowotworowo komórki jest zaburzenie procesu hematopoezy (hierarchicznej struktury krwiotworzenia), co skutkuje rozwojem anemii, neutropenii oraz trombocytopenii [3].

Dokładna przyczyna rozwoju AML, podobnie jak większości innych chorób nowotworowych, nie została dotąd poznana. Uznaje się jednak, że podłożem rozwoju choroby jest kumulacja nabytych zaburzeń genetycznych i epigenetycznych w komórkach krwiotwórczych, prowadzących do nieprawidłowości w procesach proliferacji i różnicowania tych komórek. Zaburzenia te mogą być wywołane ekspozycją na mutagenne czynniki środowiskowe lub być wynikiem istniejących już wrodzonych wad genetycznych, związanych z niestabilnością struktury DNA lub upośledzeniem mechanizmów jego naprawy. Wśród głównych czynników zwiększających ryzyko zachorowania na AML najczęściej wymienia się wiek >65 lat, płeć męską i rasę kaukaską, a także narażenie na promieniowanie jonizujące, benzen i niektóre leki, obecność wrodzonych schorzeń, takich jak zespół Downa lub innych chorób układu krwiotwórczego jak np. zespół mielodysplastyczny [3].

Postępowanie terapeutyczne w AML uzależnione jest przede wszystkim od wieku pacjentów oraz ich rokowania. W oparciu o powyższe czynniki, w ramach leczenia AML można wyróżnić: intensywną chemioterapię, zredukowaną (niskodawkowaną) chemioterapię oraz leczenie wspomagające [3].

1.3. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną poprzedzono przeprowadzeniem analizy klinicznej [4]. W ramach analizy klinicznej porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu ze wskazanym komparatorem w populacji docelowej analizy. Analizę kliniczną przeprowadzono w formie porównania bezpośredniego VEN+AZA z AZA. W porównaniu wykazane zostały różnice w efektywności porównywanej interwencji.

Biorąc powyższe pod uwagę, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności, która jest wskazana jako właściwa w tym przypadku przez wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT [5].

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [6], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

2.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy dokonano dostosowania modelu *Cost Effectiveness Analysis of Venetoclax Combination Therapies in the Treatment of Newly Diagnosed Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy* [7] (nazywanego dalej modelem oryginalnym) dostarczonego przez Zamawiającego. Dostosowanie modelu polegało na wprowadzeniu danych odpowiadających warunkom polskim odnośnie kosztów (w tym zmiany sposobu naliczania wybranych kosztów) i śmiertelności naturalnej oraz aktualizacji użyteczności stanów zdrowia na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. A.2.2). Ponadto model uzupełniono o kalkulacje ceny progowej zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [6].

Model wykorzystany w analizie symuluje przebieg rozwoju choroby kohorty pacjentów w horyzoncie dożywotnim. Rozkład pacjentów na stany modelu został określony z zastosowaniem metodyki PartSA (ang. *partitioned survival analysis*). W podejściu tym podział na stany zdrowia wyznaczono poprzez bezpośrednią implementację krzywych przeżycia, bez określania prawdopodobieństw przejścia. Na podstawie krzywych przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), przeżycia wolnego od zdarzeń choroby (EFS, ang. *event-free survival*) oraz czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*) wyróżniono następujące stany zdrowia:

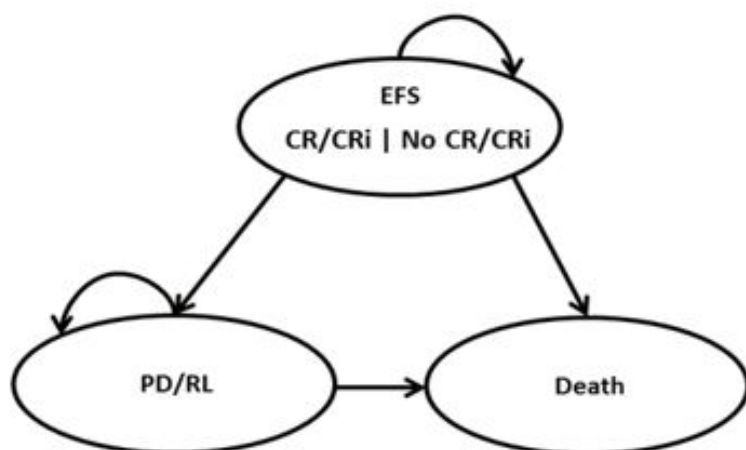
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS),
- choroba postępująca / nawrotowa (PD/RL),
- zgon.

Stan EFS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub nawrotu z całkowitej remisji / całkowitej remisji bez pełnej odnowy hematologicznej (CR/CRi) lub niepowodzenia leczenia lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wszyscy pacjenci rozpoczynają w stanie EFS. Odsetek pacjentów w stanie zdrowia EFS w modelu jest określany przez krzywą EFS dla każdej opcji leczenia. Pacjenci w stanie EFS podzieleni są na pacjentów z CR/CRi oraz pacjentów bez CR/CRi zgodnie z danymi z badania klinicznego. Stan PD/RL obejmuje żywych pacjentów z progresją lub nawrotem choroby. Odsetek pacjentów w stanie zdrowia PD/RL oszacowano jako różnicę między odsetkiem żyjących pacjentów (na podstawie krzywej OS) a odsetkiem pacjentów w stanie EFS.

Krzywa ToT nie wyznacza bezpośrednio stanów zdrowia i przechodzenia między nimi, ale służy do określenia kosztów terapii.

Podczas każdego cyklu pacjenci mogą pozostać w danym stanie lub przejść do innego, w tym do stanu pochłaniającego, jakim jest zgon. Poniżej przedstawiono strukturę modelu.

Rysunek 1.
Struktura modelu



W modelu założono, że zdarzenia niepożądane występują na początku terapii. Koszty leczenia tych zdarzeń oraz spadek użyteczności związany z ich występowaniem naliczane są w pierwszym cyklu modelu.

W modelu przyjęto, że po początkowym leczeniu u pacjentów może zostać wykonane przeszczepienie komórek hematopoetycznych (HSCT, ang. *hematopoietic stem cell transplantation*). W obliczeniach uwzględniono koszty (procedury przeszczepienia oraz opieki po przeszczepie) i efekty związane z HSCT (spadek użyteczności związany z procedurą HSCT). Koszty związane z HSCT naliczone zostały w modelu w 1. cyklu, natomiast spadek użyteczności związany z HSCT naliczany jest przez 13 pierwszych cykli modelu.

Każdemu pacjentowi, u którego wystąpił zgon naliczane są koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym. Koszty te naliczane są w cyklu, w którym nastąpił zgon.

2.3. Populacja docelowa

Populację niniejszej analizy stanowią chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria łącznie:

1. wiek ≥ 18 lat;
2. noworozpoznana ostra białaczka szpikowa (AML) występująca *de novo* lub wtórna, zdiagnozowana w oparciu o obowiązujące kryteria WHO;
3. brak wcześniejszego leczenia ostrej białaczki szpikowej (za wyjątkiem leczenia cytoredukcyjnego przygotowującego pacjenta do leczenia wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną);
4. brak możliwości zastosowania standardowej - intensywnej chemioterapii definiowany jako:
 - a. wiek ≥ 75 r.ż. lub
 - b. wiek 18-74 r.ż. z obecnością co najmniej jednego czynnika wymienionego poniżej:
 - i. ECOG 2 lub 3;
 - ii. wcześniejsza zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia lub frakcja wyrzutowa $\leq 50\%$ lub przewlekła, stabilna dławica piersiowa;

- iii. zdolność dyfuzji gazów w płucach - DLCO \leq 65% lub pierwszosekundowa natężona pojemność wydechowa - FEV1 \leq 65%;
 - iv. klirens kreatyniny \geq 30 ml/min do $<$ 45 ml/min;
 - v. umiarkowane zaburzenia czynności wątroby ze stężeniem bilirubiny $>$ 1,5 do \leq 3 ULN;
 - vi. jakiegokolwiek inne schorzenie uniemożliwiające zastosowanie intensywnej chemioterapii dające w skali indeksu chorób współistniejących (HCT- CI) \geq 3 punktów lub w skali oceny podstawowych czynności życia codziennego (ADL) $<$ 6 punktów;
5. brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i azacytydyny, zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL).

2.4. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

2.5. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Dożywotni horyzont pozwala kompleksowo uchwycić koszty i wyniki zdrowotne pacjentów od momentu rozpoczęcia leczenia do zgonu. Horyzont dożywotni realizowany jest poprzez zastosowanie 25-letniego horyzontu technicznego

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz H) przetestowano, krótszy 10-letni horyzont czasowy.

2.6. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono skuteczność interwencji (rozdz. 3.3) w zakresie czasu wolnego od progresji oraz śmiertelności (dane bazują na krzywych przeżycia całkowitego i krzywych przeżycia wolnego od progresji). Dodatkowo uwzględniono dane dotyczące rodzaju osiągniętej odpowiedzi (CR/CRi), a także bezpieczeństwo w postaci częstości występowania zdarzeń niepożądanych (rozdz. 3.4). Do każdego ze stanów zdrowotnych przypisane są wartości użyteczności (rozdz. 3.7).

Efektywność wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną oraz azacytydyny określono w oparciu o przyjęte w analizie klinicznej dane surowe pacjentów z badania VIALE-A. Nie ingerowano w dane dotyczące efektywności uwzględnione w modelu globalnym.

2.7. Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty przetoczeń preparatów krwi,
- koszty hospitalizacji,
- koszty leczenia po progresji choroby (kolejna linia leczenia),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty HSCT - koszty bezpośrednio związane z wykonaniem HSCT i koszty opieki nad pacjentem po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych szpiku,
- koszty opieki terminalnej.

Wartości powyższych kosztów zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet [8].

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 1.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.9. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem

Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz rekomendowany w ramach wytycznych AOTMiT, w obrębie, którego nie dyskutowano kosztów ani efektów zdrowotnych (stopa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych) (scenariusz D).

2.10. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 28 dni, a zatem jest względnie krótka w rozważanym problemie zdrowotnym. Niemniej jednak w celu dokładnego szacowania wyników analizy w obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu, zgodnie z założeniami modelu oryginalnego [7].

2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie z art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł) [9].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-żyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (155 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (wiek początkowy, waga, BSA) przyjęto rozkład normalny, jako najlepiej odzwierciedlający zmienne skupione symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla odsetków (np. CR /CRi, EFS, OS, odsetek kobiet) przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności oraz spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi przyjęto rozkład beta, dodatkowo założono, że użyteczność stanu zdrowia postępującej choroby (PD/RL) nie powinna przekraczać użyteczności przeżycia

wolnego od zdarzeń bez stanu zdrowia CR/CRi, a użyteczność przeżycia wolnego od zdarzenia bez CR/CRi nie powinna przekraczać użyteczności przeżycia wolnego od zdarzeń z CR/CRi;

- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami; przyjęcie takiego rozkładu pozwala na łączne modelowanie współczynników regresji z uwzględnieniem współzależności między nimi; w przypadku, gdy krzywe przeżycia modelowane były za pomocą rozkładu wykładniczego, dla parametru dopasowania funkcji krzywej przeżycia przyjęto rozkład normalny.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- horyzontu czasowego analizy,
- stóp dyskontowych,
- średniej powierzchni ciała,
- efektywności,
- założeń dotyczących przeżycia długoterminowego,
- modelowania czasu trwania leczenia,
- użyteczności stanów zdrowia,
- spadków użyteczności wynikających z przeprowadzenia transplantacji,
- częstości transplantacji,
- liczby przetoczeń preparatów krwi,
- sposobu naliczania kosztów kolejnej linii,
- koszty AZA.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 7.2 oraz A.1.3.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W niniejszej analizie średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie, odsetek kobiet oraz średnią powierzchnię ciała zaczerpnięto z modelu oryginalnego [7]. Średnie wartości wymienionych parametrów oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych. W poniższej tabeli zestawiono wykorzystane dane oraz oszacowane średnie wartości.

Tabela 2.
Charakterystyka początkowa populacji

Interwencja	Średnie wiek [lat]	Odsetek kobiet	BSA (m ²)	Liczebność grupy
VEN+AZA	■	■	■	■
AZA	■	■	■	■
Średnia ważona liczebnością	■	■	■	■

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (scenariusz BSA) przetestowano średnią powierzchnię ciała na podstawie danych GUS (1,87 m²). Szczegółowe oszacowanie wartości przedstawiono w analizie wpływu na budżet [8].

3.2. Śmiertelność naturalna

W modelu zastosowano korektę przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji o śmiertelność naturalną (patrz rozdz. 3.3). Dane dotyczące śmiertelności zaczerpnięto z opublikowanych na stronie GUS tablic trwania życia za rok 2019 [10].

3.3. Efektywność interwencji

3.3.1. Wprowadzenie

Efektywność interwencji rozważanych w analizie w zakresie krzywych OS i EFS zaczerpnięto z modelu globalnego. Metodyka zastosowana w celu oszacowania skuteczności VEN+AZA i AZA, została dokładnie opisana w ramach raportu technicznego dołączonego do modelu globalnego [7]. Dane wejściowe dotyczące skuteczności VEN+AZA i AZA oparto na danych z badania VIALE-A

(odcięcie danych: 4 stycznia 2020 r.). Badanie VIALE-A jest wieloośrodkowym randomizowanymi, podwójnie zaślepionym badaniem kontrolnym III fazy.

Krzywe modelowano poprzez dopasowanie ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa do krzywych Kaplana-Meiera lub na podstawie bezpośrednich danych. W przypadku przeprowadzania ekstrapolacji uwzględniano następujące rozkłady prawdopodobieństwa: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny oraz uogólniony gamma. Krzywe dopasowano do indywidualnych danych pacjentów o czasie do zdarzenia metodą największej wiarygodności.

W dalszej części przedstawiony zostanie schemat przeprowadzonego wnioskowania oraz jego główne założenia. W kolejnych podrozdziałach opisane zostaną modele finalnie wybrane do analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości. Modele rozważane, ale odrzucone na kolejnych etapach wnioskowania zaprezentowane są bardziej szczegółowo w raporcie technicznym dołączonym do modelu globalnego [7].

Zgodnie z algorytmem procesu wyboru modelu przeżycia zalecanym przez NICE, zastosowano szereg metod do oceny przydatności parametrycznych modeli przeżycia dla wszystkich danych wejściowych dotyczących skuteczności. W szczególności dopasowanie modelu oceniano na podstawie następujących kroków:

- kryterium informacyjne Akaike'a (AIC) / kryterium informacyjne Bayesa (BIC).
- ocena wizualna,
- analiza log-skumulowanych wykresów hazardu, oraz
- testowanie założeń dotyczących proporcjonalnego hazardu.

3.3.2. Przeżycie całkowite (OS)

W procesie wyboru modelu przeżycia wzięto pod uwagę następujące kryteria wyboru najlepiej dopasowanego parametrycznego modelu przeżycia:

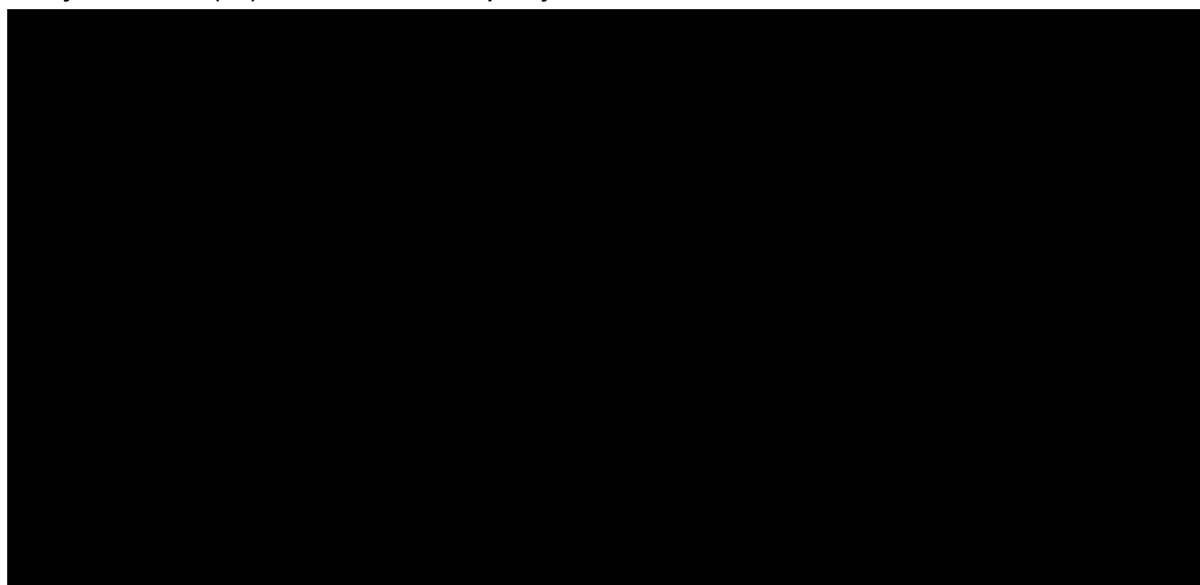
- kryteria zgodności (AIC, BIC) oszacowano dla każdego modelu parametrycznego, w celu oceny na podstawie testów statystycznych dopasowania krzywej OS (Tabela 3),
- nałożenie krzywych K-M dla OS i przewidywanych krzywych w oparciu o każdy parametryczny model przeżycia w celu wizualnej oceny prognozy przeżycia,
- log-skumulowane wykresy hazardu dla OS wygenerowano na podstawie krzywych OS K-M w celu oceny wzorca zagrożenia w czasie.

Tabela 3.
Statystyki ekstrapolacji OS – AIC, BIC

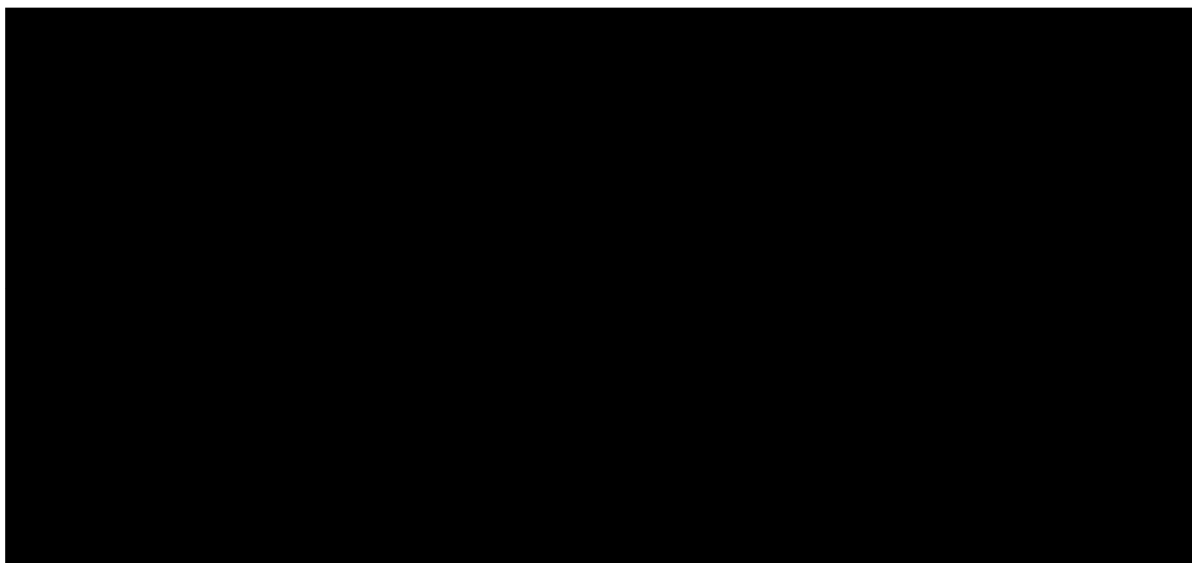
Rozkład	AIC ^a	BIC ^b
VEN+AZA		
Wykładniczy	██████	██████
Weibulla	██████	██████

Rozkład	AIC ^a	BIC ^b
Log-logistyczny	██████	██████
Log-normalny	██████	██████
Gompertza	██████	██████
Gamma uogólniony	██████	██████
AZA		
Wykładniczy	██████	██████
Weibulla	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████
Log-normalny	██████	██████
Gompertza	██████	██████
Gamma uogólniony	██████	██████

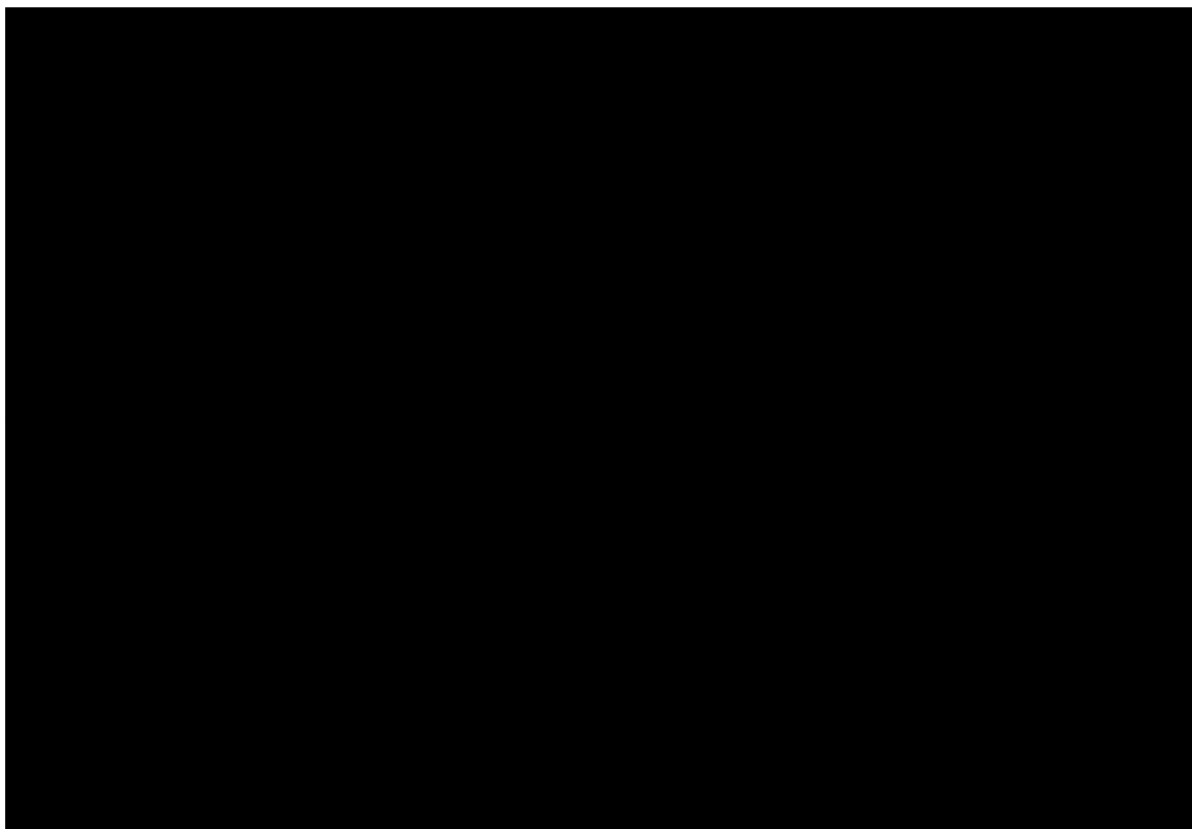
Wykres 1.
Przeżycie całkowite (OS) dla VEN+AZA – ekstrapolacja



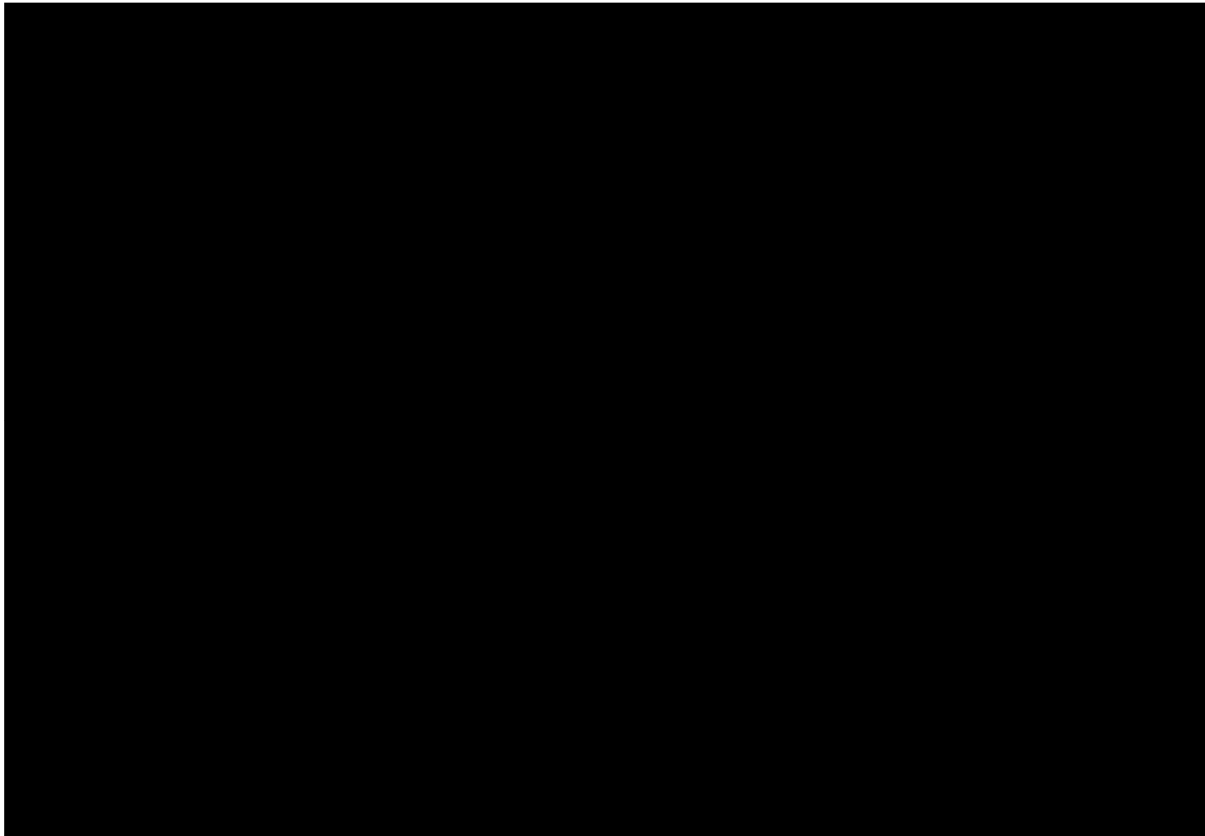
Wykres 2.
Przeżycie całkowite (OS) dla AZA – ekstrapolacja



Wykres 3.
Log-skumulowane wykresy hazardu dla OS – VEN+AZA



Wykres 4.
Log-skumulowane wykresy hazardu dla OS – AZA



Model log-normalny wybrano jako najlepiej dopasowany model dla VEN+AZA, w analizie wrażliwości (scenariusz OS1) przetestowano drugie najlepsze dopasowanie – rozkład gamma uogólniony.

Dla AZA jako najlepiej dopasowany wybrano model wykładniczy, w analizie wrażliwości (scenariusz OS2) przetestowano drugie najlepsze dopasowanie – rozkład Weibulla.

Podsumowanie

W poniższej tabeli podsumowano rozkłady uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 4.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – OS

Schemat	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Scenariusz AW
VEN+AZA	log-normalny	gamma uogólniony	Scenariusz OS1
AZA	wykładniczy	We bulla	Scenariusz OS2

3.3.3. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

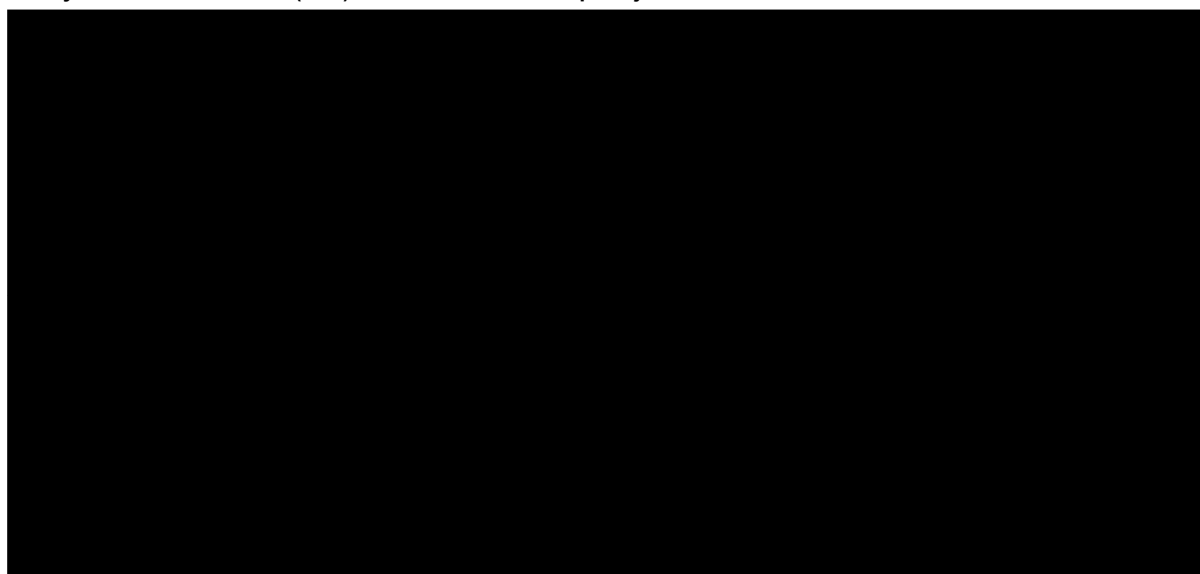
W procesie wyboru modelu przeżycia wzięto pod uwagę następujące kryteria wyboru najlepiej dopasowanego parametrycznego modelu przeżycia:

- kryteria zgodności (AIC, BIC) oszacowano dla każdego modelu parametrycznego, w celu oceny na podstawie testów statystycznych dopasowania krzywej EFS (Tabela 5),
- nałożenie krzywych K-M dla EFS i przewidywanych krzywych w oparciu o każdy parametryczny model przeżycia w celu wizualnej oceny prognozy przeżycia,
- log-skumulowane wykresy hazardu dla OS wygenerowano na podstawie krzywych EFS K-M w celu oceny wzorca zagrożenia w czasie.

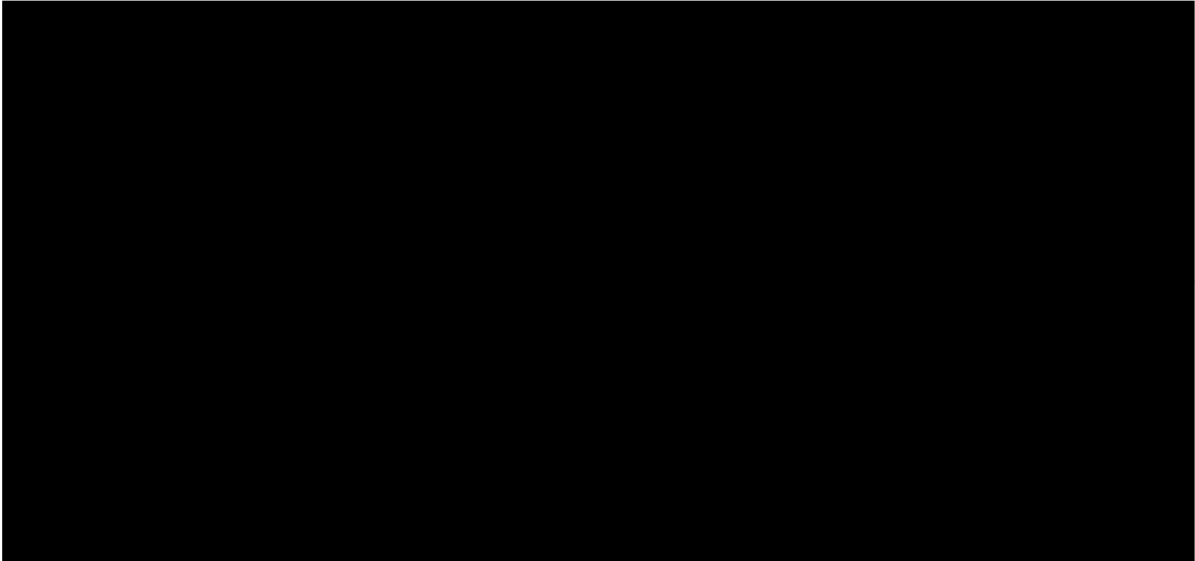
Tabela 5.
Statystyki ekstrapolacji EFS – AIC, BIC

Rozkład	AIC	BIC
VEN+AZA		
Wykładniczy	██████	██████
Weibulla	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████
Log-normalny	██████	██████
Gompertza	██████	██████
Gamma uogólniony	██████	██████
AZA		
Wykładniczy	██████	██████
Weibulla	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████
Log-normalny	██████	██████
Gompertza	██████	██████
Gamma uogólniony	██████	██████

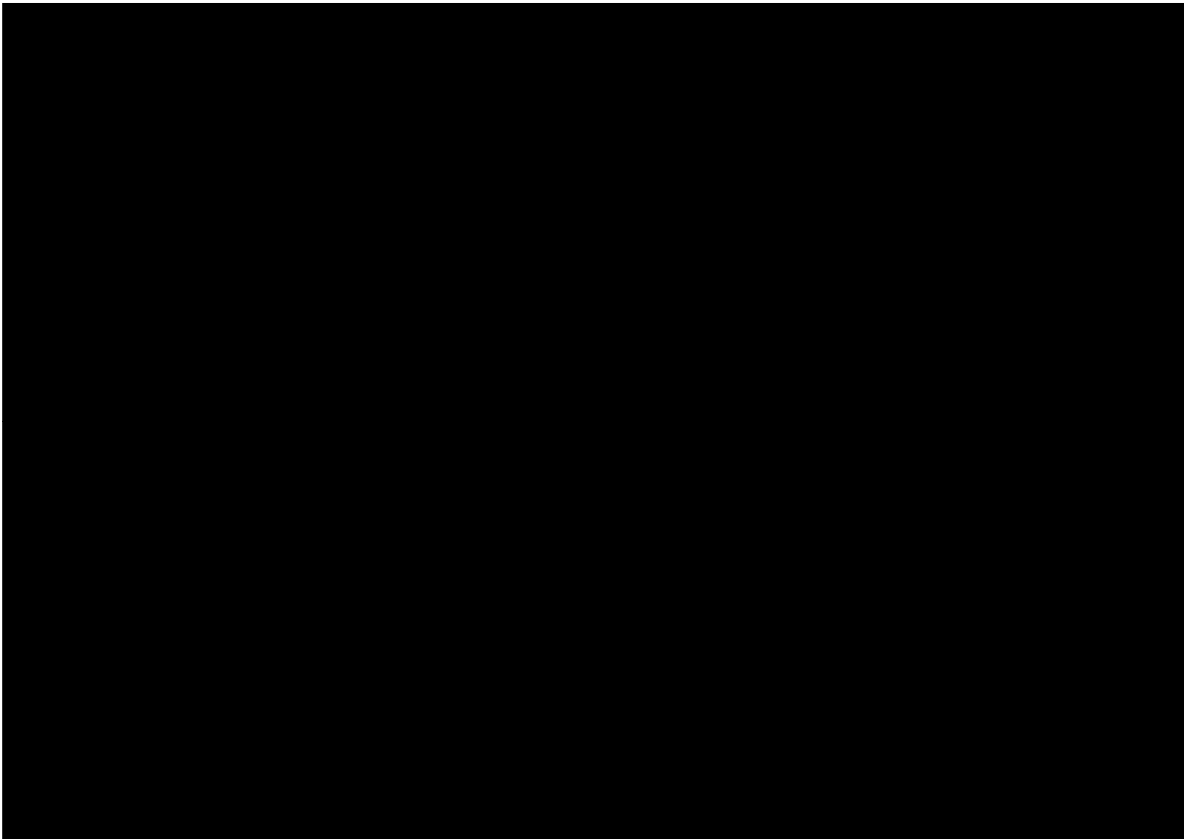
Wykres 5.
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) dla VEN+AZA – ekstrapolacja



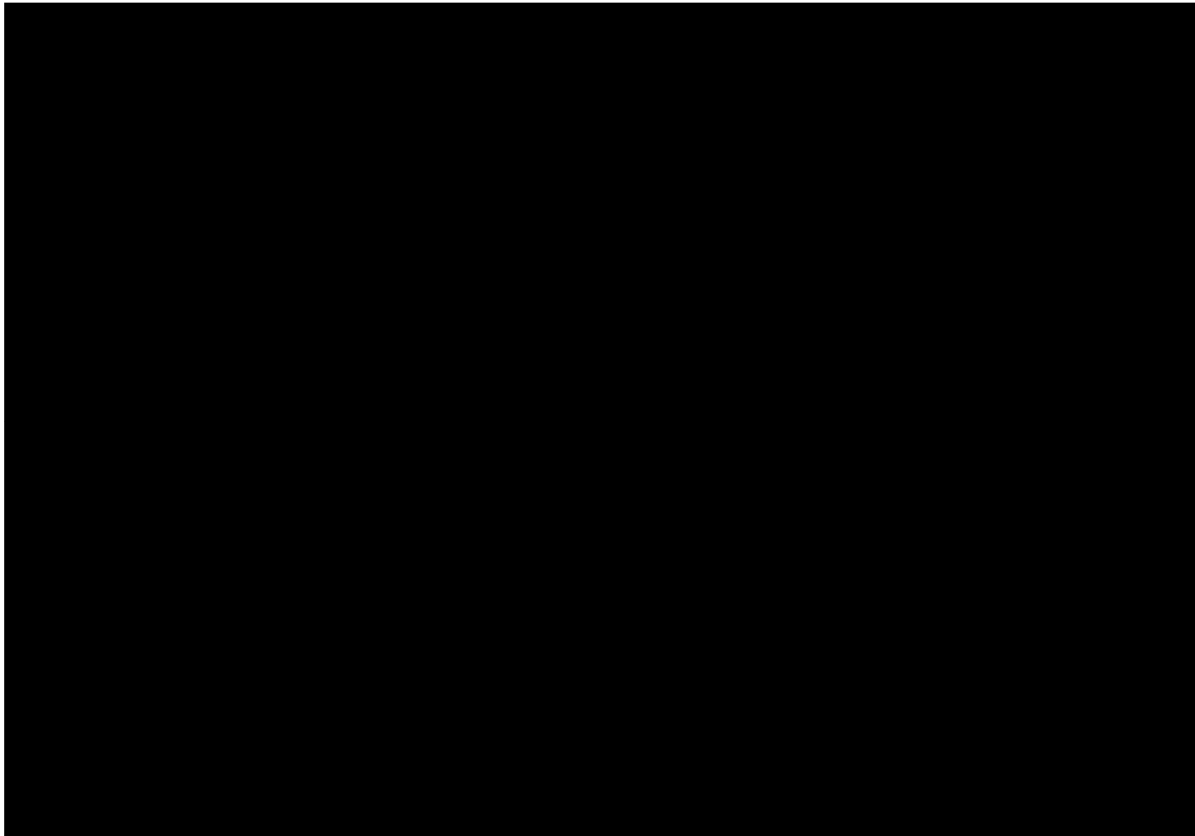
Wykres 6.
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) dla AZA – ekstrapolacja



Wykres 7.
Log-skumulowane wykresy hazardu dla EFS – VEN+AZA



Wykres 8.
Log-skumulowane wykresy hazardu dla EFS – AZA



Model Gompertza wybrano jako najlepiej dopasowany model dla VEN+AZA, w analizie wrażliwości (scenariusz EFS1) przetestowano drugie najlepsze dopasowanie – rozkład gamma uogólniony.

Dla AZA jako najlepiej dopasowany wybrano model wykładniczy, w analizie wrażliwości (scenariusz EFS2) przetestowano drugie najlepsze dopasowanie – rozkład Gompertza.

Obserwowany odsetek pacjentów uzyskujących CR/CRI, wynoszący [] dla VEN+AZA i [] dla AZA w badaniu VIALE-A, wykorzystano do oszacowania odsetka pacjentów z CR/CRI w stanie EFS. Odsetki zaczerpnięto z oryginalnego modelu, są one tożsame z wartościami prezentowanymi w analizie klinicznej.

Podsumowanie

W poniższej tabeli podsumowano rozkłady uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 6.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – EFS

Schemat	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Scenariusz AW
VEN+AZA	Gompertza	gamma uogólniony	Scenariusz EFS1
AZA	wykładniczy	Gompertza	Scenariusz EFS2

W poniższej tabeli podsumowano odsetek pacjentów uzyskujących CR/CRi dla każdego ze schematów.

Tabela 7.
Podsumowanie odsetka pacjentów uzyskujących CR/CRi

Schemat	CR/CRi (SE)
VEN+AZA	██████████
AZA	██████████

SE – błąd standardowy (ang. standard error)

3.3.4. Przeżycie długoterminowe

W modelu jako punkt wyleczenia dla populacji docelowej wybrano 5. rok leczenia. Po 5. roku, pacjenci, którzy pozostali przy życiu zostają uznani na wyleczonych. Takie podejście zostało uzasadnione w oryginalnym modelu danymi literaturowymi dotyczącymi innych leków stosowanych w AML oraz opiniami ekspertów, którzy wskazują, że punkt wyleczenia między 3. a 5. rokiem jest najbardziej prawdopodobnym scenariuszem klinicznym. W analizie podstawowej uwzględniono rok 5. jako punkt wyleczenia. Przeżycie wyleczonych pacjentów modelowane jest przy użyciu śmiertelności w populacji ogólnej, na podstawie polskich tablic trwania życia. Założenie o punkcie wyleczenia zmniejsza niektóre długoterminowe niepewności wynikające z ekstrapolacji danych poza maksymalny okres obserwacji. Oszacowany współczynnik przeżycia zastosowano do wszystkich pacjentów, którzy pozostali przy życiu po 5. roku. Aby w pełni ocenić wrażliwość związaną z tymi założeniami, przeprowadzono obszerne analizy scenariuszy na podstawie założeń dotyczących długoterminowego przeżycia, w tym zmianę założenia wyleczenia. W poniższej tabeli podsumowano założenia dotyczące przeżycia długoterminowego (Tabela 8)

Tabela 8.
Przeżycie długoterminowe – założenia modelu

Scenariusz	Opcja w modelu	Opis
Analiza podstawowa	<i>Long-term extrapolation applied to all patients alive , functionally_cured_cut_point = 5 lat</i>	Pacjenci pozostali przy życiu po 5 latach zostają uznani za wyleczonych
Analiza wrażliwości I (scenariusz LTE 1)	<i>Long-term extrapolation applied to all patients alive , functionally_cured_cut_point =3 lata</i>	Pacjenci pozostali przy życiu po 3 latach zostają uznani za wyleczonych
Analiza wrażliwości II (scenariusz LTE 2)	<i>Long-term extrapolation applied to patients in EFS, functionally_cured_cut_point =5 lat</i>	Pacjenci pozostali w stanie <i>Stable disease</i> po 5 latach zostają uznani za wyleczonych
Analiza wrażliwości III (scenariusz LTE 3)	<i>No long-term extrapolation applied</i>	Brak uwzględnienia zdefiniowanego punktu wyleczenia

3.3.5. Przeszczepienie komórek hematopoetycznych (HSCT)

W modelu, w celu odzwierciedlenia naturalnego przebiegu leczenia pacjentów z populacji docelowej analizy przyjęto, że pacjenci po początkowym leczeniu z zastosowaniem porównywanych schematów

mogą mieć wykonany HSCT. W modelu oryginalnym odsetki pacjentów, u których wykonano HSCT uzyskano z tego samego badania klinicznego, na podstawie którego dokonano oceny skuteczności porównywanej terapii VEN + AZA vs AZA (tj. z badania VIALE-A). Przyjęto, że wykonanie HSCT znajduje odzwierciedlenie w skuteczności porównywanej interwencji (w przeżyciu całkowitym pacjentów oraz przeżyciu wolnym od zdarzeń).

W scenariuszu podstawowym odsetek pacjentów, u których wykonano HSCT, zaczerpnięto z modelu oryginalnego dostarczonego przez Zamawiającego [11]. Dane wykorzystane w modelu oryginalnym nie uwzględniały rozkładu przeszczepienia pomiędzy przeszczepienie autologiczne, allogeniczne oraz przeszczepienie haploidentyczne. W związku z tym, dane z modelu oryginalnego skorygowano o dane uzyskane z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych tak, aby uwzględniały rodzaje przeszczepień. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym wykorzystano wartości otrzymane w oparciu o wyniki ankiety skierowanej do ekspertów klinicznych. Szczegółowe informacje odnośnie danych uzyskanych od ekspertów klinicznych oraz przeprowadzonych na ich podstawie zaprezentowano w analizie wpływu na budżet [8]. Poniżej zestawiono wartości uwzględnione w poszczególnych scenariuszach niniejszej analizy (Tabela 9).

Tabela 9.
Odsetek pacjentów, u których wykonano HSCT – wartości uwzględnione w analizie

Schemat leczenia	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości (scenariusz F-HSCT)	
	Przeszczepienie allogeniczne	Przeszczepienie haploidentyczne	Przeszczepienie allogeniczne	Przeszczepienie haploidentyczne
VEN + AZA	■	■	■	■
AZA	■	■	■	■

3.4. Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia określono na podstawie danych z badania klinicznego. Medianę czasu trwania leczenia (wyrażoną w miesiącach) zaobserwowaną w badaniu przeliczono na medianę liczby cykli leczenia. W poniższej tabeli zastawiono otrzymane wartości.

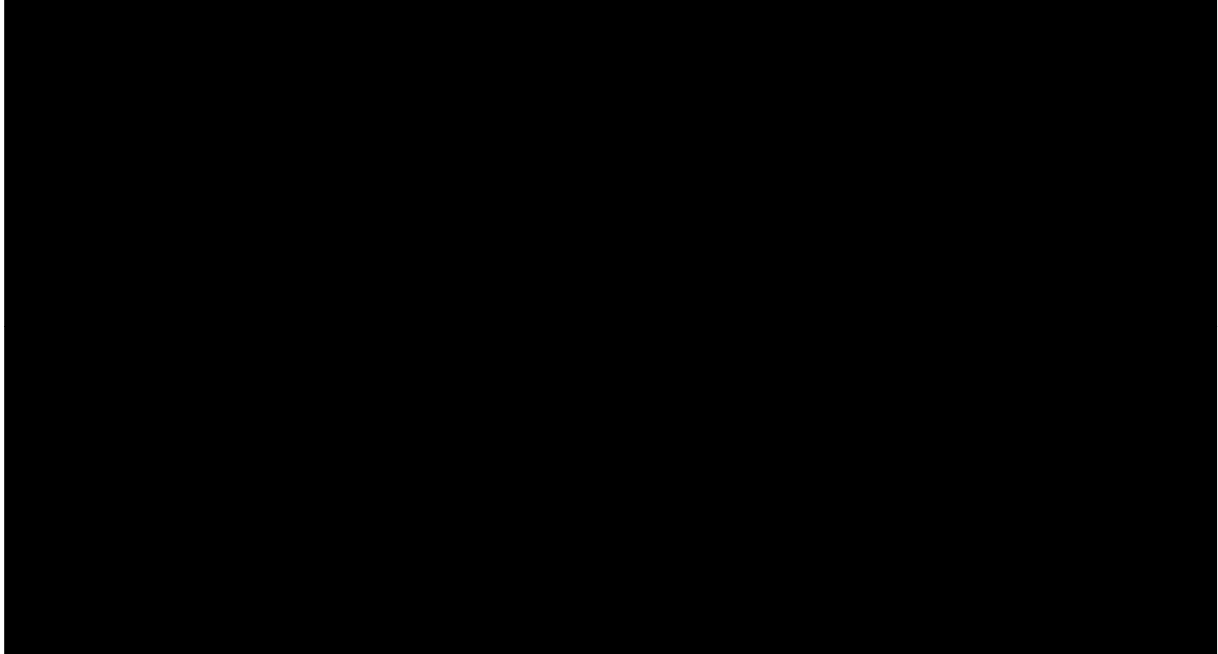
Tabela 10.
Czas trwania leczenia – wartości w analizie

Interwencja	Mediana czasu trwania leczenia	
	W miesiącach	W cyklach*
VEN+AZA	■	■
AZA	■	■

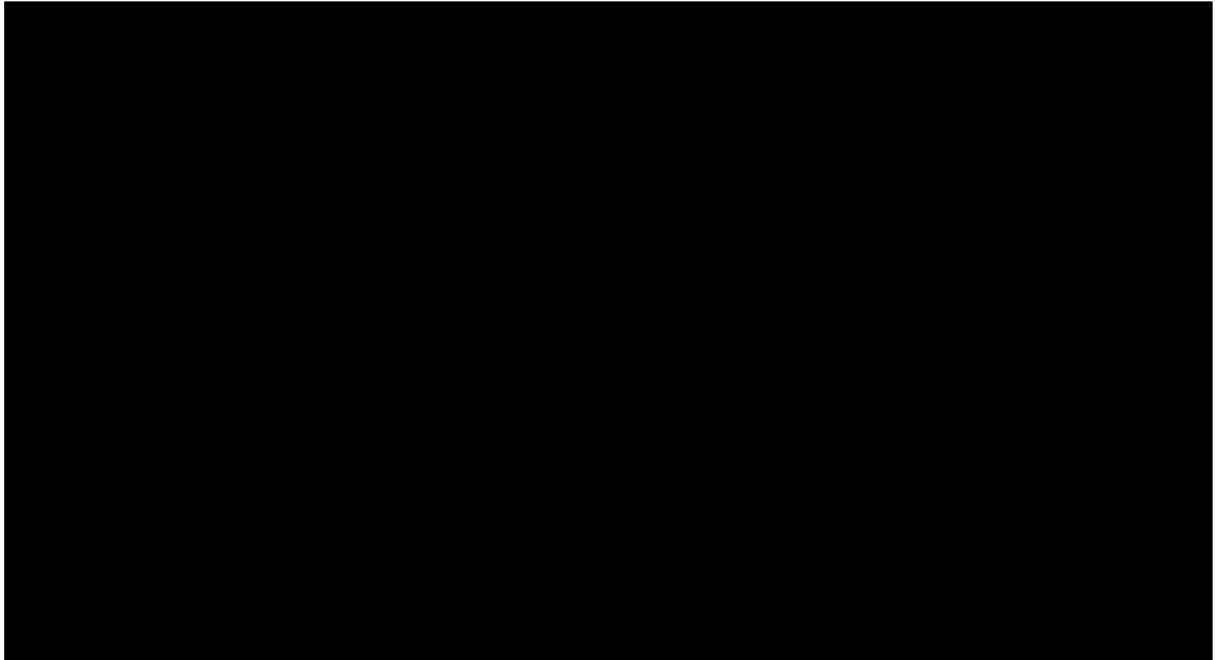
*Przy założeniu, że cykl ma 28 dni

Następnie zastosowano model wykładniczy do ekstrapolacji czasu leczenia poza okres obserwacji. Na poniższych wykresach przedstawiono czas trwania leczenia dla każdej z interwencji uwzględniony w analizie.

Wykres 9.
Krzywa czasu trwania leczenia (ToT) – VEN+AZA



Wykres 10.
Krzywa czasu trwania leczenia (ToT) – AZA



Na podstawie krzywych czasu trwania leczenia oszacowano koszty leków, koszty podania oraz koszty monitorowania leczenia.

W analizie wrażliwości (scenariusz ToT) wykorzystano średni czas leczenia raportowany bezpośrednio w badaniach klinicznych. Wartości zestawiono w tabeli (Tabela 11).

Tabela 11.
Czas trwania leczenia – analiza wrażliwości (scenariusz ToT)

Interwencja	Średni czas trwania leczenia	
	W miesiącach	W cyklach*
VEN+AZA	■	■
AZA	■	■

*Przy założeniu, że cykl ma 28 dni

3.5. Dawkowanie

Dawkowanie interwencji uwzględnionych w analizie zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet [8].

Tabela 12.
Dawkowanie interwencji uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	Dawkowanie
VEN + AZA	
Wenetoklaks	<ul style="list-style-type: none"> • Dzień 1: 100 mg na dobę • Dzień 2: 200 mg na dobę • Dzień 3 i kolejne: 400 mg na dobę
Azacytydyna	• 75 mg/m ² p.c., w dniach 1-7 każdego 28-dniowego cyklu
AZA	
Azacytydyna	• 75 mg/m ² p.c., w dniach 1-7 każdego 28-dniowego cyklu

W badaniach klinicznych pacjenci nie zawsze otrzymują pełne dawki przepisanego leczenia, podobnie jak w warunkach rzeczywistych. W związku z tym dane z badań klinicznych mogą najlepiej odzwierciedlać skuteczność dawki otrzymanej, a nie dawki zaplanowanej do podania. Aby uwzględnić ten fakt, intensywność dawki rozważano w modelu ekonomicznym i wykorzystano do dostosowania kosztów leku proporcjonalnie do dawek otrzymanych przez pacjentów w badaniu klinicznym. Intensywność dawki substancji w schematach VEN+AZA i AZA zaczerpnięto z badania VIALE-A.

Tabela 13.
Intensywność dawki – dane uwzględnione w obliczeniach

Schemat	Wartość
VEN+AZA	■
AZA	■

3.6. Bezpieczeństwo

Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu w niniejszej analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3.-4. występujące u co najmniej 5% pacjentów w co najmniej jednej z porównywanych grup. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych z oryginalnego modelu [7] zestawiono z częstościami raportowanymi w analizie klinicznej. W przypadku różnic w raportowanych wartościach, w analizie przyjęto wyższe odsetki.

Tabela 14.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – VEN+AZA vs AZA

Zdarzenie niepożądane	Oryginalny model		AK		Wartość w analizie	
	VEN+AZA	AZA	VEN+AZA	AZA	VEN+AZA	AZA
Anemia	████	████	████	████	████	████
Migotanie przedsionków	████	████	████	████	████	████
Gorączka neutropeniczna	████	████	████	████	████	████
Nadciśnienie	████	████	████	████	████	████
Hipokaliemia	████	████	████	████	████	████
Hipofosfatemia	████	████	████	████	████	████
Leukopenia	████	████	████	████	████	████
Neutropenia	████	████	████	████	████	████
Zapalenie płuc	████	████	████	████	████	████
Sepsa	████	████	████	████	████	████
Trombocytopenia	████	████	████	████	████	████
Zakażenie dróg moczowych	████	████	████	████	████	████

3.7. Użyteczności stanów zdrowia

3.7.1. Wprowadzenie

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie doniesień naukowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do etapu analizy pełnych tekstów włączono 5 publikacji, w których odnotowano dane odnośnie spadku użyteczności po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku. W dalszej części rozdziału przeanalizowano szczegółowo odnalezione źródła danych.

W badaniu Joshi 2019 [12] udział wzięło 210 przedstawicieli populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Celem badania było wyznaczenie wartości użyteczności dla dziesięciu stanów zdrowia związanych z ostrą białaczką szpikową. Zostały one wyznaczone z zastosowaniem metody złożonego handlowania

czasem (cTTO, ang. *composite time trade off*). W badaniu wartości użyteczności wahały się od 0,94 (dla długookresowej obserwacji po przeszczepie) do -0,21 (dla stanu zdrowia bezpośrednio po przeszczepie). W niniejszej analizie uwzględniono tylko te stany zdrowia, które odnosiły się do stanu po przeszczepie – pozostałe stany zdrowia wyszczególnione w badaniu nie odpowiadały stanom zdrowia w modelu oryginalnym niniejszej analizy. Poniżej zaprezentowano wartości odnalezione w publikacji Joshi 2019 [12] i poddane dalszej analizie (Tabela 15).

Tabela 15.
Wartości użyteczności dla stanów po przeszczepie z badania Joshi 2019 [12]

Stan zdrowia	Średnia	SD
Stan zdrowia po przeszczepie < 1 roku	0,75	0,32
Stan po przeszczepie > 1 roku, brak komplikacji	0,94	0,13
Stan po przeszczepie > 1 roku, GVHD	0,37	0,55

GVHD – choroba przeciw gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*)

Na podstawie powyższych wartości spadek użyteczności po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku wyznaczony jako różnica między stanem po przeszczepie < 1 roku oraz stanem po przeszczepie > 1 roku bez wystąpienia komplikacji wyniósł 0,19 (Tabela 16).

Tabela 16.
Spadek użyteczności po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku na podstawie danych z badania Joshi [12]

Stan zdrowia	Wartość
Spadek użyteczności po przeszczepie szpiku	-0,19

W publikacji Matza 2019 [13] udział wzięło 200 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Badanie przeprowadzono w formie wywiadów, a użyteczności wyznaczono metodą TTO. W badaniu wyszczególniono 12 stanów zdrowia związanych z ostrą białaczką szpikową, które zostały podzielone na dwie grupy. Pierwszą grupę stanowiło siedem stanów zdrowia związanych z leczeniem z zastosowaniem chemioterapii (jeden stan zdrowia odnoszący się do remisji pomiędzy terapiami, dwa stany zdrowia dla różnych schematów w fazie indukcji leczenia oraz 4 stany zdrowia odnośnie schematów stosowanych na etapie konsolidacji leczenia), natomiast do drugiej grupy należy pozostałych 5 stanów zdrowia (stan dla AML, trwałej remisji, najlepszego leczenia wspomagającego, leczenia z zastosowaniem leków hipometylujących oraz transplantacji).

Stany zdrowia wyszczególnione w publikacji Matza 2019 [13] nie odpowiadają stanom zdrowia z modelu oryginalnego. Jednak w publikacji wyznaczono spadek użyteczności związany z transplantacją (jako różnicę między stanem trwałej remisji, a stanem po transplantacji). Wartość ta została poddana dalszej analizie (Tabela 17).

Tabela 17.
Spadek użyteczności po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku na podstawie danych z badania Matza [13]

Stan zdrowia	Wartość
Spadek użyteczności po przeszczepie szpiku	-0,21

Celem badania Castejon 2018 [14] było określenie wartości użyteczności dla stanów zdrowia wcześniej nieleczonych pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Badanie zostało przeprowadzone w populacji ogólnej Wielkiej Brytanii, grupa badanych składała się ze 125 osób, a użyteczności zbierano metodą TTO. W publikacji wyszczególniono użyteczności stanów zdrowia dla stanu po transplantacji (0,30) oraz dla remisji choroby (0,62). Na potrzeby niniejszej analizy wielkość spadku użyteczności z powodu transplantacji wyznaczono jak powyżej (tj. jako różnicę między stanem określonym jako remisja i stanem określonym jako transplantacja). Otrzymaną wartość zaprezentowano poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Spadek użyteczności po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku na podstawie danych z badania Castejon 2018 [14]

Stan zdrowia	Średnia	95% CI
Remisja	0,62	(0,57; 0,67)
Transplantacja	0,30	(0,22; 0,38)
Spadek użyteczności związany z transplantacją	-0,32	-

Dane wykorzystane w ramach badania Horvath-Walsh 2019 [15] pochodzą z programu *The Adelphi AML Disease Specific Programme*, w którym zbierano dane z perspektywy lekarzy oraz ich konsultantów w okresie od lutego do maja 2015 r. Badania w ramach programu *The Adelphi AML Disease Specific Programme* to szerokie badania prowadzone w celu zapewnienia obiektywnych obserwacji rzeczywistej praktyki klinicznej z punktu widzenia lekarza i pacjenta. Użyteczności wyznaczono w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-3L. W publikacji porównano użyteczności uzyskane w grupie pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych i tych, u których takiego zabiegu nie wykonano. W wyniki porównania wartości użyteczności pomiędzy obiema grupami otrzymano, że spadek użyteczności w związku z transplantacją wynosi 0,1 (Tabela 19).

Tabela 19.
Spadek użyteczności po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku na podstawie danych z badania Horvath-Walsh 2019 [15]

Stan zdrowia	Średnia
Pacjenci, u których nie wykonano przeszczepienia	0,75
Pacjenci, u których wykonano przeszczepienie	0,65
Spadek użyteczności związany z transplantacją	-0,10

Ze względu na małą liczebność obu grup (10 i 82 osoby odpowiednio w grupie pacjentów, u których przeprowadzono zabieg i u których tego zabiegu nie przeprowadzono) różnice pomiędzy obiema grupami nie były istotne statystycznie. W związku z powyższym spadek użyteczności wyznaczony w oparciu o dane z badania Horvath-Walsh 2019 [15] nie został uwzględniony w dalszej analizie.

W badaniu Kurosawa 2016 [16] zaprezentowano dane odnośnie jakości życia po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku wyrażone za pomocą wskaźnika EQ-5D w populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową. W badaniu dokonano ograniczenia badanej populacji do pacjentów w wieku 16–70 lat. Poniżej zaprezentowano wartości użyteczności z badania (Tabela 20).

Tabela 20.
Wartości użyteczności dla stanów po przeszczepie z badania Kurosawa 2016 [16]

Stan zdrowia	Ogółem	< 1 roku	1-2 lat	3-5 lat	>5 lat
Przeszczep (wszyscy pacjenci)	0,74	0,59	0,75	0,74	0,76
Przeszczep (brak GVHD)	0,79	0,51	0,77	0,81	0,83
Przeszczep (z GVHD)	0,67	0,71	0,73	0,67	0,74

Na potrzeby niniejszej analizy dokonano porównania wartości użyteczności w stanie po przeszczepie z uwzględnieniem wszystkich pacjentów (z GVHD oraz bez GVHD). Porównanie wartości przeprowadzono pomiędzy wartością odpowiadającą użyteczności stanu zdrowia w okresie krótszym niż rok po przeszczepie oraz wartości średniej z pozostałych (Tabela 21).

Tabela 21.
Spadek użyteczności po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku na podstawie danych z badania Kurosawa 2016 [16]

Stan zdrowia	Średnia
Pacjenci do 12 miesięcy od wykonania przeszczepienia	0,59
Pacjenci, powyżej 12 miesięcy od wykonania przeszczepienia	0,75
Spadek użyteczności związany z transplantacją	-0,16

3.7.2. Wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia zostały zebrane w ramach badania VIALE-A oraz VIALE-C z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. Badanie VIALE-C to wieloośrodkowe randomizowane podwójnie zaślepienie badanie kontrolne III fazy, w którym oceniono stosowanie wenetoklaksu dodanego do schematu LDAC (niskodawkowa cytarabina) w porównaniu do LDAC (porównanie uwzględnione w modelu globalnym). Ze względu na brak odrębnych danych z badania VIALE-A i VIALE-C, w analizie uwzględniono dane łączne, jak w modelu globalnym. Ze względu na zbliżone kryteria włączenia do terapii oraz zbliżone charakterystyki początkowe pacjentów (opisane w aneksie,

rozd. A.3) podejście takie nie x) podejście takie nie wpływa na wiarygodność przeprowadzonych obliczeń.

Dane niezbędne do wyznaczenia wartości użyteczności stanów zdrowia przed wystąpieniem progresji choroby były zbierane w 1 dniu każdego cyklu leczenia począwszy od cyklu pierwszego aż do ostatniej wizyty po przerwaniu leczenia. Do określenia wartości EQ-5D wykorzystano zbiorcze dane z badań VIALE-A oraz VIALE-C. Zebranie danych ze wszystkich dostępnych dowodów zwiększyło ogólną wielkość próby oraz zmniejszyło niepewność związaną z oszacowaniem wartości użyteczności. W zbiorczych danych liczba pacjentów, od których uzyskano wyniki na początku badania (tj. w trakcie badania przesiewowego lub na dzień przed 1 dniem 1 cyklu), w dniu 1 cyklu 3, cyklu 5, cyklu 7, cyklu 9, cyklu 11, cyklu 13, cyklu 15, cyklu 17, cyklu 19, cyklu 21, cyklu 23, cyklu 25 oraz w czasie wizyty końcowej to odpowiednio 576, 338, 250, 205, 159, 126, 112, 82, 60, 43, 23, 13, 6 oraz 125 pacjentów. Wizytę końcową zdefiniowano jako ostatnią wizytę w dniu lub po progresji choroby, nawrotu CR/CRi lub niepowodzeniu leczenia.

Statystyki opisowe odnoszące się do wartości użyteczności wygenerowanych przy użyciu EQ-5D na poziomie pacjenta ze zbiorczych danych z badań VIALE-A oraz VIALE-C wyznaczono zgodnie z następującymi kategoriami modelowych stanów zdrowia:

- wartość EQ-5D dla stanu EFS: wszystkie oceny pacjentów w stanie EFS, tj. dane w dniu lub po dacie rozpoczęcia leczenia i przed wystąpieniem nawrotu, progresji choroby, niepowodzenia leczenia lub zgonu. Definicja stanu EFS jest zgodna z definicją stanu EFS wykorzystywaną w badaniach VIALE-A i VIALE-C.
- wartość EQ-5D dla stanu EFS z CR/CRi: wszystkie dane odnośnie EQ-5D dla pacjentów w stanie EFS z CR/CRi, czyli jakakolwiek ocena w dniu wystąpienia lub po dacie wystąpienia CR/CRi,
- wartość EQ-5D dla stanu EFS bez CR/CRi: wszystkie dane EQ-5D dla pacjentów w stanie EFS bez CR/CRi, tj. każda ocena przed wystąpieniem CR/CRi,
- wartość EQ-5D dla stanu PD/RL: wszystkie dane odnośnie EQ-5D dla pacjentów z chorobą postępującą lub chorobą nawrotową. Stan PD/RL został zdefiniowany jako dowolna ocena w dniu lub po dacie wystąpienia progresji choroby, nawrotu CR/CRi lub niepowodzenia leczenia.

Wartości użyteczności zostały wyznaczone w oparciu o dane zebrane za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L, a następnie przekształcone przy użyciu algorytmu zaprezentowanego w publikacji van Hout 2012 [17]. Otrzymany zestaw danych został przeliczony na użyteczności za pomocą zestawu wartości dla populacji Wielkiej Brytanii. W obliczeniach brakującym danym nie zostały przypisane żadne wartości. Otrzymane wartości użyteczności (wartość średnią oraz odchylenie standardowe) dla wyszczególnionych stanów zdrowia zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Wartości użyteczności otrzymane na podstawie danych zebranych w ramach badania VIALE-A oraz VIALE-C

Stan zdrowia	Liczba pacjentów	Liczba uzyskanych ocen	Średnia	SD
EFS	■	■	■	■
EFS z CR/CRi	■	■	■	■
EFS bez CR/CRi	■	■	■	■
PD/RL	■	■	■	■

W celu wyznaczenia odpowiednich wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu dopasowano liniowy model mieszany. Otrzymane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Użyteczności EQ-5D dla stanów zdrowia z modelu

Stan zdrowia	Średnia	SE
EFS z CR/CRi	■	■
EFS bez CR/CRi	■	■
PD/RL	■	■

W modelu oryginalnym przyjęto, że wartości użyteczności są zależne od stanu zdrowia, ale niezależne od stosowanego leczenia. W analizie podstawowej autorzy oryginalnego modelu uwzględnili wartości użyteczności otrzymane na podstawie danych zebranych w ramach badania VIALE-A oraz badania VIALE-C. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartości prezentowane w dokumencie NICE dla azacytydyny (NICE TA 399 [18]). W modelu przyjęto dla zgonu wartość użyteczności równą 0. W analizie podstawowej pacjentom, którzy przeżyli do momentu wyleczenia (5 lat w analizie podstawowej), w późniejszym czasie naliczano wartość użyteczności odpowiadającą stanowi EFS z CR/CRi. Dane odnośnie spadku użyteczności związanymi z występowaniem zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie publikacji Wehler 2018 [19]. W przypadku zdarzeń niepożądanych, które nie zostały wymienione w publikacji, przyjęto wartość spadku użyteczności na tym samym poziomie, co zdarzeniom niepożądanych z tej samej kategorii lub na podstawie średniej z pozostałych zdarzeń niepożądanych. Wartości użyteczności uwzględnione w modelu oryginalnym zaprezentowano poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Wartości użyteczności wykorzystane w modelu oryginalnym

Parametr	Wartość	Źródło
Analiza podstawowa		
EFS with CR/CRi	■	
EFS bez CR/CRi	■	Badanie VIALE-A i badanie VIALEe-C
PD/RL	■	

Parametr	Wartość	Źródło
Przeżycie powyżej 5 lat	■	Założenie
Analiza wrażliwości		
EFS with CR/CRi	0,771	NICE TA399 [18]
EFS bez CR/CRi	0,716	
PD/RL	0,623	
Przeżycie powyżej 5 lat	0,771	Założenie
Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych		
Anemia	-0,090	Wehler 2018 [19] / model oryginalny
Migotanie przedsionków	-0,121	
Gorączka neutropeniczna	-0,090	
Nadciśnienie	-0,020	
Hipokaliemia	-0,121	
Hipofosfatemia	-0,121	
Leukopenia	-0,090	
Neutropenia	-0,090	
Zapalenie płuc	-0,218	
Sepsa	-0,218	
Trombocytopenia	-0,090	
Zakażenie dróg moczowych	-0,218	

W modelu przyjęto, że pacjenci po leczeniu mogą otrzymać HSCT. Zgodnie z publikacją Guadagnalo 2006 [20] autorzy oryginalnego modelu przyjęli, że u pacjentów, u których wykonano zabieg HSCT występuje dodatkowy spadek użyteczności stanu zdrowia (w wysokości -0,3).

■ Spadek użyteczności naliczony w zależności od stosowanego leczenia zaprezentowano poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Spadek użyteczności związany z HSCT

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów, u których wykonano HSCT	Spadek użyteczności na pacjenta w modelu	Czas trwania obniżenia użyteczności w związku z HSCT (cykle)
VEN+AZA	■	■	■
AZA	■	■	■

3.7.3. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania doniesień naukowych nie odnaleziono źródeł danych, na podstawie których możliwe było wyznaczenie wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu oraz spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń

niepożądanych. W związku z tym, do obliczeń zastosowano wartości wykorzystane przez autorów oryginalnego modelu – wartości użyteczności dla stanów zdrowia wyznaczone na podstawie danych zebranych w ramach badania VIALE-A i badania VIALE-C (Tabela 26) oraz spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych na podstawie publikacji Wehler 2010 [19]. Uwzględnione w obliczeniach spadki użyteczności w związku z występowaniem zdarzeń niepożądanych przedstawia Tabela 27.

Tabela 26.
Wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu

Stan zdrowia	Średnia
Analiza podstawowa	
EFS z CR/CRi	█
EFS bez CR/CRi	█
PD/RL	█
Analiza wrażliwości (scenariusz U)	
EFS z CR/CRi	0,771
EFS bez CR/CRi	0,716
PD/RL	0,623

Tabela 27.
Obniżenie użyteczności w związku z występowaniem zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w obliczeniach

Zdarzenie niepożądane	Wartość	Zdarzenie niepożądane	Wartość
Anemia	-0,090	Leukopenia	-0,090
Migotanie przedsionków	-0,121	Neutropenia	-0,090
Gorączka neutropeniczna	-0,090	Zapalenie płuc	-0,218
Nadciśnienie	-0,020	Sepsa	-0,218
Hypokaliemia	-0,121	Trombocytopenia	-0,090
Hipofosfatemia	-0,121	Zakażenie dróg moczowych	-0,218

Wartość obniżenia użyteczności związana z HSCT określona na podstawie danych z badania Castejon 2018 [14] jest zbliżona do wartości użyteczności wykorzystanej przez autorów oryginalnego modelu (0,32 vs 0,3). Spadek użyteczności z powodu HSCT wyznaczony w oparciu o dane z badań Joshi 2019 [12], Matza 2019 [13], Kurosawa 2016 [16] waha się od -0,19 do -0,16.

Największy spadek użyteczności związany z procedurą transplantacji uzyskano na podstawie danych z publikacji Castejon 2018 [14]. █

█

█

█

█

Zatem wartości z publikacji

Castejon 2018 [14] zostały uwzględnione w scenariuszu podstawowym niniejszej analizy. Dodatkowo, ze względu na niepewność tego parametru, zdecydowano się w ramach analizy wrażliwości przetestować wartość z badania Kurosawa 2016 [16], czyli wartość najbardziej odstającą od tej uwzględnionej w scenariuszu podstawowym (Tabela 28).

Tabela 28.
Spadek użyteczności związany z HSCT – wartości uwzględnione w obliczeniach

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	-0,32
Analiza wrażliwości (scenariusz U HSCT1)	-0,16

W tabeli poniżej zaprezentowano spadek użyteczności związany z wykonaniem HSCT przypadający na jednego pacjenta po zastosowaniu poszczególnych schematów terapii (Tabela 29).

Tabela 29.
Spadek użyteczności związany z HSCT przypadający na jednego pacjenta

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów, u których wykonano przeszczepienie allogeniczne	Odsetek pacjentów, u których wykonano przeszczepienie haploidentyczne	Spadek użyteczności na pacjenta	Czas trwania obniżenia użyteczności w związku z HSCT (cykle)
VEN+AZA	■	■	■	■
AZA	■	■	■	■

3.8. Koszty

3.8.1. Koszty interwencji

3.8.1.1. Koszt preparatu Venclyxto®

Koszt wenetoklaksu otrzymano od Zamawiającego. Zaproponowana cena wenetoklaksu jest zgodna z aktualnie obowiązującą ceną leku Venclyxto® (aktualne obwieszczenie MZ [21]) Obecnie preparat Venclyxto® refundowany jest w ramach programu lekowego *B.103 – Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem*. Szczegółowe informacje dotyczące ceny preparatu Venclyxto® zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Koszt preparatu Venclyxto®

■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

[Redacted text block]

Tabela 31.

[Redacted text]

[Redacted text block]

Tabela 32.

[Redacted text]

3.8.1.2. Koszty AZA

W celu określenia kosztów leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii przyjęto następującą metodykę:

- w pierwszym kroku sprawdzono czy dane dotyczące realnego kosztu dla leków zawierających daną substancję czynną są dostępne w ramach komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu

rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [22],

- w drugim kroku (jeżeli nie odnaleziono danych w kroku pierwszym) dla leków zawierających daną substancję czynną poszukiwano przetargów na zakup leków,
- w trzecim kroku sprawdzono, czy ceny jednostkowe leków z odnalezionych przetargów zawierających daną substancję czynną nie są wyższe niż obowiązujący limit finansowania [21] (jeżeli były wyższe, to cenę jednostkową obliczono na podstawie obowiązującego limitu finansowania).

Koszt substancji czynnych na podstawie komunikatu NFZ

W opublikowanym przez NFZ komunikacie [22] odnaleziono dane dotyczące średniego kosztu rozliczenia azacytydyny. W analizie przyjęto średni realny koszt tej substancji czynnej na podstawie danych z września 2021 r. (ostatni miesiąc, dla którego są dostępne dane w komunikacie NFZ). Średni koszt 1 mg wymienionej substancji czynnej raportowany w komunikacie DGL przedstawiono poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.
Koszt azacytydyny na podstawie danych NFZ

Kod świadczenia	Substancja czynna	Droga podania	Jednostka	Koszt jednostki
5.08.10.0000077	azacytydyna	pozajelitowo	1 mg	6,25 zł

Z informacji zawartych w Obwieszczeniu MZ z dnia 21 października 2021 r. [21] wynika, że od 1 listopada 2021 r. refundowany jest preparat *Azacidine Sandoz* zawierający AZA. Limit finansowania dla tego leku jest niższy niż w przypadku pozostałych zawierających AZA finansowanych również przed 1 listopada 2021 r (Tabela 34).

Tabela 34.
Limit finansowania azacytydyny przez NFZ

Substancja	Nazwa handlowa	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	
				Koszt za opakowanie	Koszt za mg
Azacytydyna	Azacidine Mylan	25 mg/ml	1 fiol. z 100 mg	564,73 zł	5,65 zł
	Azacidine Accord	25 mg/ml	1 fiol. z 100 mg	663,39 zł	6,63 zł
	Azacidine Pharmascience	25 mg/ml	1 fiol. z 100 mg	544,32 zł	5,44 zł
	Azacidine Pharmascience	25 mg/ml	1 fiol. z 150 mg	816,48 zł	5,44 zł
	Azacidine Sandoz	100 mg	1 fiol.	542,05 zł	5,42 zł
	Vidaza	25 mg/ml	1 fiol. z 100 mg	663,39 zł	6,63 zł

Raportowany w komunikacie NFZ [22] średni koszt AZA nie uwzględnia kosztu leku refundowanego od 1 listopada 2021 r. W związku z tym w obliczeniach zdecydowano się uwzględnić koszt AZA w

oparciu o limit finansowania dla leku *Azacitidine Sandoz* opublikowany w Obwieszczeniu MZ [21]. Koszt określony na podstawie danych z komunikatu NFZ został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości (Tabela 35).

Tabela 35.
Koszt 1 mg AZA uwzględniony w obliczeniach

Scenariusz	Koszt za mg
Analiza podstawowa	5,42 zł
Analiza wrażliwości	6,25 zł

Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie obliczonej ceny jednostkowej substancji czynnej (Tabela 36).

Tabela 36.
Ceny jednostkowe AZA uwzględnione w analizie

Scenariusz	Cena za mg	
	NFZ	NFZ + pacjent
Analiza podstawowa	5,42 zł	
Analiza wrażliwości	6,25 zł	

3.8.2. Pozostałe koszty

Wartości pozostałych kosztów zostały zaczerpnięte z analizy wpływu na budżet [8]. W poniższej tabeli zestawiono koszty wykorzystane w przeprowadzanych obliczeniach (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszty uwzględnione w analizie

Schemat leczenia	NFZ	NFZ + pacjent
Koszty podania leków (na jeden cykl leczenia)		
VEN + AZA	3 407,04 zł	
AZA	4 456,21 zł	
Koszty monitorowania i diagnostyki (na rok leczenia)		
VEN + AZA – I rok	9 415,90 zł	
VEN + AZA – II rok i kolejne	9 132,90 zł	
AZA	1 622,40 zł	
Koszty leków wspomagających w trakcie I linii leczenia (na cykl leczenia)		
AZA	■	■
VEN+AZA	■	■

Schemat leczenia	NFZ	NFZ + pacjent
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (koszt naliczany jednorazowo)		
VEN+AZA		
AZA		
Koszt transplantacji komórek homatopoetycznych (koszt naliczany jednorazowo)		
Przeszczepienie allogeniczne	301 493,21 zł	301 784,54 zł
Przeszczepienie haploidentyczne	348 258,04 zł	348 549,37 zł
Koszt przetoczenia preparatów krwi (koszt na jedno przetoczenie)		
Koncentrat krwinek czerwonych		
Płytki krwi		
Koszt hospitalizacji dodatkowych (koszt jednej hospitalizacji)		
Koszt hospitalizacji		167,11 zł
Koszty po progresji (koszt jednorazowy)		
Schemat leczenia w I linii		
AZA		
VEN+AZA		
Koszty leków wspomagających w trakcie II linii leczenia (koszt jednorazowy)		
AZA		
VEN+AZA		
Pozostałe koszty (koszt naliczany jednorazowo)		
Opieka terminalna (jednorazowo przy zgonie)		5 892,67 zł

Zgodnie z metodyką z modelu oryginalnego, dostarczonego przez Zamawiającego, koszty leczenia w kolejnej linii naliczane są pacjentom jednorazowo w pierwszym cyklu po wystąpieniu progresji choroby. Koszt ten uwzględnia średni czas trwania leczenia w kolejnej linii terapii. [REDACTED]

Zatem długość leczenia w kolejnej linii terapii jest krótka. Naliczanie kosztów kolejnych linii terapii cyklicznie pacjentom będącym w stanie po progresji choroby powodowałoby znaczne zawyżenie tych kosztów. W związku z tym wydaje się być zasadne podejście zastosowane przez autorów modelu oryginalnego i naliczanie kosztów kolejnej linii terapii pacjentom przechodzącym do stanu po progresji choroby w sposób jednorazowy.

W ramach analizy przetestowano dwa sposoby naliczania kosztów kolejnej linii leczenia. W ramach analizy podstawowej koszty całkowite kolejnej linii są naliczane, zgodnie z założeniami oryginalnego modelu, pacjentom wypadającym ze stanu *Stable disease*. Założenie to ma ograniczenia, pacjenci wypadający ze stanu SD to nie tylko pacjenci przechodzący do stanu *Progression disease*, ale również pacjenci umierający w stanie SD. W konsekwencji przyjęte podejście może zawyżać koszty

leczenia kolejnej linii. Ze względu na strukturę modelu nie ma możliwości wyróżnienia pacjentów przechodzących do stanu PD. Ze względu na niepewność przyjętej metodyki, w ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne obliczenia, w których koszty kolejnych linii naliczane są różnicy między pacjentami w stanie PD w cyklu n a pacjentami w stanie PD w cyklu n-1 (scenariusz NL 1). Taki sposób obliczeń prowadzi do ewentualnego niedoszacowania kosztów leczenia kolejnej linii (różnica liczby pacjentów w progresji w cyklu n i n-1 nie uwzględnia wszystkich pacjentów, u których progresja wystąpiła pomiędzy cyklem n-1 a n, gdyż część pacjentów w progresji mogła umrzeć w rozważanym czasie, a zatem realnie liczba pacjentów z nowo występującą progresją może być większa).

3.8.2.1. Zużycie zasobów

W niniejszej analizie przyjęto analogiczne założenia dotyczące zużycia zasobów kosztowych (tj. m.in. liczby hospitalizacji, liczby transfuzji itp.), jak w przeprowadzonej równolegle analizie wpływu na budżet [8]. Szczegółowe informacje przedstawiono w dokumencie BIA [8]. Szczegóły zestawiono w tabelach poniżej (Tabela 38, Tabela 39).

Tabela 38.
Średnia liczba przetoczeń preparatów krwi na cykl leczenia – wartości uwzględnione w analizie

Schemat leczenia	Analiza podstawowa		Analiza podstawowa (scenariusz F-T)	
	Koncentrat krwinek czerwonych	Płytki krwi	Koncentrat krwinek czerwonych	Płytki krwi
VEN + AZA	1,09	1,18	■	■
AZA	1,87	1,80	■	■

Tabela 39.
Średnia liczba hospitalizacji – wartości uwzględnione w analizie

Schemat leczenia	Liczba hospitalizacji przypadająca na 1 cykl leczenia
VEN+AZA	■
AZA	■

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego *Cost Effectiveness Analysis of Venetoclax Combination Therapies in the Treatment of Newly Diagnosed Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy*.
- Długość cyklu wynosi 28 dni.
- Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (techniczny horyzont 25 lat).
- W obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu.
- Zastosowano dyskontowanie przy rocznej stopie 5,0% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.
- Dawkowanie interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie odpowiednich ChPL oraz zapisów proponowanego programu lekowego.
- Charakterystykę początkową pacjentów przyjęto na podstawie danych z badania VIALE-A wykorzystanym w modelu globalnym.
- Skuteczność VEN+AZA i AZA określono na podstawie ekstrapolacji wyników badania VIALE-A i wyrażonych za pomocą krzywych EFS i OS poza okres obserwacji, dopasowując funkcje parametryczne do indywidualnych danych pacjentów o czasie do zdarzenia.
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla interwencji uwzględnionych w analizie określono w oparciu o dane z oryginalnego modelu.
- Występowanie zdarzeń niepożądanych (związanych z nimi kosztów oraz spadków użyteczności) jest naliczane wyłącznie w pierwszym cyklu modelu.
- W modelu uwzględniono koszty oraz spadki użyteczności związane z przeszczepieniem szpiku.
- Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o dane zebrane w ramach badań VIALE -A oraz VIALE-C, natomiast spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z publikacji Wehler 2010 [16]. Te same źródła danych wykorzystano w modelu globalnym.
- W analizie uwzględniono koszty leków, podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty przetoczeń preparatów krwi, koszty hospitalizacji, koszty przeszczepienia komórek hematopoetycznych oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo uwzględniono koszty leczenia po progresji choroby oraz koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym.
- Koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym naliczane są u każdego pacjenta, u którego wystąpił zgon i są naliczane w cyklu, w którym nastąpił zgon.

4.2. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 40).

Tabela 40.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Welcome	Strona tytułowa zawierająca tytuł analizy.
Model Overview	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów oraz pozostałych założeń analizy.
Model SChema	Prezentacja graficzna struktury modelu zaimplementowanego w analizie z krótkim opisem struktury.
SEKCJA: CEA Results – sekcja z wynikami analizy	
Base case	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu wraz z wynikami analizy podstawowej.
PSA	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
DSA setup	Zestawienie wyników deterministycznej analizy wrażliwości.
SEKCJA CEA Model Inputs – zakładki z założeniami analizy	
Effectiveness	Zakładka umożliwiająca wybór funkcji parametrycznej w przypadku VEN+AZA oraz AZA
Effectiveness_tx1 / Effectiveness_tx4 /	Zakładki z oceną parametryczną dla rozważanych w analizie interwencji.
Complete Remission	Zakładka z odsetkiem pacjentów z całkowitą remisją.
Drug Cost Inputs	Zestawienie danych kosztowych dotyczących leków wykorzystane w analizie.
On Treatment_tx1 / On Treatment_tx4 /	Zakładki z informacjami na temat czasu trwania leczenia dla każdej z interwencji wraz z kosztami wynikającymi z czasu trwania leczenia tj. oszacowane koszty leków, podania i monitorowania leczenia
Resource Use	Zakładka z informacjami na temat zużycia zasobów (zużycie zasobów wynikające ze stanu zdrowia pacjenta).
Subsequent HSCT	Zestawienie kosztów, spadków użyteczności oraz odsetka pacjentów poddawanych przeszczepieniu komórek hematopoetycznych.
Subsequent Trt Cost	Zestawienie kosztów kolejnych linii leczenia.
Utilities	Zestawienie wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.
Safety	Zestawienie kosztów zdarzeń niepożądanych oraz spadków użyteczności z nimi związanych.
Life Table	Zakładka z tablicami trwania życia.

5. Wyniki – analiza podstawowa

[Redacted text block]

5.1. Wyniki oceny klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 41.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.2. Wyniki oceny ekonomicznej

5.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 43.

5.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

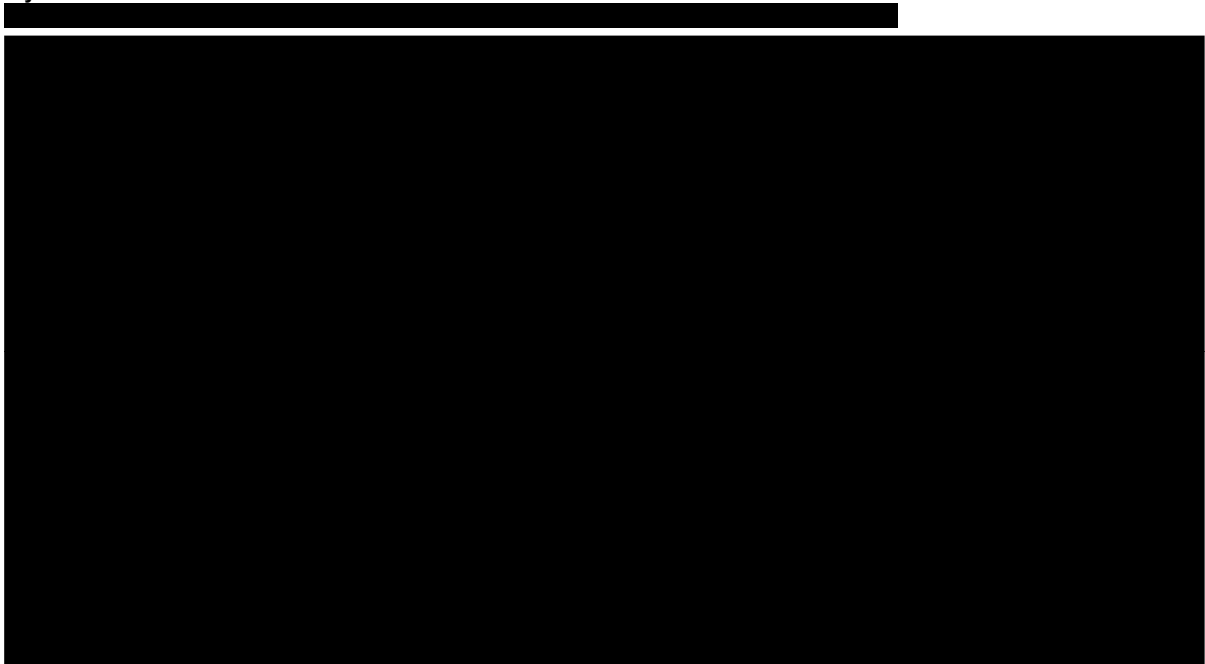
[Redacted text block]

6. Wyniki – analiza probabilistyczna

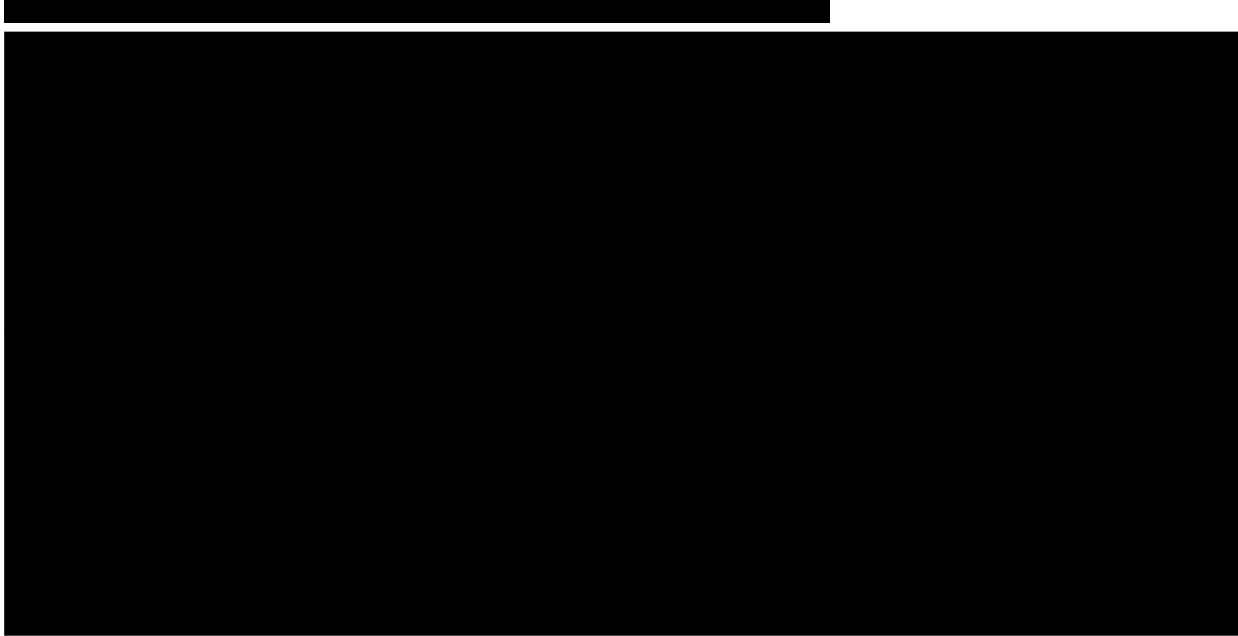
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 11, Wykres 12, Wykres 13, Wykres 14).



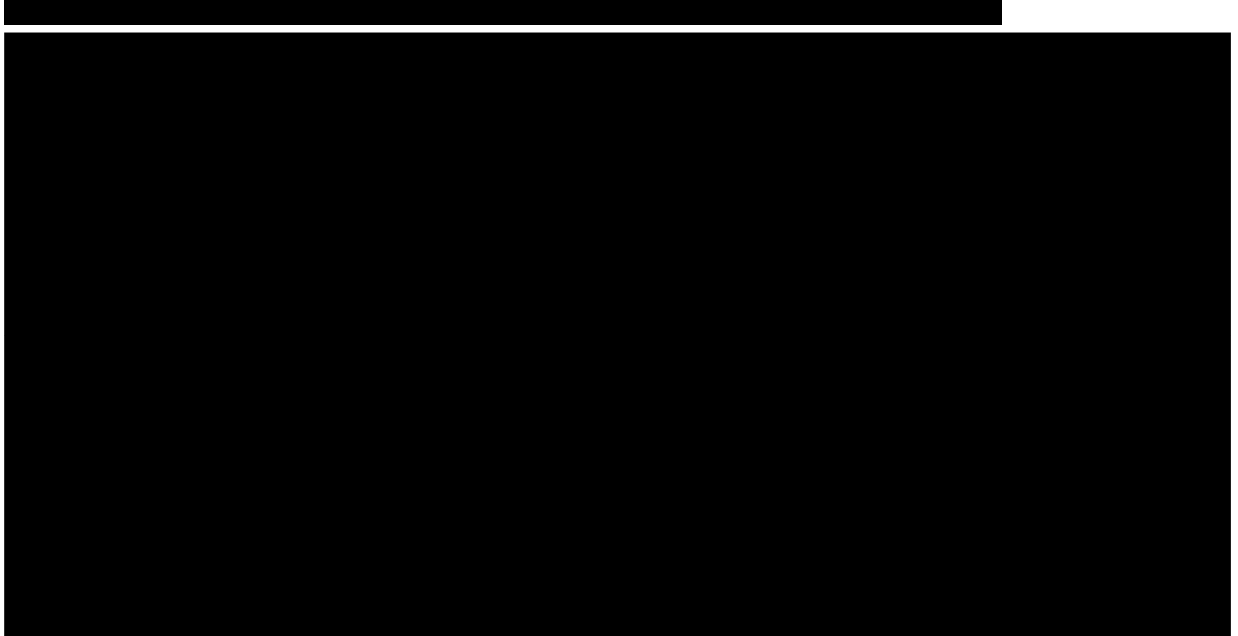
Wykres 11.



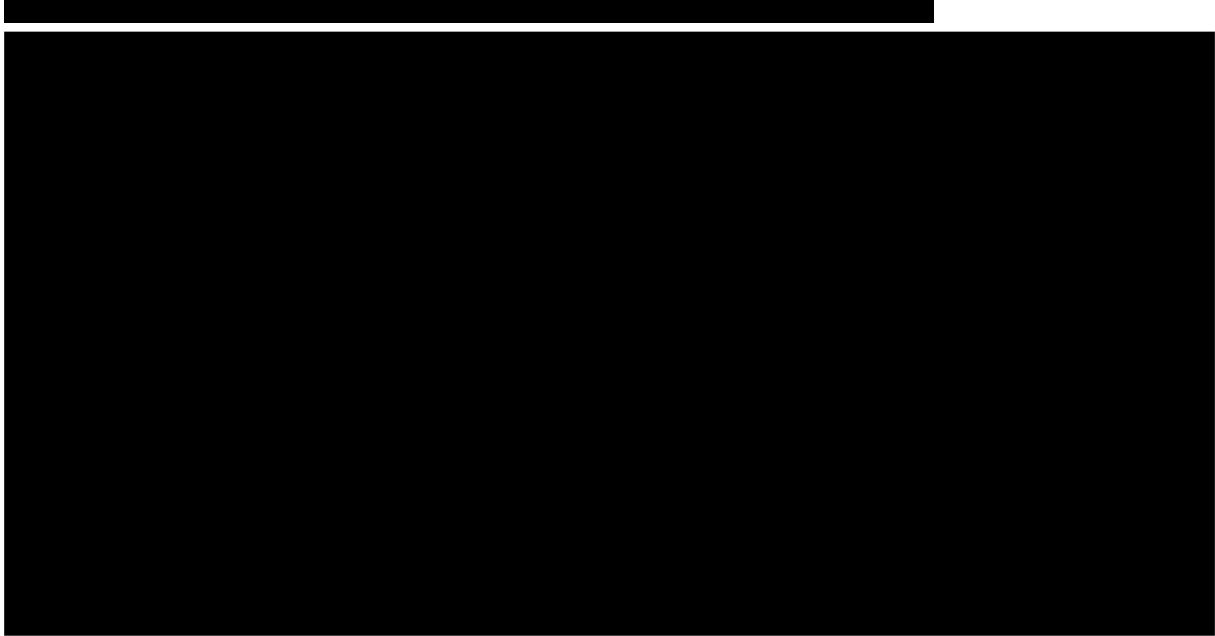
Wykres 12.



Wykres 13.



Wykres 14.



[Redacted text]

Tabela 46.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

7. Analiza wrażliwości

7.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono scenariusze analizy wrażliwości wraz z przyjętymi wartościami (Tabela 47).

Tabela 47.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
H	Horyzont czasowy (25)	10	Zakładka: <i>Base Case</i> Komórka: <i>sel_horizon</i>
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zakładka: <i>Raw_model setting</i> Komórka: <i>raw_disc_rate_cost/raw_disc_rate_effi</i>
BSA	Średnia powierzchnia ciała na podstawie danych z badań klinicznych (██████)	Na podstawie danych GUS (1,87 m ²)	Zakładka: <i>Base Case</i> Komórka: <i>choose_BSA</i>
OS1	OS na podstawie rozkładów: VEN+AZA: log-normlany AZA: wykładniczy	OS na podstawie rozkładów: VEN+AZA: gamma uogólniony AZA: wykładniczy	Zakładka: <i>Effectiveness</i> Komórka: <i>sel_fun_os_tx1</i>
OS2		OS na podstawie rozkładów: VEN+AZA: log-normlany AZA: Weibulla	Zakładka: <i>Effectiveness</i> Komórka: <i>sel_fun_os_tx4</i>
EFS1	EFS na podstawie rozkładów: VEN+AZA: Gompertza AZA: wykładniczy	EFS na podstawie rozkładów: VEN+AZA: gamma uogólniony AZA: wykładniczy	Zakładka: <i>Effectiveness</i> Komórka: <i>sel_fun_efs_tx1</i>
EFS2		EFS na podstawie rozkładów: VEN+AZA: Gompertza AZA: Gompertza	Zakładka: <i>Effectiveness</i> Komórka: <i>sel_fun_efs_tx4</i>
LTE 1	Przeżycie długoterminowe (Założenie: pacjenci pozostali przy życiu po 5 latach zostają uznani za wyleczonych)	Założenie: pacjenci pozostali przy życiu po 3 latach zostają uznani za wyleczonych	Zakładka: <i>Base Case</i> Komórki: I24, <i>functionally_cured_cut_point</i>
LTE 2		Założenie: pacjenci pozostali w stanie <i>Stable disease</i> po 5 latach zostają uznani za wyleczonych	
LTE 3		Brak uwzględnienia przeżycia długoterminowego w analizie	
ToT	Czas trwania leczenia (mediana raportowana w badaniach + ekstrapolacja wykładnicza)	Obserwowany w badaniach średni czas trwania leczenia	Zakładka: <i>Base Case</i> Komórka: I18

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
U	Użyteczności stanu zdrowia na podstawie badań klinicznych [REDACTED]	Na podstawie raportu NICE (EFS z CR/CRi: 0,771, EFS bez CR/CRi: 0,716, PD/RL: 0,623)	Zakładka: <i>Utility</i> Komórka F14
U HSCT	Spadek użyteczności związany z przeszczepieniem na podstawie badania Castejon 2018 (-0,32)	Na podstawie badania Kurosawa 2016 (-0,16)	Zakładka: <i>Subsequent HSCT</i> Komórka F28
F-HSCT	Odsetek pacjentów, u których wykonano HSCT (na podstawie badania klinicznego, Tabela 9)	Na podstawie wyników ankiety, Tabela 9	Zakładka: <i>Subsequent HSCT</i> Komórka F40
F-T	Średnia liczba przetoczeń preparatów krwi (analiza podstawowa, Tabela 38)	Testowanie założeń przyjętych w analizie podstawowej, Tabela 38	Zakładka: <i>Resource Use</i> Komórka F40
NL 1	Naliczanie kosztów kolejnych linii (naliczanie kosztów kolejnych linii pacjentom wypadającym ze stanu <i>Stable disease</i> , zgodnie z założeniami oryginalnego modelu)	Koszty kolejnych linii naliczane są różnicy między pacjentami w stanie PD w cyklu n a pacjentami w stanie PD w cyklu n-1	Zakładka: <i>Subsequent Trt Cost</i> Komórka <i>choose_next_line</i>
C-AZA	Koszt AZA na podstawie limitu finansowania dla preparatu <i>Azacitidine Mylan</i>	Koszt AZA na podstawie danych zamieszczonych w komunikacie NFZ	Zakładka: <i>Base Case</i> Komórka: <i>choose_AZA_cost</i>

7.2. Wyniki

[REDACTED]

7.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

Tabela 48.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8. Walidacja

8.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

8.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania (rozdz. A.2.1) odnaleziono jedną analizę ekonomiczną (publikacja Patel 2021 [23]), w której badano opłacalność VEN + AZA w porównaniu do AZA wśród wcześniej nieleczonych pacjentów z AML w populacji UNFIT. Analiza opisana w publikacji Patel 2021 [23] została przeprowadzona z zastosowaniem metodyki PartSA przy uwzględnieniu dożywnotnego horyzontu czasowego oraz dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych na poziomie 3%. W obliczeniach uwzględniono użyteczności dla stanów zdrowia:

- PFS, miesiące 1–6,
- PFS miesiąc 7 i kolejne,
- progresja choroby.

Stany zdrowia wyszczególnione powyżej różnią się od tych uwzględnionych w modelu dostarczonym przez Zamawiającego (3.7.2). Nie jest możliwe zaimplementowanie wartości użyteczności zaprezentowanych w odnalezionej publikacji do otrzymanego modelu. Wobec tego nie dokonano porównania wyników zaprezentowanych w publikacji Patel 2021 [23] z wynikami niniejszej analizy.

8.3. Walidacja zewnętrzna

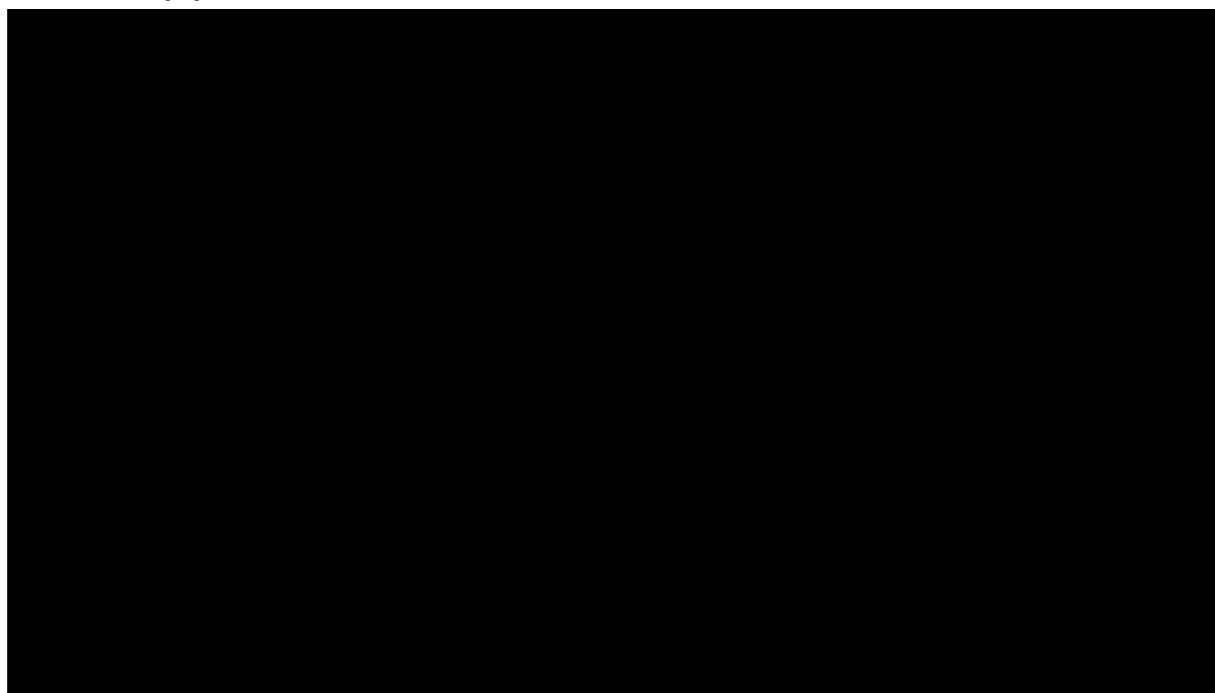
W ramach walidacji zewnętrznej odnaleziono badanie Maurillo 2018 [24] w którym określona została efektywność schematu AZA w postaci krzywych OS i PFS. Poniżej przedstawiono porównanie danych z odnalezionych badań.

Tabela 52.
Zestawienie badań oceniających skuteczność schematu AZA

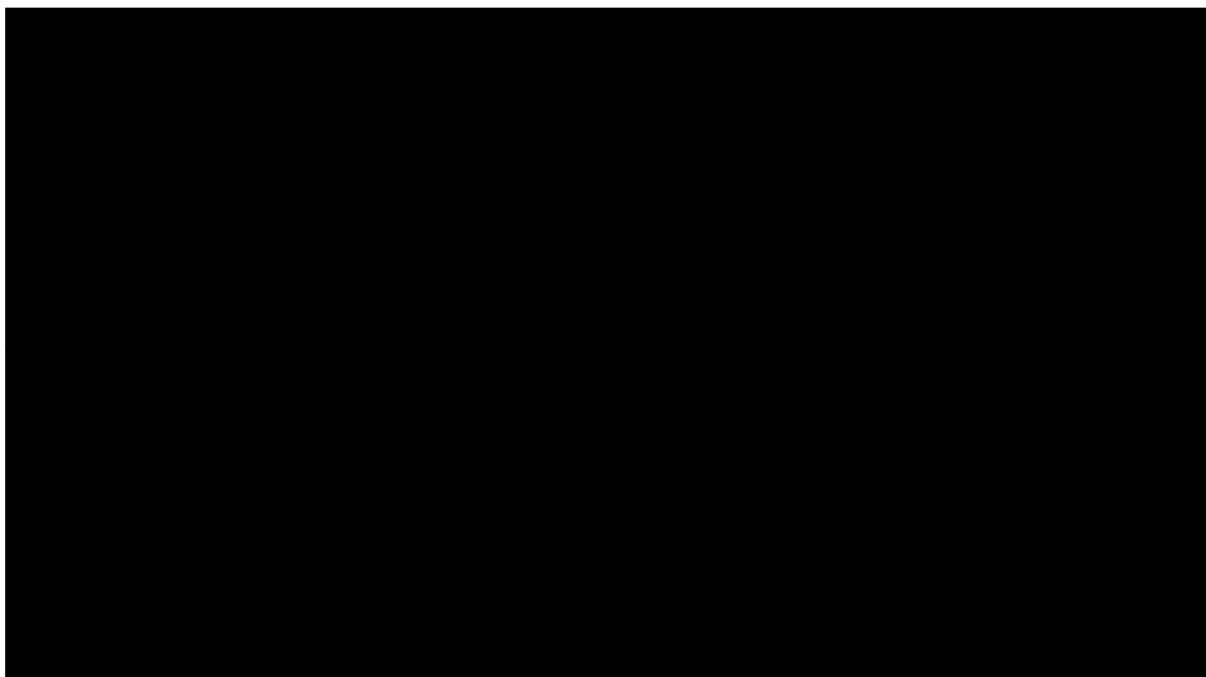
Parametr	Maurillo 2018	VIALE A
Charakterystyka badania	Badanie obserwacyjne oceniające skuteczność AZA i intensywnej chemioterapii u osób starszych z nieleczoną AML	[REDACTED]
Charakterystyki pacjentów		
N	89	[REDACTED]
Wiek	73 (mediana)	[REDACTED]
Płeć męska	64%	[REDACTED]
Pierwotna AML	51%	[REDACTED]
ECOG 0–1	81%	[REDACTED]
ECOG 2–3	19%	[REDACTED]

W celu porównania wyników w zakresie przeżycia szczytano oraz zestawiono na wykresach krzywe Kaplana-Meiera pacjentów stosujących AZA z poszczególnych publikacji.

Wykres 15.
Zestawienie krzywych OS schematu AZA



Wykres 16.
Zestawienie krzywych PFS schematu AZA



Przedstawione zestawienie pokazuje, że przewidywane przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji dla schematu AZA na podstawie badania VIALE-A [REDACTED]

9. Podsumowanie i wnioski

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki oceny ekonomicznej

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

Wnioski

[Redacted text block]

10. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Koszty zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet – ograniczenia oszacowania kosztów opisano w raporcie analizy wpływu na budżet.
- W analizie ekonomicznej uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w co najmniej jednej z grup. Nie uwzględniono innych zdarzeń niepożądanych, mogących mieć potencjalny wpływ na spadek jakości życia lub dodatkowe koszty związane z ich leczeniem.
- W modelu przyjęto, że od 5. roku pacjenci, którzy pozostali przy życiu zostają uznani za wyleczonych. Założenie o punkcie wyleczenia zmniejsza niektóre długoterminowe niepewności wynikające z ekstrapolacji danych poza maksymalny okres obserwacji. Oszacowany współczynnik przeżycia zastosowano do wszystkich pacjentów, którzy zostali przy życiu od 5. roku.
- W celu odzwierciedlenia naturalnego przebiegu leczenia pacjentów z populacji docelowej analizy przyjęto, że pacjenci po początkowym leczeniu z zastosowaniem porównywanych schematów mogą mieć wykonany HSCT. W modelu oryginalnym odsetki pacjentów, u których wykonano HSCT uzyskano z tych samych badań, na podstawie których dokonano oceny skuteczności porównywanych terapii. Dane te nie uwzględniały rozkładu przeszczepienia pomiędzy przeszczepienie autologiczne, allogeniczne oraz haploidentyczne. W związku z tym dane z modelu oryginalnego skorygowano o dane uzyskane z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych.
- Czas trwania leczenia określono na podstawie danych z badań klinicznych. Medianę czasu trwania leczenia zaobserwowaną w badaniach (wyrażoną w miesiącach) przeliczono na liczbę cykli, a następnie zastosowano model wykładniczy do ekstrapolacji czasu leczenia poza okres obserwacji.
- Koszt związany z procedurą HSCT oraz opieki po wykonaniu HSCT naliczone zostały w modelu w I cyklu. [REDACTED]
- Koszty całkowite kolejnej linii są naliczane zgodnie z założeniami oryginalnego modelu, pacjentom wypadającym ze stanu *Stable disease*. Pacjenci wypadający z tego stanu to nie tylko pacjenci przechodzący do stanu *Progression disease*, ale również pacjenci umierający w stanie *Stable disease*. W konsekwencji przyjęte podejście może zawyżać koszty leczenia kolejnej linii. Ze względu na strukturę modelu nie ma możliwości wyróżnienia pacjentów przechodzących do stanu *Progression Disease*.

11. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności wenetoklaksu (VEN, produkt leczniczy Venclyxto®) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego. Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności przy wykorzystaniu dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu globalnego dostosowanego do warunków polskich.

Struktura modelu opiera się na bezpośrednio uzyskanym rozkładzie kohorty metodą *partitioned survival* (PartSA) na podstawie krzywych EFS oraz OS. Model wyznaczony w ten sposób obejmuje stany EFS, PD/RL i zgon. Zaletą modelowania PartSA jest prostota i bezpośrednia implementacja krzywych przeżycia. Model taki nie określa jednoznacznie prawdopodobieństw przejścia między stanami modelu, gdyż rozkład kohorty uzyskany jest bez ich wykorzystania. Jedną z konsekwencji zastosowania modelu PartSA jest brak możliwości dokładnego modelowania przeżycia po progresji, tzn. nie jest określone, kiedy pacjent doświadcza progresji ani w którym cyklu po progresji przebywa. Dostępna jest jedynie informacja o tym, jaki odsetek pacjentów w danym cyklu przebywa w stanie po progresji. Ponadto przeżycie po progresji jest zależne od przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń. Powyższe ograniczenia mają przełożenie na uproszczony sposób naliczania kosztów opieki terminalnej oraz opieki po progresji.

Skuteczność terapii VEN+AZA oraz AZA w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) została wyznaczona na podstawie danych surowych z badania VIALE-A. Dane te ekstrapolowano rozkładami parametrycznymi. W ramach przeprowadzonej analizy przeżycia model sukcesywnie rozbudowywano o kolejne zależności w celu osiągnięcia możliwie najbardziej wiarygodnych ekstrapolacji.

W modelu od 5. roku pacjenci, którzy pozostali przy życiu zostają uznani za wyleczonych. Takie podejście zostało uzasadnione w oryginalnym modelu danymi literaturowymi dotyczącymi innych leków stosowanych w AML oraz opiniami ekspertów (modelu globalnego), którzy wskazują, że punkt wyleczenia między 3. a 5. rokiem jest najbardziej prawdopodobnym scenariuszem klinicznym. W analizie podstawowej uwzględniono rok 5. jako punkt wyleczenia [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Założenie o punkcie wyleczenia zmniejsza niektóre długoterminowe niepewności wynikające z ekstrapolacji danych poza maksymalny okres obserwacji. Aby w pełni ocenić wrażliwość związaną z tymi założeniami, przetestowano scenariusz, w którym za punkt wyleczenia wybrano 3. rok leczenia. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Dodatkowo uwzględniono również scenariusz, w którym za wyleczonych zostają [REDAKTOWANO]

uznani pacjenci, którzy po 5. latach pozostali w stanie *Stable disease* oraz scenariusz nieuwzględniający punktu wyleczenia w analizie.

Bezpieczeństwo w zakresie zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie wyników badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej oraz danych z modelu oryginalnego. W obliczeniach zdarzenia niepożądane uwzględniono w sposób uproszczony w pierwszym cyklu modelu, jednak zdarzenia niepożądane wpływają w małym stopniu na wyniki modelu w zakresie QALY i kosztów.

Koszty leczenia w kolejnej linii naliczane są pacjentom jednorazowo w pierwszym cyklu po wystąpieniu progresji choroby. Koszt ten uwzględnia średni czas trwania leczenia w kolejnej linii terapii. [REDACTED]

[REDACTED]. Zatem długość leczenia w kolejnej linii terapii jest krótka. Naliczanie kosztów kolejnych linii terapii cyklicznie pacjentom będącym w stanie po progresji choroby powodowałoby znaczne zawyżenie tych kosztów. W związku z tym wydaje się być zasadne podejście zastosowane przez autorów modelu oryginalnego i naliczanie kosztów kolejnej linii terapii pacjentom przechodzącym do stanu po progresji choroby w sposób jednorazowy.

W ramach analizy przetestowano dwa sposoby naliczania kosztów kolejnej linii leczenia. W ramach analizy podstawowej koszty całkowite kolejnej linii są naliczane, zgodnie z założeniami oryginalnego modelu, pacjentom wypadającym ze stanu *Stable disease*. Założenie to ma ograniczenia, pacjenci wypadający ze stanu SD to nie tylko pacjenci przechodzący do stanu *Progression disease*, ale również pacjenci umierający w stanie SD. W konsekwencji przyjęte podejście może zawyżać koszty leczenia kolejnej linii. Ze względu na strukturę modelu nie ma możliwości wyróżnienia pacjentów przechodzących do stanu PD. Ze względu na niepewność przyjętej metodyki, w ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne obliczenia, w których koszty kolejnych linii naliczane są różnicy między pacjentami w stanie PD w cyklu n a pacjentami w stanie PD w cyklu n-1. Taki sposób obliczeń prowadzi do ewentualnego niedoszacowania kosztów leczenia kolejnej linii. W rzeczywistości faktyczne koszty leczenia pacjentów w kolejnej linii terapii będą pomiędzy wartościami otrzymanymi w analizie podstawowej, a wartościami otrzymanymi w ramach analizy wrażliwości. [REDACTED]

12. Bibliografia

1. ChPL Venclyxto (Wenetoklaks).
2. ChPL Azacitidine Accord (Azacytydyna). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azacitidine-accord-epar-product-information_pl.pdf (18.2.2021).
3. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego z elementami feasibility study. Wenetoklaks (Venclyxto®) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. HTA Consulting 2021.
4. ██████████ Analiza kliniczna. Wenetoklaks (Venclyxto®) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. HTA Consulting 2021.
5. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (15.9.2020).
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE608634>.
7. (2020) Technical report for cost-effectiveness analysis of venetoclax co-administered with azacitidine or low dose cytarabine in the treatment of newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia who are ineligible for intensive chemotherapy. AbbVie 2020.
8. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Wenetoklaks (Venclyxto®) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. HTA Consulting 2021.
9. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 29 października 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatku-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/> (1.12.2021).
10. Główny Urząd Statystyczny - Baza Demografia - Trwanie życia. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (22.12.2020).
11. Cost Effectiveness Analysis of Venetoclax Combination Therapies in the Treatment of Newly Diagnosed Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy.
12. Joshi N, Hensen M, Patel S, Xu W, Lasch K, Stolk E. (2019) Health State Utilities for Acute Myeloid Leukaemia: A Time Trade-off Study. *Pharmacoeconomics* 37(1):85–92.
13. Matza LS, Deger KA, Howell TA, Koetter K, Yeager AM, Hogge D, Fisher V, Louie AC, Chung KC. (2019) Health state utilities associated with treatment options for acute myeloid leukemia (AML). *J Med Econ* 22(6):567–576.
14. Castejón N, Cappelleri JC, Cuervo J, Lang K, Mehta P, Mokgokong R, Mamolo C. (2018) Social preferences for health states associated with acute myeloid leukemia for patients undergoing treatment in the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes* 16(1):66.
15. Horvath Walsh LE, Rider A, Piercy J, Pike J, Wilson S, Pandya BJ, Medeiros BC. (2019) Real-World Impact of Physician and Patient Discordance on Health-Related Quality of Life in US Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Oncol Ther* 7(1):67–81.
16. Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Fukunaga K, Yui S, Wakita S, Kanamori H, Usuki K, Uoshima N, Yanada M, Shono K, Ueki T, Mizuno I, Yano S, Takeuchi J, i in. (2016) Decision Analysis of Postremission Therapy in Cytogenetically Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: The Impact of FLT3 Internal Tandem Duplication, Nucleophosmin, and CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha. *Biol Blood Marrow Transplant* 22(6):1125–1132.
17. Hout B van, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, Lloyd A, Scalone L, Kind P, Pickard AS. (2012) Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health* 15(5):708–715.
18. NICE TA399. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta399>.
19. Wehler E. (2018) A Health State Utility Model Estimating the Impact of Ivosidenib on Quality of Life in Patients with Relapsed /Refractory Acute Myeloid Leukemia. Dostęp: <https://investor.agios.com/static-files/25de7161-9a10-4d8c-8a03-8bd5e7d0a5d3>.

20. Guadagnolo BA, Punglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK. (2006) Cost-effectiveness analysis of computerized tomography in the routine follow-up of patients after primary treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 24(25):4116–4122.
21. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> (30.11.2021).
22. Komunikat DGL - Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2021 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8095.html> (30.11.2021).
23. Patel KK, Zeidan AM, Shallis RM, Prebet T, Podoltsev N, Huntington SF. (2021) Cost-effectiveness of azacitidine and venetoclax in unfit patients with previously untreated acute myeloid leukemia. *Blood Advances* 5(4):994–1002.
24. Maurillo L, Buccisano F, Spagnoli A, Voso MT, Fianchi L, Papayannidis C, Gaidano GL, Breccia M, Musto P, De Bellis E, Del Principe MI, Lunghi M, Lessi F, Martinelli G, Venditti A. (2018) Comparative analysis of azacitidine and intensive chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 97(10):1767–1774.
25. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E, Havelange V, Leber B, Esteve J, Wang J, i in. (2020) Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 383(7):617–629.
26. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, Kim I, Stevens DA, Fiedler W, Pagoni M, Samoilova O, Hu Y, Anagnostopoulos A, Bergeron J, Hou J-Z, i in. (2020) Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood* 135(24):2137–2145.

13. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	████████████████████	17
Tabela 2.	Charakterystyka początkowa populacji.....	21
Tabela 3.	Statystyki ekstrapolacji OS – AIC, BIC	22
Tabela 4.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – OS.....	25
Tabela 5.	Statystyki ekstrapolacji EFS – AIC, BIC	26
Tabela 6.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – EFS.....	28
Tabela 7.	Podsumowanie odsetka pacjentów uzyskujących CR/CRi.....	29
Tabela 8.	Przeżycie długoterminowe – założenia modelu.....	29
Tabela 9.	Odsetek pacjentów, u których wykonano HSCT – wartości uwzględnione w analizie	30
Tabela 10.	Czas trwania leczenia – wartości w analizie.....	30
Tabela 11.	Czas trwania leczenia – analiza wrażliwości (scenariusz ToT)	32
Tabela 12.	Dawkowanie interwencji uwzględnionych w analizie	32
Tabela 13.	Intensywność dawki – dane uwzględnione w obliczeniach	32
Tabela 14.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – VEN+AZA vs AZA.....	33
Tabela 15.	Wartości użyteczności dla stanów po przeszczepie z badania Joshi 2019 [12]	34
Tabela 16.	Spadek użyteczności po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku na podstawie danych z badania Joshi [12].....	34
Tabela 17.	Spadek użyteczności po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku na podstawie danych z badania Matza [13]	35
Tabela 18.	Spadek użyteczności po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku na podstawie danych z badania Castejon 2018 [14].....	35
Tabela 19.	Spadek użyteczności po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku na podstawie danych z badania Horvath-Walsh 2019 [15]	35
Tabela 20.	Wartości użyteczności dla stanów po przeszczepie z badania Kurosawa 2016 [16].....	36
Tabela 21.	Spadek użyteczności po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku na podstawie danych z badania Kurosawa 2016 [16]	36
Tabela 22.	Wartości użyteczności otrzymane na podstawie danych zebranych w ramach badania VIALE-A oraz VIALE-C	38
Tabela 23.	Użyteczności EQ-5D dla stanów zdrowia z modelu	38
Tabela 24.	Wartości użyteczności wykorzystane w modelu oryginalnym.....	38
Tabela 25.	Spadek użyteczności związany z HSCT.....	39
Tabela 26.	Wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.....	40
Tabela 27.	Obniżenie użyteczności w związku z występowaniem zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w obliczeniach	40
Tabela 28.	Spadek użyteczności związany z HSCT – wartości uwzględnione w obliczeniach	41
Tabela 29.	Spadek użyteczności związany z HSCT przypadający na jednego pacjenta	41
Tabela 30.	Koszt preparatu Venclyxto®.....	41
Tabela 31.	████████████████████	42
Tabela 32.	████████████████████	42
Tabela 33.	Koszt azacytydyny na podstawie danych NFZ	43
Tabela 34.	Limit finansowania azacytydyny przez NFZ.....	43
Tabela 35.	Koszt 1 mg AZA uwzględniony w obliczeniach.....	44
Tabela 36.	Ceny jednostkowe AZA uwzględnione w analizie.....	44
Tabela 37.	Koszty uwzględnione w analizie	44
Tabela 38.	Średnia liczba przetoczeń preparatów krwi na cykl leczenia – wartości uwzględnione w analizie	46

Spis wykresów

Wykres 1.	Przeżycie całkowite (OS) dla VEN+AZA – ekstrapolacja	23
Wykres 2.	Przeżycie całkowite (OS) dla AZA – ekstrapolacja.....	24
Wykres 3.	Log-skumulowane wykresy hazardu dla OS – VEN+AZA	24
Wykres 4.	Log-skumulowane wykresy hazardu dla OS – AZA.....	25
Wykres 5.	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) dla VEN+AZA – ekstrapolacja	26
Wykres 6.	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) dla AZA – ekstrapolacja.....	27
Wykres 7.	Log-skumulowane wykresy hazardu dla EFS – VEN+AZA	27
Wykres 8.	Log-skumulowane wykresy hazardu dla EFS – AZA.....	28
Wykres 9.	Krzywa czasu trwania leczenia (ToT) – VEN+AZA.....	31
Wykres 10.	Krzywa czasu trwania leczenia (ToT) – AZA.....	31

Wykres 15.	Zestawienie krzywych OS schematu AZA.....	62
Wykres 16.	Zestawienie krzywych PFS schematu AZA	63

Spis rysunków

Rysunek 1.	Struktura modelu	15
Rysunek 2.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych VEN w leczeniu AML	88
Rysunek 3.	Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów AML.....	90

14. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 53.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6 i 7
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 5 i A.1.1
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, 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;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 1.3, 2 i 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich oszacowań i ka kulacji (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii Nie dotyczy
	2. oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych Nie dotyczy
	3. kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2. Nie dotyczy
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.9
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.2.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 3
2. uzasadnienie zakresów zmienności	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 6 i 7
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 5, 6, 7 i A.1
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.5
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 12

Aneks A.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted content]

[Redacted content]

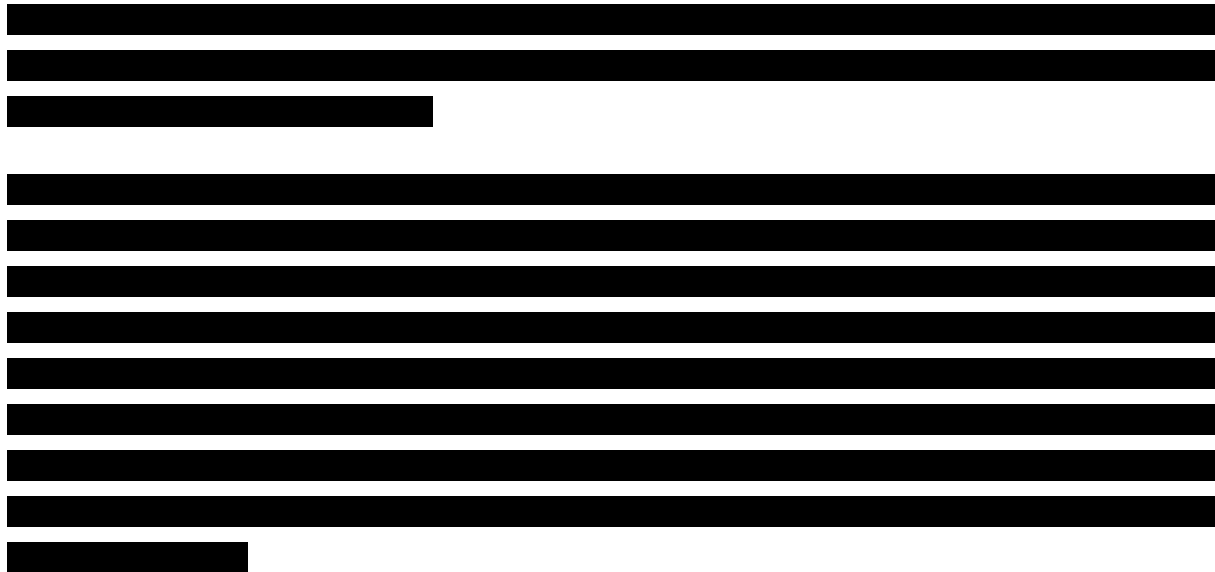
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	■	■
	■	■



A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne

Do celów odnalezienia analiz ekonomicznych, które dotyczyły rozważanego problemu zdrowotnego i porównania ich z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia wykorzystane w niniejszym przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 63).

Tabela 63.
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące rozważanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – wenetoklaks; • Populacja z ostrą białaczką szpikową; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY, 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłączenie dane dotyczące kosztów leczenia; • Interwencja inna niż wenetoklaks,

Strategię wyszukiwania wykorzystaną w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wraz z liczbą odnalezionych pozycji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed – wenetoklaks

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	myeloid OR myelosis OR myelogenous OR non-lymphoblastic OR nonlymphoblastic OR nonlymphocytic OR myeloblastic OR myelocytic OR mielo* OR mieloid OR myelo*	408 591
#2	acute OR acuta OR acute*	1 396 973
#3	leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem* OR leukaemica	357 648

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#4	AML OR MLA OR leukemia, myeloid, acute[MeSH Terms] OR "Acute myeloblastic leukemia" OR "Acute myelocytic leukemia" OR "Acute nonlymphoblastic leukemia" OR "Acute myelogenous leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemia" OR ANLL	91 826
#5	#1 AND #2 AND #3	94 738
#6	#4 OR #5	101 635
#7	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis	1 195 242
#8	model	4 093 253
#9	venetoclax	1 433
#10	#6 AND #7 AND #8 AND #9	1
Data przeszukania: 06.05.2021		

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed dla przyjętej w niniejszej analizie interwencji odnaleziono 1 pozycję.

Dodatkowo pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego, przeszukano bazę Cochrane. Odnalezione doniesienia naukowe poddano dwuetapowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru doniesień naukowych na podstawie analizy tytułów oraz abstraktów. Do kolejnej fazy weryfikacji włączono tylko te publikacje, które spełniały przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia. Wykorzystaną strategię przeszukania zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 65).

Tabela 65.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	myeloid OR myelosis OR myelogenous OR non-lymphoblastic OR nonlymphoblastic OR nonlymphocytic OR myeloblastic OR myelocytic OR mielo* OR myeloid OR myelo*	19 089
#2	acute OR acuta OR acute*	150 776
#3	leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem* OR leukaemica	15 403
#4	AML OR MLA OR leukemia, myeloid, acute[MeSH Terms] OR "Acute myeloblastic leukemia" OR "Acute myelocytic leukemia" OR "Acute nonlymphoblastic leukemia" OR "Acute myelogenous leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemia" OR ANLL	6 427
#5	#1 AND #2 AND #3	5 694
#6	#4 OR #5	7 035
#7	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis	63 500
#8	model	97 977
#9	venetoclax	275

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#10	#6 AND #7 AND #8 AND #9	2
Data przeszukania: 10.05.2021		

W bazie Cochrane zostały odnalezione 2 pozycje. Żadna z nich nie została uwzględniona w dalszej analizie.

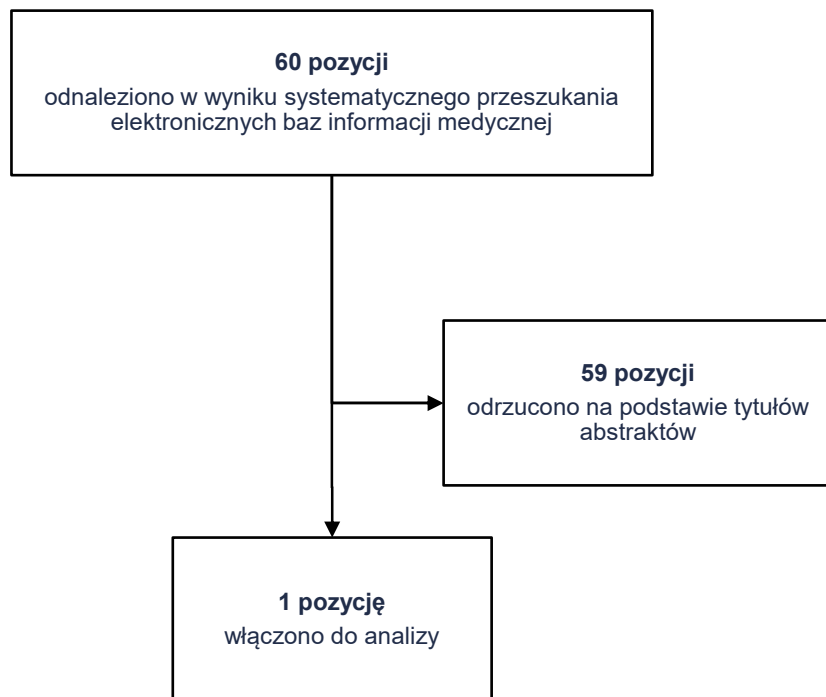
Ponadto przeprowadzono przeszukiwanie na stronach NICE, AOTMiT oraz ISPOR (Tabela 66), gdzie odnaleziono 57 pozycji. Do dalszej analizy nie została włączona żadna z tych publikacji.

Tabela 66.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych – strony: NICE, AOTMiT oraz ISPOR

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników		
		NICE	AOTMiT	ISPOR
#1	venetoclax	9	24	24
Data przeszukania: 06.05.2021				

Łącznie odnaleziono 60 publikacji, z czego 59 zostało odrzuconych na podstawie tytułów i abstraktów. Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych VEN w leczeniu AML



A.2.2. Użyteczności

W celu odnalezienia publikacji, w których raportowano wartości użyteczności stanów zdrowia dla dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed (w tym Medline). Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych, a także wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 67, Tabela 68),

Tabela 67.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML)

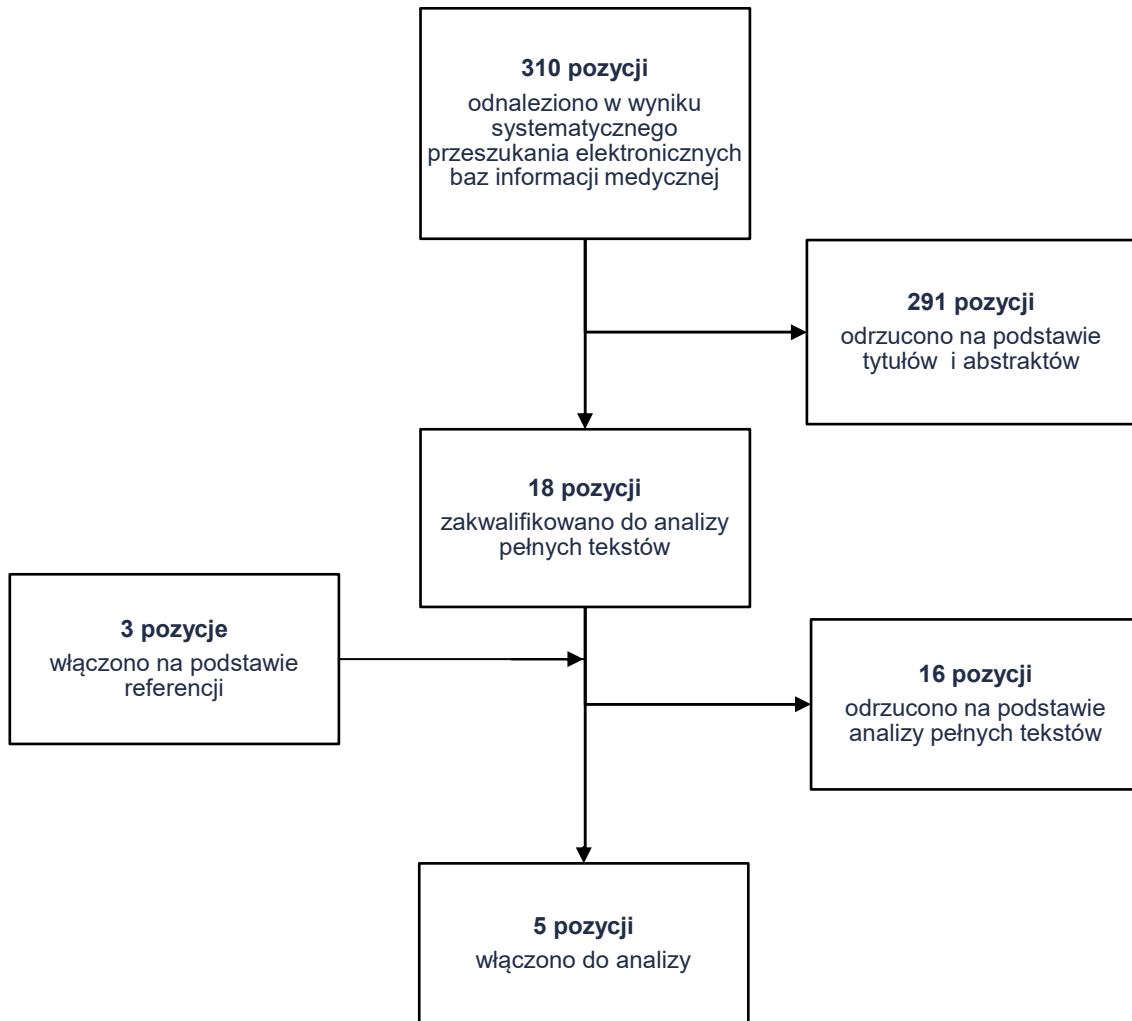
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja chorych z ostrą białaczką szpikową; • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>; • Ocena jakości życia na skalach generycznych lub specyficznych dla chorób nowotworowych; • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię 	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja rasy innej niż kaukaska; • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu,

Tabela 68.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (w tym Medline)

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	myeloid OR myelosis OR myelogenous OR non-lymphoblastic OR nonlymphoblastic OR nonlymphocytic OR myeloblastic OR myelocytic OR mielo* OR mieloid OR myelo*	408 734
#2	acute OR acuta OR acute*	1 397 836
#3	leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem* OR leukaemica	357 749
#4	AML OR MLA OR leukemia, myeloid, acute[MeSH Terms] OR "Acute myeloblastic leukemia" OR "Acute myelocytic leukemia" OR "Acute nonlymphoblastic leukemia" OR "Acute myelogenous leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemia" OR ANLL	91 863
#5	#1 AND #2 AND #3	94 772
#6	#4 OR #5	101 673
#7	SG OR "Standard Gamble" OR HUI OR "health utility index" OR "Time trade off" OR TTO OR EQ 5D OR EQ-5D OR EQ5D OR Euroqol OR SF 36 OR SF-36 OR SF36 OR SF6D OR SF 6D OR SF-6D	109 828
#8	#6 AND #7	310
Data przeszukania: 10.05.2021		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 310 publikacji, które spełniały przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia. W kolejnym etapie na podstawie tytułów i abstraktów odrzucono 291 publikacji. Spośród 18 pełnych tekstów do dalszej analizy zakwalifikowano 5 publikacji. Poniżej zaprezentowano schemat publikacji włączonych do analizy (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów AML



Charakterystykę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 69).

Tabela 69.
Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki		
			Stan	Średnia (95% CI)	SD
Joshi 2019 [12]	210 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii	<i>composite Time Trade Off</i>	Procedura transplantacji	-0,21	0,62
			Stan po przeszczepie < 1 roku	0,75	0,32
			Stan po przeszczepie > 1 roku, brak komplikacji	0,94	0,13
			Stan po przeszczepie > 1 roku, GVHD	0,37	0,55
Matza 2019 [13]	200 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii	<i>Time Trade Off</i>	Trwała remisja	0,86 (0,83; 0,88)	0,18
			Procedura przeszczepienia	0,65 (0,61; 0,69)	0,28
			Spadek użyteczności związana z procedurą przeszczepienia	-0,21 (-0,25; -0,17)	0,26
Castejon 2018 [14]	125 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii	<i>Time Trade Off</i>	Stan po remisji (wszyscy uczestnicy badania)	0,62 (0,57; 0,67)	-
			Stan po przeszczepie (wszyscy uczestnicy badania)	0,30 (0,22; 0,38)	-
Horvath Walsh 2019 [15]	Badanie przeprowadzone przez lekarzy zajmujących się pacjentami z AML	<i>EQ-5D-3L</i>	Stan bez przeszczepu	0,75	-
			Stan po przeszczepie	0,65	-

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki			
			Stan	Średnia (95% CI)	SD	
Kurosawa 2016 [16]	Pacjenci z AML po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku, pacjenci w wieku 18-70 lat	EQ-5D	Stan po przeszczepie	Ogółem	0,74 (0,71; 0,77)	-
				< 1 roku	0,59 (0,40; 0,78)	-
				1–2 lat	0,75 (0,69; 0,82)	-
				3–5 lat	0,74 (0,70; 0,78)	-
				> 5 lat	0,76 (0,71; 0,81)	-
			Stan po przeszczepie, bez GVHD	Ogółem	0,79 (0,75; 0,83)	-
				< 1 roku	0,51 (0,26; 0,77)	-
				1–2 lat	0,77 (0,68; 0,86)	-
				3–5 lat	0,81 (0,76; 0,87)	-
				> 5 lat	0,83 (0,77; 0,90)	-
			Stan po przeszczepie, GVHD	Ogółem	0,67 (0,63-0,72)	-
				< 1 roku	0,71 (0,40; 1,03)	-
				1–2 lat	0,73 (0,64; 0,82)	-
				3–5 lat	0,67 (0,61; 0,72)	-
				> 5 lat	0,63 (0,55; 0,72)	-

A.3. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania VIALE-A oraz badania VIALE-C

Poniżej zaprezentowano charakterystykę początkową pacjentów włączonych do badań VIALE-A [25] oraz VIALE-C [26] (Tabela 70).

Tabela 70.
Charakterystyka początkowa pacjentów z badania VIALE-A oraz badania VIALE-C

Parametr	VIALE-A		VIALE-C	
	VEN + AZA	AZA	VEN + LDAC	LDAC
Wiek (mediana) [lata]	76	76	76	76
Odsetek pacjentów w wieku ≥ 75 lat	61%	60%	57%	59%
Odsetek mężczyzn	60%	60%	55%	57%
ECOG 0–1	55%	56%	52%	50%
ECOG 2–3	45%	44%	48%	50%
Liczba blastów w szpiku kostnym				
<30%	30%	28%	29%	27%
30%-50%	21%	23%	25%	32%
$\geq 50\%$	49%	49%	46%	41%

A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 71.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, perspektywa	Wyniki	Stopa dyskontowa
Patel 2021 [23]	Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci z AML z populacji UNFIT	VEN + AZA vs. AZA	Analiza PartSA (<i>partitioned survival analysis</i>)	Dożywotni, bd	USA, perspektywa płatnika publicznego	QALY: VEN+AZA: 1,53; AZA: 0,91; Δ QALY: 0,61; ICER: VEN+AZA vs AZA: \$260 343/QALY	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych