



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Venclyxto (wenetoklaks)
w skojarzeniu z azacytadyną
w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0)
Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.55.2021

Data ukończenia: 18.01.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AZA	azacytydyna
BSC	najlepsze leczenie wspomagające
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
LDAC	niskie dawki cytarabiny
LDAC+CLA	niskie dawki cytarabiny w skojarzeniu z kladrybiną
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
Lek	<i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>

M	mediana
max	maksymalna wartość dla zadanych kryteriów danych
MD	różnica średnich (mean difference)
min	minimalna wartość dla zadanych kryteriów danych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badania kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 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 (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SWIAD	baza świadczeń NFZ
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)

VEN	wenetoklaks
WBC	liczba leukocytów
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
X	średnia

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	15
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	15
3.3.2. Liczebność populacji	17
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne	22
3.3.4. Refundacja i przeżycie pacjentów	29
3.3.5. Charakterystyka przeszczepień allo-HSCT u pacjentów UNFIT	32
3.3.6. Opinie ekspertów klinicznych	33
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	33
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	33
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	36
3.5. Refundowane technologie medyczne	38
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	40
4. Ocena analizy klinicznej	41
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	41
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	42
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	42
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	43
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	45
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	47
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	47

4.2.1.	Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	47
4.2.1.1.	Badanie VIALE-A	47
4.2.1.2.	Zestawienie wyników z innymi komparatorami	55
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł	57
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	57
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	62
5.	Ocena analizy ekonomicznej	63
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	63
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	63
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	63
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	64
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	64
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	65
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	66
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	67
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	68
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	68
5.3.3.	Ocena walidacji	68
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	68
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	69
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	69
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	73
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	74
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	77
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	78
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	79
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	80
11.	Kluczowe informacje i wnioski	81
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	86
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	87
14.	Źródła	88

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

02.11.2021
PLR.4500.1483.2021.12.APR
PLR.4500.1484.2021.14.APR
PLR.4500.1482.2021.13.APR
PLR.4500.1481.2021.12.APR
PLR.4500.1480.2021.15.APR

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowany produkt leczniczy i proponowana cena zbytu netto:

- Venclyxto (wenetoklaks), 10 mg, 14 tabl. powl., EAN 08054083013688 – [REDACTED]
- Venclyxto (wenetoklaks), 50 mg, 7 tabl. powl., EAN 08054083013718 – [REDACTED]
- Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 7 tabl. powl., EAN 08054083013695 – [REDACTED]
- Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 14 tabl. powl., EAN 08054083013701 – [REDACTED]
- Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 112 tabl. powl., EAN 08054083013916 – [REDACTED]

Wnioskowane wskazanie:

„Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C 92.0)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego
- analiza danych (uzupełnienie)

Podmiot odpowiedzialny:

AbbVie Ltd.
Vanwall Road
Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

Wnioskodawca:

AbbVie Polska sp. z o.o.
Postępu 21b
02-676 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 02.11.2021, o znakach PLR.4500.1483.2021.12.APR, PLR.4500.1484.2021.14.APR, PLR.4500.1482.2021.13.APR, PLR.4500.1481.2021.12.APR, PLR.4500.1480.2021.15.APR (data wpływu do AOTMiT 02.11.2021), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie:

- Venclyxto (wenetoklaks), 10 mg, 14 tabl. powl., EAN 08054083013688,
- Venclyxto (wenetoklaks), 50 mg, 7 tabl. powl., EAN 08054083013718,
- Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 7 tabl. powl., EAN 08054083013695,
- Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 14 tabl. powl., EAN 08054083013701,
- Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 112 tabl. powl., EAN 08054083013916.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.11.2021, znak OT.4231.55.2021.MKS.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 09.12.2021. Pismem z dnia 22.12.2021, znak OT.4231.55.2021.KD.15 Agencja ponownie wezwała wnioskodawcę do uzupełnienia analiz względem wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją. Kolejne uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.01.2022 r. Z uwagi na dalszą niekompletność dokumentacji wobec zapisów Rozporządzenia wystosowano do wnioskodawcy trzecie wezwanie pismem z dnia 12.01.2022 r. znak OT.4231.55.2021.KD.19, odpowiedź uzyskano dnia następnego (13.01.2022 r.).

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOR] et al. Wenetoklaks (Venclyxto) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Analiza problemu decyzyjnego, Kraków 2021
- [REDAKTOR] et al. Wenetoklaks (Venclyxto) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Analiza efektywności klinicznej Kraków, 2021
- [REDAKTOR] et al. Wenetoklaks (Venclyxto) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Analiza ekonomiczna, Kraków 2021
- [REDAKTOR] et al. Wenetoklaks (Venclyxto) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Analiza wpływu na system ochrony, Kraków 2021
- [REDAKTOR], Wenetoklaks (Venclyxto) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Analiza racjonalizacyjna, Kraków 2021
- [REDAKTOR] et al. Wenetoklaks z azacytydyną (VEN+AZA) w porównaniu do niskich dawek cytarabiny (LDAC) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Analiza danych, Kraków 2021

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Venclyxto, 10 mg, 14 tabl. powl., EAN 08054083013688, Venclyxto, 50 mg, 7 tabl. powl., EAN 08054083013718, Venclyxto, 100 mg, 7 tabl. powl., EAN 08054083013695, Venclyxto, 100 mg, 14 tabl. powl., EAN 08054083013701, Venclyxto, 100 mg, 112 tabl. powl., EAN 08054083013916								
Kod ATC	L01XX52 - inne leki przeciwnowotworowe								
Substancja czynna	wenetoklaks								
Wnioskowane wskazanie	W skojarzeniu z lekiem hipometylującym w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii.								
Dawkowanie	<p>Zalecany schemat dawkowania wenetoklaksu (w tym miareczkowania dawki) przedstawiono poniżej:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dzień</th> <th>Dawka dobową wenetoklaksu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>100 mg</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>200 mg</td> </tr> <tr> <td>3 i kolejne</td> <td>400 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Azacetydynę należy podawać w dawce 75 mg/m² dożylnie lub podskórnym w dniach 1-7 każdego 28-dniowego cyklu począwszy od 1. dnia cyklu 1.</p> <p>W razie potrzeby dawkowanie wenetoklaksu można przerwać w celu leczenia toksyczności hematologicznej i przywrócenia prawidłowej morfologii krwi.</p> <p>Stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z lekiem hipometylującym należy kontynuować do czasu zaobserwowania progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</p>	Dzień	Dawka dobową wenetoklaksu	1	100 mg	2	200 mg	3 i kolejne	400 mg
Dzień	Dawka dobową wenetoklaksu								
1	100 mg								
2	200 mg								
3 i kolejne	400 mg								
Droga podania	doustna								
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego BCL-2 (ang. B-cell lymphoma 2). Nadekspresję BCL-2 wykazano w komórkach PBL i OBS, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej, co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. Wenetoklaks wiąże się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w BCL-2, wypierając zawierające motyw BH3 białka proapoptotyczne, takie jak BIM, co zapoczątkowuje wzrost przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej (ang. mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), aktywację kaspaz i programowaną śmierć komórki. W badaniach nieklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją BCL-2.								

W obrocie dostępne są również inne opakowania leku Venclyxto:

- 10 mg, 10 tabl. powl.
- 50 mg, 5 tabl. powl.

Źródło: ChPL Venclyxto

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA, pierwsze 5.12.2016 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt Venclxyto w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL, ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL).</p> <p>Produkt Venclxyto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.</p> <p>Produkt Venclxyto w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL:</p> <ul style="list-style-type: none"> u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub u dorosłych pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B. <p>Produkt Venclxyto w skojarzeniu z lekiem hipometylującym jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (OBS, ang. acute myeloid leukaemia, AML), którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii.</p>
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	lek jest objęty dodatkowym monitorowaniem

Źródło: ChPL Venclxyto

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2020 z dnia 4 maja 2020 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclxyto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek</p> <p>Ostra białaczka szpikowa należy do najgorzej rokujących nowotworów hematologicznych. Jeżeli nie jest leczona, przeżycie od rozpoznania do zgonu nie przekracza 2 miesięcy. Z uwagi na toksyczność terapii chorzy po 60 r.ż. leczeni są niższymi dawkami leków, często bez antracyklin (...).</p> <p>Skuteczność kliniczna i praktyczna</p> <p>Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego BCL-2 (ang. B-cell lymphoma 2), który wykazał się pewną skutecznością w grupie chorych z ostrą białaczką szpikową. Dowody naukowe opierają się na badaniach niskiej jakości (...).</p>
Opinia Prezesa AOTMiT nr 48/2020 z dnia 7 maja 2020 r.	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Venclxyto (venetoclaxum) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p> <p><u>Uzasadnienie opinii</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Venclxyto (venetoclaxum) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) za zasadne (...).</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Venclyxto (wenetoklaks), 10 mg, 14 tabl. powł., EAN 08054083013688 – [REDACTED] Venclyxto (wenetoklaks), 50 mg, 7 tabl. powł., EAN 08054083013718 – [REDACTED] Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 7 tabl. powł., EAN 08054083013695 – [REDACTED] Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 14 tabl. powł., EAN 08054083013701 – [REDACTED] Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 112 tabl. powł., EAN 08054083013916 – [REDACTED]		
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego		
Poziom odpłatności	bezpłatnie		
Grupa limitowa	istniejąca, 1186.0, Venetoclax		
[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]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C 92.0)”
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] 5) [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] 5) [REDACTED]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne. [REDACTED]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Epidemiologia

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek u dorosłych. Roczna zapadalność na AML wynosi ok. 5/100 tys. mieszkańców i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (ok. 1,6 razy). Mediana wieku chorych na AML wynosi 67 lat. Zapadalność w Europie się zwiększa, co tłumaczy się starzeniem się populacji – co za tym idzie – większą częstością białaczek wtórnych do MDS (ang. myelodysplastic syndrome - zespół mielodysplastyczny) (19%) i po wcześniejszym leczeniu chemio- i/lub radioterapią (7%), przy podobnej częstości pozostałych postaci.

Etiologia i patogenez

U podłoża choroby leży kumulacja nabytych zaburzeń genetycznych w wyniku ekspozycji na czynniki środowiskowe, takie jak: promieniowanie jonizujące, niektóre związki chemiczne (np. benzen), leki, na przykład fenylobutazon i cytostatyki (leki alkilujące, inhibitory topoizomerazy II), oraz palenie tytoniu. Podkreśla się również rolę czynnika genetycznego. Choroby uwarunkowane genetycznie (np. zespół Downa, zespół Blooma, niedokrwistość Fanconiego i in.), które charakteryzuje niestabilność DNA lub upośledzenie mechanizmów naprawy DNA, wiążą się z wyższym ryzykiem rozwoju AML.

Rozpoznanie

Podstawowym badaniem, na podstawie którego można podejrzewać AML, jest morfologia krwi obwodowej. W morfologii stwierdza się zazwyczaj niedokrwistość oraz różnego stopnia małopłytkowość. Niedokrwistość ma najczęściej charakter niedokrwistości normocytarnej (niedokrwistość z wyparcia), jednakże u chorych z białaczką poprzedzoną zespołem mielodysplastycznym (MDS) lub z białaczką *de novo* z towarzyszącą mielodysplazją obserwuje się makrocytozę. Liczba krwinek białych jest zwykle podwyższona (niekiedy do >200 G/l), jednak u 40–50% chorych w morfologii stwierdza się prawidłową leukocytozę lub leukopenię.

Do badań niezbędnych do ustalenia rozpoznania i określenia rokowania należą także badanie cytologiczne szpiku, trepanobiopsja szpiku, badanie immunofenotypowe komórek szpiku, badanie cytogenetyczne (kariotypu) szpiku oraz badania molekularne.

W celu diagnostyki osoczowych zaburzeń krzepnięcia mogących towarzyszyć białaczce (np. DIC) wskazane jest oznaczenie w każdym przypadku stężenia fibrynogenu, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, czasu i wskaźnika protrombinowego oraz D-dimerów i/lub produktów degradacji fibrynogenu (FDP, fibrin degradation products). Należy także ocenić wydolność wątroby i nerek, a także oznaczyć stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. W ostrych białaczkach przebiegających z wysoką leukocytozą często obserwuje się podwyższone stężenia kwasu moczowego, mocznika, kreatyniny, a także zaburzenia elektrolitowe (hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia) mogące świadczyć o tak zwanym zespole lizy guza.

W diagnostyce przydatne są również badania obrazowe, w tym badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej i/lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w celu oceny objawów leukostazy lub infekcji) oraz badanie elektrokardiograficzne i badanie ultrasonograficzne serca.

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne pojawiają się zwykle 1–2 miesiące przed postawieniem rozpoznania. Najczęstszymi przyczynami zgłaszania się chorego do lekarza są gorączka, osłabienie, ból kości i stawów, uporczywe zakażenia jamy ustnej, gardła i/lub płuc oraz skaza krwotoczna.

Najważniejsze objawy AML wynikają z obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej i narządach wewnętrznych. Następstwem niekontrolowanej proliferacji komórek białaczkowych w szpiku jest

niewydolność prawidłowej hematopoezy manifestująca się objawami niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii.

Objawy związane z niedokrwistością to: postępujące osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie dolegliwości stenokardialnych. Objawy skazy krwotocznej pod postacią wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i z dziąseł, przedłużających się krwawień miesięcznych u kobiet najczęściej wynikają z małopłytkowości. Objawami związanymi z neutropenią mogą być zakażenia bakteryjne i grzybicze w różnych narządach i tkankach (często o ciężkim przebiegu) i owrzodzenia neutropeniczne błon śluzowych jamy ustnej.

Duża liczba komórek białaczkowych we krwi obwodowej może prowadzić do tak zwanej leukostazy, objawiającej się niewydolnością serca, zaburzeniami czynności OUN, zaburzeniami widzenia, szumami usznymi, bólami głowy i objawami hipoksemii związanymi ze zmniejszonym przepływem krwi w naczyniach płucnych.

Występują także objawy nacieczenia narządów przez komórki białaczkowe, w tym nacieki w skórze i w dziąsłach, powiększenie śledziony lub wątroby, powiększenie węzłów chłonnych, nacieki białaczkowe w narządach zmysłów – nacieki w siatkówce, nerwie wzrokowym (pogorszenie ostrości widzenia), w uchu, dające objawy zapalenia ucha wewnętrznego i zewnętrznego.

Rokowanie

Największe szanse na wyleczenie mają osoby w wieku <60 lat, z korzystnymi zmianami cytogenetycznymi i molekularnymi, u których leczenie indukujące szybko spowodowało CR i, u których nie ma zmian pozaszpikowych. Starszy wiek ma niekorzystny wpływ na rokowanie, gdyż łączy się z częstym współistnieniem chorób układu krążenia i oddechowego, cukrzycy itp. Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące CR uzyskuje się w 50–80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u chorych w starszym wieku. U 60–85% pacjentów występuje nawrót białaczki w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetyczno-molekularnego AML.

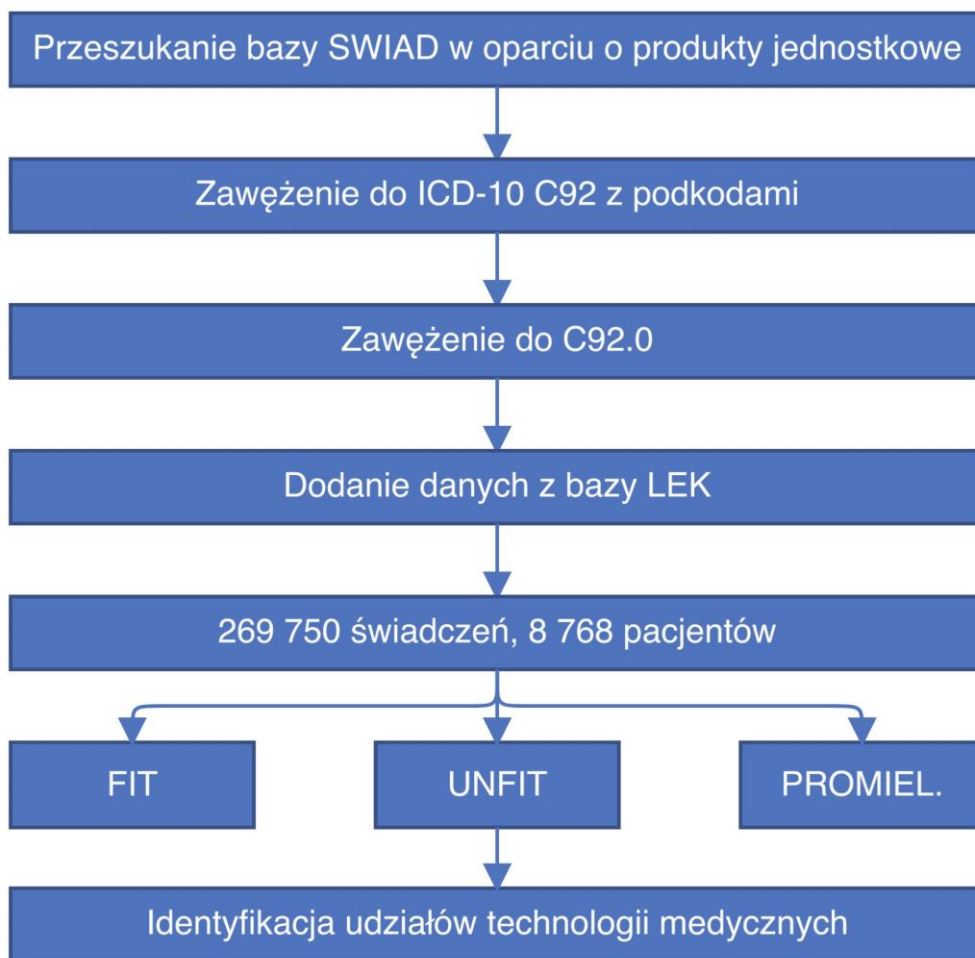
PTOK 2020, Szczeklik 2021

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy. Nie zidentyfikowano również szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii ostrej białaczki szpikowej, określonej jak we wnioskowanym wskazaniu. Brak ogólnodostępnych danych dotyczących wykorzystania zasobów, rozumianych jako technologie alternatywne i inne świadczenia finansowane ze środków publicznych w danym wskazaniu.

3.3.1. Metodologia badania rzecztywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. Metodologia prac została przedstawiona na poniższym schemacie.



Rysunek 1. Metodologia przeglądu baz danych, badanie rzeczywistej praktyki klinicznej

Zakres produktowy będący przedmiotem analiz:

- substancje czynne:

azacitidinum, hydroxycarbamidum, cytarabinum, mitoxantronum, cladribinum, cyclophosphamidum, tioguaninum, methotrexatum, etoposidum, idarubicini hydrochloridum, fludarabini phosphas, doxorubicinum, mercaptopurinum, tretinoinum, melphalanum, epirubicini hydrochloridum, clofarabinum, pegaspargasum, carboplatinum, cisplatinum, ifosfamidum, dacarbazine, busulfanum, bleomycini sulfas

Wątpliwości budzi fakt, że mimo wprowadzenia do refundacji midostauryny, między innymi w ramach programu lekowego B.114 leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.0), z dniem 1 maja 2021, do końca zakresu czasowego danych w bazie świadczeń nie odnotowano żadnej pozycji zrealizowanego produktu jednostkowego.

- świadczenia gwarantowane

przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA, przetoczenie osocza świeżo mrożonego, przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego, przetoczenie osocza po karencji, przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych, przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego <18 r.ż., przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA <18 r.ż.

Zakres czasowy gromadzonych danych: baza LEK od 1 stycznia 2013 r. do 30 czerwca 2021 r., baza SWIAD od 1 stycznia 2013 r. do 30 czerwca 2021 r.

Wykazano, że istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że pacjenci są rozpoznawani prawidłowo i sprawozdawani z odpowiednim kodem ICD-10, określonym jako C92.0. Odsetek rekordów z tak zdefiniowanym rozpoznaniem stanowił 88,77%, w związku z czym zdecydowano o zawężeniu liczby pacjentów w dalszym etapie prac do pacjentów z prawidłowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową.

Niezbędnym etapem była kategoryzacja pacjentów z poziomu indywidualnych danych, z uwagi na definicję pacjenta niekwalifikującego się do intensywnej chemioterapii. Zaproponowano następujące kategorie:

- FIT
 - pacjenci pediatryczni oraz dorośli do 74 roku życia;
 - pacjenci przyjmujący schematy typowe dla intensywnej chemioterapii:
 - wysokie lub średnie dawki cytarabiny CYT,
 - wysokie lub średnie dawki cytarabiny połączone z podawaniem kladrybiny, przy czym identyfikowano schemat CYT+CLA w przypadku kiedy okres obserwacji pacjenta na to pozwalał, a podania towarzyszące kladrybiny odbyły się co najmniej 5 razy,
 - cytarabina w połączeniu ze stosowaniem fludarabiny i/lub idarubicyny CYT+/FLU+/IDA,
 - cytarabina w połączeniu z tioguaniną CYT+TIO;
- UNFIT
 - pacjenci po 74 roku życia niezależnie od stosowanego schematu leczenia oraz inni, u których zastosowano inne niż intensywne leczenie chemioterapią:
 - azacytydyna AZA;
 - niskie dawki cytarabiny LDAC, rozumiane jako stosowanie dawki 20-40 mg/m² ;
 - niskie dawki cytarabiny w połączeniu z podawaniem kladrybiny, przy czym schemat LDAC+CLA identyfikowano w przypadku kiedy okres obserwacji pacjenta na to pozwalał, a podania towarzyszące kladrybiny odbyły się co najmniej 5 razy;
 - wyłączone leczenie hydroksymocznikiem HU, merkaptopuryną MER lub osoczem;
- PROMIEL. (białaczka promielocytowa)
 - pacjenci korzystający z tretynoiny.

Zakres danych objętych analizą: baza SWIAD – rodzaj i nazwa wykonywanych świadczeń, nazwa świadczeniodawcy, nazwa produktu kontraktowego, nazwa produktu jednostkowego, data początku oraz końca wykonywania danego świadczenia, płeć pacjenta, wiek w zaokrągleniu do pełnych lat w danym roku kalendarzowym, sprawozdawana krotność produktu jednostkowego (liczba miligram, mikrogram substancji, liczba jednostek świadczeń), wartość sprawozdawana (rzeczywisty koszt poniesiony przez płatnika), data zgonu, baza LEK – rok sprawozdawczy, identyfikator pacjenta, wiek i płeć pacjenta, kod EAN, data realizacji, ilość, wartość refundacji, wartość dopłaty pacjenta.

3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r. a czerwcem 2021 r.

Tabela 6. Liczba pacjentów z ostrą białaczką szpikową w podziale na przyjęte kategorie

FIT	PROMIEL.	UNFIT	INNI
4 271	233	3 651	613
48,71%	2,66%	41,64%	6,99%

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano, że 41,64% stanowią pacjenci UNFIT, dorośli, niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii. Pacjenci FIT stanowili sumę zarówno kategorii FIT jak i pacjentów początkowo sklasyfikowanych jako UNFIT, którzy przeszli na bardziej intensywny schemat leczenia (59 pacjentów). W kategorii INNI znaleźli się pacjenci z niejednoznacznym przebiegiem terapeutycznym – zmiana kategorii FIT na UNFIT (stosowanie leczenia jest kryterium wyłączającym proponowanego programu lekowego).

Tabela 7. Udział pacjentów UNFIT w populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową w podziale na lata

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
UNFIT	444	353	425	500	528	590	556	243
	29,29%	33,46%	38,96%	44,52%	46,03%	50,51%	48,14%	47,37%

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Zaobserwowano, że udział pacjentów UNFIT był różny, jednak wykazuje trend wzrostowy. Między 2014 a 2019 wykazywano dynamiczny wzrost udziału pacjentów UNFIT, w ciągu ostatnich półtora roku odsetek w stosunku rok do roku zmniejszał się. Należy mieć jednak na uwadze, że od marca 2020 roku trwa pandemia wirusa SARS-CoV-2, może mieć to wpływ na strukturę i liczebność pacjentów.

W dalszej części analiza będzie obejmować wyłącznie pacjentów z kategorią UNFIT. W toku prac nad indywidualnymi danymi pacjentów zidentyfikowano również, że istnieje niewielki odsetek pacjentów sprawozdawanych z pojedynczym świadczeniem rozliczonym w dniu, w którym odnotowano zgon. Celem dokonania właściwego i wiarygodnego oszacowania przeżycia pacjentów na schematach terapeutycznych będących przedmiotem niniejszej analizy oraz dokonania analiz związanych z wykorzystaniem zasobów ograniczono bazę do pacjentów, obserwowanych przez okres nie krótszy niż 7 dni, u których rozliczono nie mniej niż 3 świadczenia finansowane ze środków publicznych.

Tabela 8. Liczba pacjentów nowo zdiagnozowanych do kategorii UNFIT w podziale na płeć i lata z uwzględnieniem danych dotyczących przeżycia

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Suma
K ogółem	183	143	178	198	211	219	204	97	1 433
	47,53%	46,43%	48,77%	47,14%	50,00%	43,45%	43,50%	47,78%	46,59%
K żywe	10	4	6	15	12	41	84	97	269
	5,46%	2,80%	3,37%	7,58%	5,69%	18,72%	41,18%	100,00%	18,77%
M ogółem	202	165	187	222	211	285	265	106	1 643
	52,47%	53,57%	51,23%	52,86%	50,00%	56,55%	56,50%	52,22%	53,41%
M żywi	8	3	3	11	15	43	92	106	281
	3,96%	1,82%	1,60%	4,95%	7,11%	15,09%	34,72%	100,00%	17,10%
Razem	385	308	365	420	422	504	469	203	3 076
Razem żywi	18	7	9	26	27	84	176	203	550
	4,68%	2,27%	2,47%	6,19%	6,40%	16,67%	37,53%	100,00%	17,88%

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca, aktualność danych dotyczących daty zgonu może nie być aktualna na dzień 30.06.2021 r. w związku z innym sposobem raportowania

Odsetki podane w wierszach z oznaczeniem „ogółem” są odsetkiem demograficznym – stosunek płci do populacji ogólnej

Odsetki podane w wierszach z oznaczeniem „żywi” są odsetkiem pacjentów z danej podgrupy pozostałych przy życiu, np. w roku 2014 zdiagnozowano 183 kobiety stanowiące 47,53% pacjentów, z których 10 żyło na dzień 30.06.2021 r., co stanowi 5,46% tych kobiet

Łącznie zidentyfikowano 3 076 pacjentów odpowiadających charakterystyce populacji docelowej określonej we wniosku – czyli dorosłych pacjentów UNFIT, nowo rozpoznanych, wcześniej nieleczonych. Szczególną uwagę zwraca krótki horyzont przeżycia analizowanych pacjentów określonych zgodnie z przyjętą metodologią. Wśród wszystkich zdiagnozowanych 17,88% pacjentów pozostało przy życiu na dzień końca pierwszego półrocza 2021 roku, wśród pacjentów z 2020 roku odsetek wyniósł 37,53%. Struktura demograficzna pacjentów pozostawała na zbliżonym poziomie, mężczyźni stanowili niewielką przewagę (53,41%), wyjątkiem był rok 2018, w którym płeć nowo zdiagnozowanych pacjentów rozłożyła się dokładnie po połowie.

Z uwagi na przyjęcie wieku 74 lat jako pierwsze kryterium kategoryzacji pacjentów przedstawiono również analizę liczebności pacjentów UNFIT w podziale na kategorię wiekową.

Tabela 9. Liczba pacjentów nowo zdiagnozowanych do kategorii UNFIT w podziale na płeć i lata z uwzględnieniem kategorii wiekowej

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Suma
K	183	143	178	198	211	219	204	97	1 433
<74	80	52	74	91	104	110	96	45	652
	43,72%	36,36%	41,57%	45,96%	49,29%	50,23%	47,06%	46,39%	45,50%
≥74	103	91	104	107	107	109	108	52	781
	56,28%	63,64%	58,43%	54,04%	50,71%	49,77%	52,94%	53,61%	54,50%
M	202	165	187	222	211	285	265	106	1 643
<74	98	78	86	106	96	158	140	54	816
	48,51%	47,27%	45,99%	47,75%	45,50%	55,44%	52,83%	50,94%	49,67%
≥74	104	87	101	116	115	127	125	52	827
	51,49%	52,73%	54,01%	52,25%	54,50%	44,56%	47,17%	49,06%	50,33%
Razem	385	308	365	420	422	504	469	203	3 076
<74	178	130	160	197	200	268	236	99	1 468
	46,23%	42,21%	43,84%	46,90%	47,39%	53,17%	50,32%	48,77%	47,72%
≥74	207	178	205	223	222	236	233	104	1 608
	53,77%	57,79%	56,16%	53,10%	52,61%	46,83%	49,68%	51,23%	52,28%

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Wykazano, że udział pacjentów poniżej 74 roku życia jest porównywalny do pacjentów powyżej tego wieku, jednak niższy. Różnice są widoczne w populacji kobiet, w której odsetek pacjentów ≥ 74 roku życia pomiędzy rokiem 2014 a 2019 zmniejszył się z 56,3% do 49,8%. W populacji mężczyzn w 2019 roku odnotowano najniższy odsetek starszych pacjentów (44,6%). W kolejnych latach odsetki te wykazują wzrost. Dla populacji ogólnej 52,3% pacjentów stanowią osoby w wieku 74 lata i więcej. Obliczono również odsetki przeżycia, dla pacjentów < 74 roku życia do połowy 2021 odnotowano łączne przeżycie na poziomie 21,25%, z kolei dla pacjentów w wieku co najmniej 74 lat 14,80%, odsetki przeżycia różniły się znacząco. Obliczono RR dla porównania kategorii wiekowych dla punktu końcowego „przeżycie”, oszacowano **RR 1,44 (95% CI: 1,23; 1,67)**, zważywszy na przedział ufności różnica odsetka przeżycia była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów < 74 r.ż.

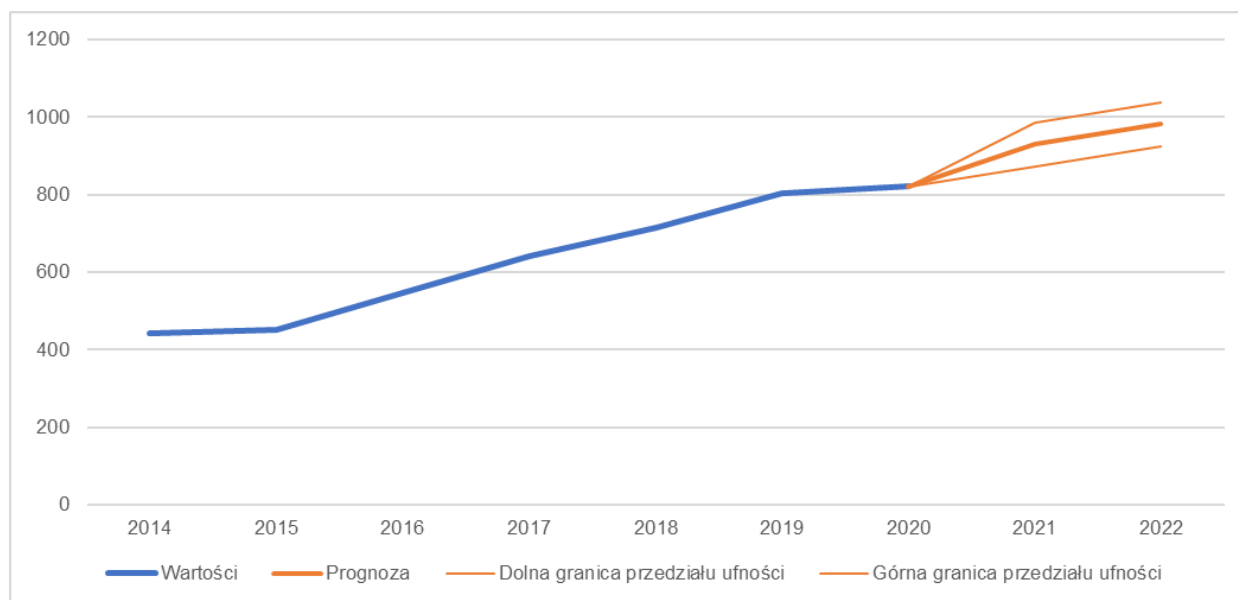
W oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów oszacowano również liczbę pacjentów aktywnie leczonych w danym roku sprawozdawczym, byli to wszyscy pacjenci z rozliczonym świadczeniem w danym roku z danej kategorii pacjenta. Liczebność pacjentów aktywnie leczonych uwzględnia więc zarówno nowo zdiagnozowanych jak zdiagnozowanych uprzednio, u których trwa leczenie, z uwzględnieniem śmiertelności.

Tabela 10. Liczba leczonych pacjentów UNFIT w populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową w podziale na lata wraz z danymi prognozowanymi

UNFIT	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	2022
<74	210	181	241	312	350	418	415	221*	-
≥74	234	269	306	330	364	386	406	241*	-
razem	444	450	547	642	714	804	821	462*	-
	prognoza przy użyciu algorytmu wykładniczego							929,47	981,12

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Z uwagi na niepełne raportowanie roku 2021 przeprowadzono prognozę liczebności z uwzględnieniem danych z okresu 2014-2020 na dwa kolejne lata. Prognozę utworzono za pomocą formuły w arkuszu kalkulacyjnym Excel, w którym uzyskano tabelę z danymi historycznymi i prognozowanymi oraz wykres. Prognoza przewiduje przyszłe wartości na podstawie istniejących danych opartych na czasie, przy użyciu wersji AAA algorytmu wykładniczego (ETS). W roku 2020 poddawanych leczeniu było 821 pacjentów i była to największa odnotowana suma roczna pacjentów. Pomimo trudnej sytuacji od marca 2020 roku związanej z epidemią koronawirusa SARS-CoV-2 nie odnotowano drastycznych zmian w wykorzystaniu zasobów z katalogu chemioterapii w analizowanej populacji pacjentów. Zgodnie z szacunkami w 2021 roku może być leczonych 930 pacjentów w 2022 około 980. Do prognozy dołączono również statystyki które przeanalizowano oraz poddano interpretacji. Za miarę dokładności prognoz przyjęto wartość MASE – średniego skalowanego błędu bezwzględnego, którego użycie zostało zaproponowane w pracy Hyndman 2006¹. Interpretacja autorów wskazuje, że $MASE > 1$ oznacza że rzeczywista prognoza jest gorsza poza próbą niż naiwna prognoza w próbie, dla niniejszej analizy $MASE = 0,4$. Innym parametrem jest sMAPE, czyli średni bezwzględny błąd procentowy. Wartość bezwzględna w tym stosunku jest sumowana dla każdego prognozowanego punktu w czasie i dzielona przez liczbę dopasowanych punktów. Dla skonstruowanego modelu danych prognozy wartość sMAPE wyniosła 4%, im wyższa wartość tym gorsza prognoza danych². Analitycy Agencji są świadomi, że dla 7 obserwacji przeprowadzenie jakichkolwiek prognoz obarczone jest wysokim błędem, jednak z uwagi na specyfikę problemu zdecydowano przeprowadzić obliczenia w oparciu o najlepsze możliwe dane. Szacunki zostały uznane za wiarygodne mając na uwadze wzrostowy trend populacji UNFIT, wykazany uprzednio.

**Rysunek 2. Liczebność leczonych pacjentów UNFIT w latach 2014-2020 wraz z prognozą na lata 2021-2022**

¹ Hyndman RJ, Koehler AB, Another look at measures of forecast accuracy, International Journal of Forecasting, Volume 22, Issue 4, 2006, Pages 679-688, ISSN 0169-2070,

<https://doi.org/10.1016/j.ijforecast.2006.03.001>

² Armstrong, J. S. (1985) Long-range Forecasting: From Crystal Ball to Computer, 2nd. ed. Wiley. ISBN 978-0-471-82260-8

Wykorzystując dane dotyczące charakterystyki pacjentów określono wiek nowo diagnozowanej populacji pacjentów UNFIT. Oszacowano przedział ufności dla średniej, medianę oraz maksimum i minimum.

Tabela 11. Charakterystyka UNFIT w populacji pacjentów z ostrą białaczką szpikową na przestrzeni lat 2014-2020 pod względem wieku pacjentów, w podziale na lata sprawozdawcze oraz płeć

Rok/płeć	Suma pacjentów	X ± SD (95% CI)	M	Min	Max
2014	385	72,59 ± 10,56 (71,54; 73,65)	74	18	90
K	183	73,29 ± 10,45 (71,78; 74,8)	76	18	90
M	202	71,96 ± 10,64 (70,49; 73,43)	74	20	89
2015	308	73,76 ± 9,52 (72,69; 74,82)	75	21	93
K	143	75,00 ± 8,9 (73,54; 76,46)	76	21	93
M	165	72,68 ± 9,92 (71,16; 74,19)	74	21	93
2016	365	73,53 ± 8,60 (72,65; 74,42)	75	37	93
K	178	74,12 ± 8,48 (72,87; 75,36)	76	37	88
M	187	72,98 ± 8,70 (71,73; 74,23)	75	47	93
2017	420	72,81 ± 9,97 (71,86; 73,76)	75	18	91
K	198	73,39 ± 9,16 (72,12; 74,67)	75	30	91
M	222	72,29 ± 10,64 (70,89; 73,69)	74	18	91
2018	422	73,21 ± 9,08 (72,34; 74,07)	74,5	18	94
K	211	72,96 ± 9,33 (71,7; 74,22)	74	20	90
M	211	73,45 ± 8,84 (72,26; 74,64)	75	18	94
2019	504	72,86 ± 8,66 (72,1; 73,61)	73	30	94
K	219	73,59 ± 8,54 (72,46; 74,72)	73	34	92
M	285	72,29 ± 8,72 (71,28; 73,3)	73	30	94
2020	469	72,93 ± 8,96 (72,12; 73,74)	73	24	93
K	204	74,06 ± 8,17 (72,94; 75,18)	74	41	93
M	265	72,06 ± 9,45 (70,92; 73,2)	73	24	90
2021	203	72,6 ± 10,70 (71,13; 74,07)	74	22	99
K	97	73,69 ± 10,4 (71,62; 75,76)	74	35	99
M	106	71,6 ± 10,92 (69,52; 73,68)	73	22	88
Suma końcowa	3 076	73,03 ± 9,42 (72,7; 73,36)	74	18	99

X – średnia; SD – odchylenie standardowe populacji; 95% CI – przedział ufności dla $\alpha=0,05$; M – mediana; min – minimalna wartość dla zadanych kryteriów danych, max – maksymalna wartość dla zadanych kryteriów danych

Dla średniej obliczono odchylenie standardowe oraz skonstruowano przedział ufności. Dla całkowitej populacji średni wiek pacjenta wyniósł 73,03 roku życia z odchyleniem standardowym 9,42, 95% przedział ufności zawiera się między 72,70 a 73,36. Uwagę zwraca fakt, że w każdym roku włączano zbliżoną wiekowo

populację, uwzględniając również płeć, co świadczy o wysokiej jednorodności grupy polskich pacjentów diagnozowanych z ostrą białaczką szpikową. Najmłodszym włączonym do leczenia chemioterapią pacjentem była 18 letnia kobieta leczona od 2014 roku, z kolei najstarszym włączonym pacjentem była 99 letnia kobieta leczona od 2021 roku. Mediana wieku pacjentów zawiera się w przedziale między 73 a 76 lat, nie wykazując trendu wzrostowego lub spadkowego na przestrzeni analizowanego zakresu czasu. Wiek włączanej do leczenia populacji nie wykazywał tendencji zmian, średnia w 2014 roku wyniosła 72,59 roku życia, 7 lat później, w 2021 roku wyniosła 72,60 r.ż.

U najmłodszej pacjentki zastosowano niskie dawki cytarabiny (około 35 mg/m² – typowe dawkowanie LDAC mieści się w granicach 20-40 mg/m²), poza hospitalizacjami związanymi z podawaniem cytarabiny, pacjentka realizowała recepty na tioguaninę. Leczenie prowadzono w Samodzielnym Publicznym Dziecięcym Szpitalu Klinicznym w Warszawie, między 24.01.2014 r. a 11.08.2014 r., po tej dacie u pacjentki nie realizowano więcej świadczeń, do końca okresu obserwacji nie odnotowano również zgonu. Najstarsza pacjentka również była poddawana terapii LDAC (dawka około 20 mg/m²), nie realizowała recept na inne substancje czynne. Leczenie prowadzono w ARS MEDICAL sp. z o.o., hospitalizacje zostały wykonane między 01.06.2021 r. a 09.06.2021 r., brak danych dotyczących zgonu pacjentki.

3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne

W dalszej części rozdziału będą stosowane stałe skróty dla opcji terapeutycznych, rozumianych jako nazwy produktów jednostkowych oraz skonstruowanych schematów, sprawozdawanych u pacjentów UNFIT:

- AZACITIDINUM; **AZA**
- CLADRIBINUM; **CLA**
- CYCLOPHOSPHAMIDUM; **CYC**
- CYTARABINUM; **CYT**
- DACARBAZINUM; **DAC**
- DOXORUBICINUM; **DOX**
- EPIRUBICINI HYDROCHLORIDUM; **EPI**
- ETOPOSIDUM; **ETO**
- FLUDARABINI PHOSPHAS; **FLU**
- HYDROXYCARBAMIDUM; **HU**
- IDARUBICINI HYDROCHLORIDUM; **IDA**
- MELPHALANUM; **MEL**
- MERCAPTOPURINUM; **MER**
- METHOTREXATUM; **MET**
- MITOXANTRONUM; **MIT**
- PEGASPARAGASUM; **PEG**
- TIOGUANINUM; **TIO**.

W celu przeanalizowania schematów terapeutycznych stosowanych przez pacjentów określono na podstawie dawkowania substancji czynnych z poziomu indywidualnych danych pacjenta schemat wiodący w horyzoncie do końca okresu obserwacji – dożywnym. Ze względu na architekturę danych oraz interpretację kliniczną nie podejmowano próby identyfikacji schematu w ujęciu miesięcznym lub rocznym – krótki horyzont przeżycia, klinicznie istotna analiza sposobu leczenia w ujęciu całościowym.

Tabela 12. Analiza ścieżek terapeutycznych pacjentów UNFIT

		Kolejna linia leczenia*					
		→ AZA	→ LDAC	→ LDAC+CLA	→ CYT	→ BSC	→ inne
Pierwsza linia leczenia	AZA →	1 133	115	30	25	-	8
		86,42%	64,61%	16,85%	14,04%	-	4,49%
	LDAC →	55	719	-	5	8	-
		80,88%	91,36%	-	7,35%	11,76%	-
	LDAC+CLA →	59	2	187	2	-	-
		93,65%	3,17%	74,80%	3,17%	-	-
	CYT →	43	15	3	115	8	-
		62,32%	21,74%	4,35%	62,50%	11,59%	-
	BSC →	3	8	1	4	319	1
		17,65%	47,06%	5,88%	23,53%	94,94%	5,88%

* Na przekątnej umieszczono pacjentów kontynuujących terapię pierwszej linii wraz z odsetkami. Pozostałe odsetki odnoszą się do udziałów technologii w kolejnej linii leczenia.

Analiza danych wykazała, że leczenie polskich pacjentów z ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii zarówno ze względu na wiek jak i obecność innych czynników, prowadzone jest w sposób niezgodny z większością wytycznych zarówno krajowych jak i międzynarodowych. U części pacjentów mimo wieku lub innych stanów wykluczających z intensywnej chemioterapii po typowym schemacie UNFIT odnotowano przejście na schemat intensywnego leczenia (173 przypadki, stanowiące 6%). Szczególną uwagę zwraca fakt, iż mimo rekomendacji dla azacytydyny, jako substancji pierwszego wyboru poza stanem obecności przeciwwskazań istniała grupa pacjentów, u których w pierwszej kolejności zdecydowano się na inny rodzaj leczenia (łącznie 167 pacjentów, stanowiących 5% populacji UNFIT). Innym przykładem praktyki klinicznej, który trudno jest uzasadnić jest jednoczesne podawanie azacytydyny oraz cytarabiny u pacjentów (łącznie 27 przypadków).

Z uwagi na mnogość ścieżek terapeutycznych oraz zapisy proponowanego programu lekowego do dalszych analiz wyróżniono pewne ścieżki szczególnego zainteresowania, stanowiące dobór technologii alternatywnych dla ocenianej technologii medycznej – wenetoklaksu skojarzonego z azacytydyną. Analitycy Agencji uznali za zasadne przedstawienie udziałów monoterapii AZA, LDAC, terapii skojarzonej LDAC+CLA, średniodawkowej CYT (dawki powyżej 40 mg/m²) oraz najlepszej terapii wspomagającej – BSC, w skład którego włączono terapię hydroksymocznikiem, merkaptopuryną oraz osoczem.

Tabela 13. Analiza udziałów technologii medycznych w ograniczonej populacji pacjentów UNFIT, w podziale na lata sprawozdawcze, z uwzględnieniem skumulowanej kategorii BSC

Etykiety schematów	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Suma
AZA	88	96	98	132	138	190	271	120	1 133
	26,91%	37,94%	33,00%	37,08%	41,19%	45,89%	67,58%	66,30%	44,19%
LDAC	151	94	101	104	95	96	46	32	719
	46,18%	37,15%	34,01%	29,21%	28,36%	23,19%	11,47%	17,68%	28,04%
LDAC+CLA	8	4	18	52	35	43	27	0	187
	2,45%	1,58%	6,06%	14,61%	10,45%	10,39%	6,73%	0,00%	7,29%
CYT	21	21	18	11	16	15	9	4	115
	6,42%	8,30%	6,06%	3,09%	4,78%	3,62%	2,24%	2,21%	4,49%
HU	55	35	56	47	40	54	45	21	353
osocze	0	0	0	6	9	13	2	4	34
MER	4	3	6	4	2	3	1	0	23
BSC	59	38	62	57	51	70	48	25	410
	18,04%	15,02%	20,88%	16,01%	15,22%	16,91%	11,97%	13,81%	15,99%
Suma	327	253	297	356	335	414	401	181	2 564

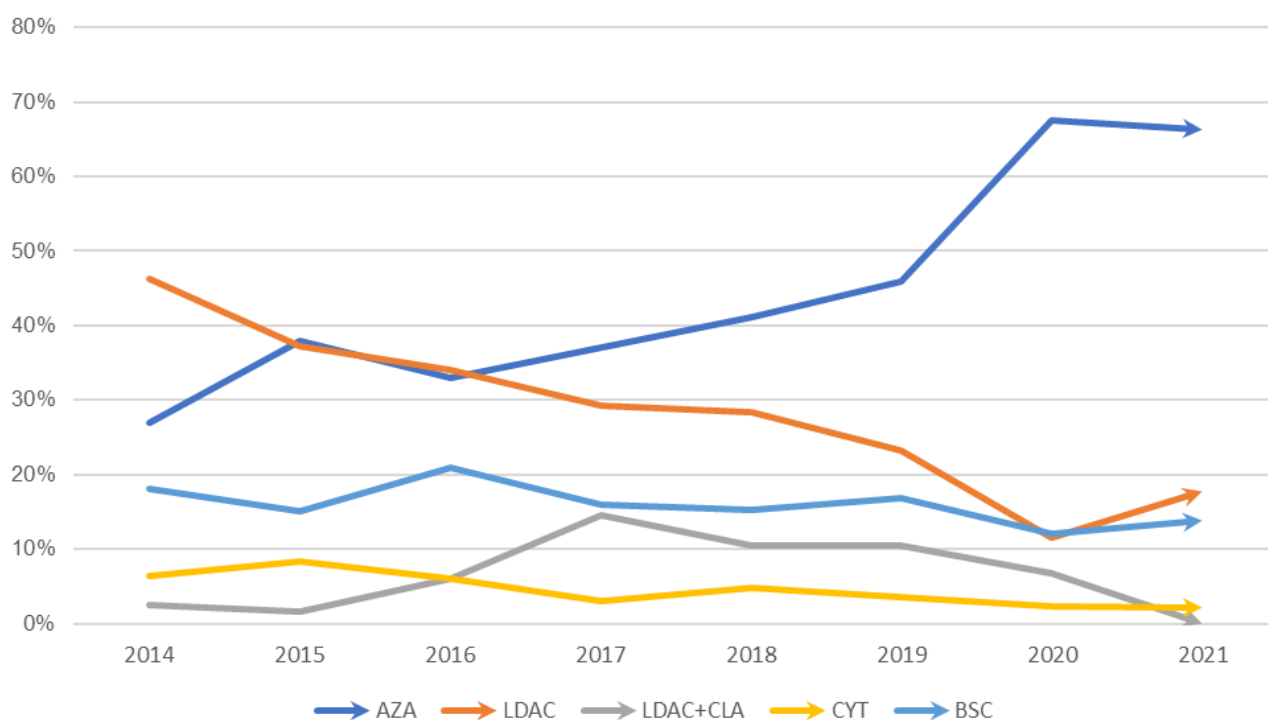
* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Analiza w głównej mierze dotyczyć będzie roku 2020, ponieważ 2021 został zaraportowany w połowie, co nie pozwala na przedstawienie wiarygodnej diagnozy sytuacji. Zaobserwowano trendy zmian polegających na malejącym udziale terapii LDAC wśród pacjentów – spadek z 46% w roku 2014, kiedy była to preferowana opcja terapeutyczna, do 11% w roku 2020. Trend spadkowy został również odnotowany dla stosowania średniointensywnych lub intensywnych dawek cytarabiny w grupie pacjentów UNFIT, w roku 2014 taką opcję zaproponowano 6% pacjentów, w 2020 roku odsetek ten zmniejszył się do 2%, należy podkreślić, że nie jest to opcja terapeutyczna zalecana w tej grupie pacjentów. Odnotowano względnie stały odsetek stosowania BSC wśród pacjentów, stanowiących kilkanaście procent. Zdecydowany wzrost udziałów odnotowano dla azacytydyny, która w 2014 roku była zastosowana u 1/4 pacjentów, z kolei w 2020 roku udział wzrósł do 2/3.

Wyjątkową technologią w warunkach polskiej praktyki jest zastosowanie kladrybiny skojarzonej z podawaniem niskich dawek cytarabiny, zauważalny jest wzrost udziału technologii na przestrzeni lat 2017-2019, kiedy ponad 1/10 pacjentów stosowała taką opcję terapeutyczną. Jak wykazano w toku postępowania może mieć to związek z polskim badaniem Prospective Multicenter Study of Polish Adult Leukemia Group (PALG)³, w którym rekrutowano pacjentów między 1 lutego 2017 roku a 30 września 2019 roku, łącznie zrekrutowano 117 pacjentów, z kolei płatnik publiczny finansował w tym czasie leczenie 130 pacjentów. Autorzy badania zaznaczyli, że finansowane było przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie oraz Polską Grupę Białaczki u Dorosłych (PALG).

³ Budziszewska BK, Salomon-Perzyński A, Pruszczyk K, Barankiewicz J, Pluta A, Hebig G, Janowska A, Kuydowicz M, Bołkun Ł, Piszcz J, Patkowska E, Wątek M, Małecki P, Kościółek-Zgódka S, Cichocka E, Charliński G, Irga-Staniukiewicz A, Zaucha JM, Piekarska A, Gromek T, Hus M, Wójcik K, Rażny M, Sędzimirka M, Puła B, Giebel S, Grosicki S, Wierzbowska A, Lech-Marañda E. Cladribine Combined with Low-Dose Cytarabine as Frontline Treatment for Unfit Elderly Acute Myeloid Leukemia Patients: Results from a Prospective Multicenter Study of Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Cancers* (Basel). 2021 Aug 20;13(16):4189. doi: 10.3390/cancers13164189. PMID: 34439342; PMCID: PMC8391610

<https://doi.org/10.3390/cancers13164189>



Rysunek 3. Analiza udziałów głównych technologii medycznych w ograniczonej populacji pacjentów UNFIT na przestrzeni lat 2014-2021

Z uwagi na zdefiniowaną kategorię pacjentów UNFIT, przeprowadzono również analizę udziałów w zależności od kategorii wiekowych. Za zasadne uznano również przedstawienie udziału technologii stosowanych przez polskie ośrodki prowadzące pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Ośrodki są rozumiane jako świadczeniodawcy systemu powszechnej opieki zdrowotnej, sprawozdający pacjentów stosujących wybrane opcje terapeutyczne.

Tabela 14. Analiza udziałów technologii medycznych w ograniczonej populacji pacjentów UNFIT z uwzględnieniem kategorii wiekowej pacjenta, w podziale na lata sprawozdawcze, z uwzględnieniem skumulowanej kategorii BSC

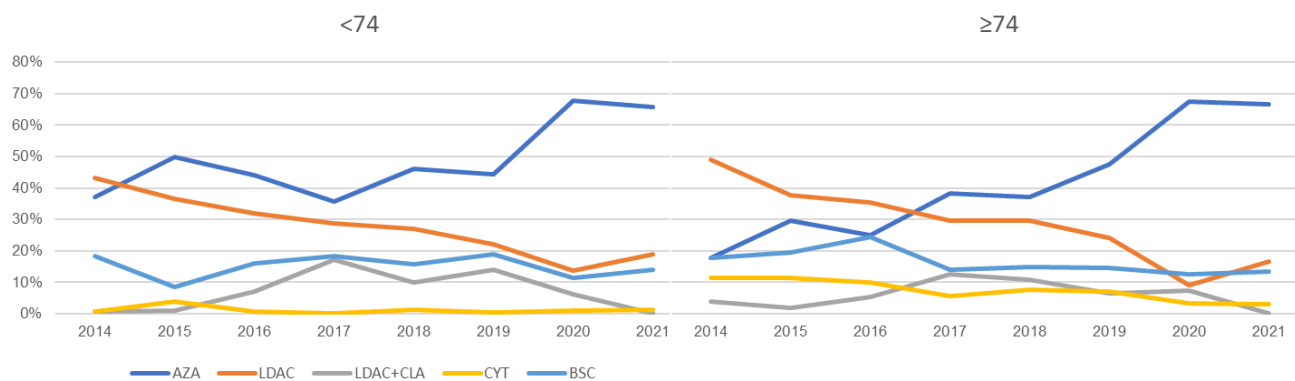
Schemat i kategoria		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
AZA	<74	57	52	55	56	70	96	132	56	574
		37,25%	50,00%	44,00%	35,67%	46,05%	44,44%	67,69%	65,88%	48,36%
	≥74	31	44	43	76	68	94	139	64	559
		17,82%	29,53%	25,00%	38,19%	37,16%	47,47%	67,48%	66,67%	40,60%
LDAC	<74	66	38	40	45	41	48	27	16	321
		43,14%	36,54%	32,00%	28,66%	26,97%	22,22%	13,85%	18,82%	27,04%
	≥74	85	56	61	59	54	48	19	16	398
		48,85%	37,58%	35,47%	29,65%	29,51%	24,24%	9,22%	16,67%	28,90%
LDAC+CLA	<74	1	1	9	27	15	30	12	0	95
		0,65%	0,96%	7,20%	17,20%	9,87%	13,89%	6,15%	0,00%	8,00%
	≥74	7	3	9	25	20	13	15	0	92
		4,02%	2,01%	5,23%	12,56%	10,93%	6,57%	7,28%	0,00%	6,68%

Schemat i kategoria		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
CYT	<74	1	4	1	0	2	1	2	1	12
		0,65%	3,85%	0,80%	0,00%	1,32%	0,46%	1,03%	1,18%	1,01%
	≥74	20	17	17	11	14	14	7	3	103
		11,49%	11,41%	9,88%	5,53%	7,65%	7,07%	3,40%	3,13%	7,48%
BSC	<74	28	9	20	29	24	41	22	12	185
		18,30%	8,65%	16,00%	18,47%	15,79%	18,98%	11,28%	14,12%	15,59%
	≥74	31	29	42	28	27	29	26	13	225
		17,82%	19,46%	24,42%	14,07%	14,75%	14,65%	12,62%	13,54%	16,34%
suma	<74	153	104	125	157	152	216	195	85	1 187
	≥74	174	149	172	199	183	198	206	96	1 377

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Przeprowadzenie analizy ze względu na kategorię wiekową wykazało, że podejście terapeutyczne u pacjentów różniło się znacząco. Zdecydowanie częściej pacjentów w wieku co najmniej 74 lat poddawano terapii cytarabiny w dawkach średnich i standardowych (7,5% vs 1%). Różnice były również bardziej zaznaczone w przypadku azacytydyny w okresie 2014-2018, w następnych latach odnotowano zbliżony odsetek. Pozostałe odsetki są zbliżone między kategoriami jak również wobec danych dla populacji całkowitej.

Zmiany udziałów w czasie obserwacji zostały również przedstawione na poniższym wykresie.



Rysunek 4. Analiza udziałów głównych technologii medycznych w ograniczonej populacji pacjentów UNFIT w podziale na kategorie wiekowe pacjentów, na przestrzeni lat 2014-2021

Analiza wykazała, że pacjenci UNFIT z ostrą białaczką szpikową byli leczeni łącznie w 79 ośrodkach, poniżej przedstawiono analizę dla 10 największych ośrodków, prowadzących łącznie ponad 60% pacjentów. Pozostałe ośrodki najczęściej realizowały leczenie pacjentów z wykorzystaniem AZA lub BSC.

Tabela 15. Analiza udziału kluczowych ośrodków w leczeniu pacjentów UNFIT z ostrą białaczką szpikową

2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Suma
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach								
38	30	34	41	27	40	19	11	240 (9,36%)
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi								
-	-	31	45	33	51	52	24	236 (9,20%)
Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie								
21	36	22	28	38	30	27	15	217 (8,46%)
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie sp. z o.o.								
12	19	20	23	24	18	22	9	147 (5,73%)
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie								
24	12	12	14	20	30	19	3	134 (5,23%)
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie								
25	14	8	12	16	17	14	8	114 (4,45%)
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku								
4	8	21	15	17	18	14	10	107 (4,17%)
Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kielcach								
14	-	19	11	11	22	19	-	96 (3,74%)
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku								
15	11	12	15	12	10	13	7	95 (3,71%)
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Dr Jana Biziela w Bydgoszczy								
15	10	12	4	11	17	14	4	87 (3,39%)
Szpital Wojewódzki w Opolu sp. z o.o.								
15	10	4	7	10	12	10	5	73 (2,85%)

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

(XX%) – oznacza udział danego ośrodka w leczeniu pacjentów z populacji ogólnej UNFIT, zdefiniowanej uprzednio

Następnie przedstawiono udziały schematów stosowanych w wybranych ośrodkach klinicznych w Polsce. W związku z faktem, że pozostałe ośrodki prowadzą pojedynczych pacjentów rocznie, wartość poznawcza schematów terapeutycznych realizowanych przez ośrodki została uznana jako nie wartościowa. Zawężono również zakres ośrodków do pięciu, ponieważ po rozbiściu na schematy leczenia w podgrupach pozostało kilku pacjentów, w związku z czym dane przedstawiono jak poniżej.

Tabela 16. Udziały opcji terapeutycznych w największych polskich ośrodkach leczenia ostrej białaczki szpikowej

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Suma
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach									
AZA	20,00%	23,81%	21,43%	18,75%	27,27%	20,69%	70,59%	60,00%	28,49%
LDAC	55,00%	66,67%	67,86%	43,75%	36,36%	34,48%	23,53%	30,00%	46,37%
LDAC+CLA			3,57%	25,00%	4,55%	13,79%			7,82%
CYT	10,00%	9,52%	3,57%		13,64%	13,79%			6,70%
BSC	15,00%		3,57%	12,50%	18,18%	17,24%	5,88%	10,00%	10,61%
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi									
AZA			21,43%	24,39%	11,11%	25,00%	56,52%	54,17%	32,86%
LDAC			53,57%	58,54%	66,67%	54,55%	21,74%	29,17%	46,67%
LDAC+CLA				2,44%	3,70%		2,17%		1,43%
CYT			3,57%						0,48%
BSC			21,43%	14,63%	18,52%	20,45%	19,57%	16,67%	18,57%
Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie									
AZA	36,84%	56,67%	27,78%	13,04%	18,75%	28,00%	52,63%	64,29%	35,56%
LDAC	5,26%	30,00%	44,44%	30,43%	15,63%	24,00%	5,26%	21,43%	22,22%
LDAC+CLA		3,33%		34,78%	37,50%	28,00%	21,05%		17,78%
CYT	5,26%	6,67%	5,56%			4,00%	5,26%		3,33%
BSC	52,63%	3,33%	22,22%	21,74%	28,13%	16,00%	15,79%	14,29%	21,11%
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie sp. z o.o.									
AZA	44,44%	64,71%	64,71%	65,00%	56,25%	50,00%	60,00%	37,50%	57,72%
LDAC	11,11%		11,76%		6,25%		5,00%	12,50%	4,88%
LDAC+CLA			5,88%	20,00%	25,00%	25,00%	15,00%		13,01%
CYT							5,00%		0,81%
BSC	44,44%	35,29%	17,65%	15,00%	12,50%	25,00%	15,00%	50,00%	23,58%
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie									
AZA			10,00%	18,18%	7,14%	23,53%	57,14%	33,33%	17,00%
LDAC	100,00%	72,73%	80,00%	18,18%	57,14%	41,18%	35,71%		58,00%
LDAC+CLA				54,55%	21,43%	23,53%	7,14%		14,00%
CYT		27,27%	10,00%		14,29%			66,67%	8,00%
BSC				9,09%		11,76%			3,00%

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Leczenie pacjentów w zależności od ośrodka odbywa się w różny sposób. Najbardziej zróżnicowane są odsetki stosowania schematu LDAC, który w ośrodku krakowskim łącznie został wykorzystany u 5% pacjentów, z kolei w ośrodku chorzowskim u 58%. Uwagę zwraca też zróżnicowanie udziałów w ujęciu rocznym, ośrodek chorzowski w 2014 roku leczył wyłącznie z wykorzystaniem LDAC.

W celu przedstawienia całkowitej wartości refundacji w podziale na lata przeprowadzono agregację danych z poziomu pacjenta na sumy wartości sprawozdawanych. Weryfikacja poprawności wprowadzonych danych przez NFZ wykazała pewne błędy i nieprawidłowości wynikające najprawdopodobniej z błędu ludzkiego wprowadzania danych do systemu. Analitycy Agencji stoją na stanowisku, że błędy nie mają większego wpływu na wnioskowanie dotyczące wpływu na budżet płatnika, a ich rozproszenie między pacjentami nie sugeruje celowych działań po stronie administracji. W raporcie przedstawiono dane w sposób taki jak w NFZ.

3.3.4. Refundacja i przeżycie pacjentów

Uwaga dotycząca rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika:

- Analitycy Agencji zwracają szczególną uwagę dotyczącą wartości sprawozdawanej, ponieważ jest to cena pochodząca z przetargów szpitala, nie może być wyższa niż limit określony przez obwieszczenie, jednak nie jest to cena uwzględniająca zawarte instrumenty podziału ryzyka z podmiotem odpowiedzialnym. Instrumenty, które są oparte o efekt, payback, cap nie mają odzwierciedlenia w sprawozdawanej cenie przez NFZ. W związku z powyższym nie należy traktować wartości przetargu jako instrumentu podziału ryzyka.

Tabela 17. Suma kwoty refundacji pacjentów nowodiagnostowanych UNFIT z tytułu substancji czynnych i innych świadczeń w podziale na rok i kategorię wiekową na przestrzeni lat 2014-2021

Lata sprawozdawcze	Kategoria wiekowa		Suma
	<74	≥74	
2014	5 852 072,43 zł	2 874 255,37 zł	8 726 327,81 zł
2015	4 314 039,45 zł	1 945 123,94 zł	6 259 163,39 zł
2016	3 259 926,92 zł	1 720 807,84 zł	4 980 734,76 zł
2017	4 397 292,20 zł	5 289 525,63 zł	9 686 817,83 zł
2018	4 213 105,22 zł	2 984 730,55 zł	7 197 835,76 zł
2019	6 421 757,48 zł	4 329 130,85 zł	10 750 888,33 zł
2020	4 676 482,89 zł	4 016 199,15 zł	8 692 682,04 zł
2021*	581 148,97 zł	880 213,31 zł	1 461 362,29 zł
Suma końcowa	33 715 825,56 zł	24 039 986,64 zł	57 755 812,20 zł

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Należy mieć na uwadze, że jest to suma refundacji każdego pojedynczego pacjenta, w związku z czym pacjent nowo zdiagnozowany w 2014 roku dożywający lat późniejszych będzie sumowany w 2014 roku. Nie jest to tabela mająca na celu pokazać roczne obciążenie płatnika publicznego, a całkowite wydatki poniesione na leczenie pacjentów z ostrą białaczką szpikową skategoryzowanych jako UNFIT. Można uznać, że największe wydatki wygenerowali pacjenci zdiagnozowani i leczeni od 2019 roku, rozkład wartości nie był równomierny. Mając jednocześnie na uwadze, że horyzont przeżycia pacjentów często nie przekracza roku szacowane obciążenie budżetu płatnika publicznego wynosi kilka milionów rocznie.

Przeprowadzono również agregację wartości sprawozdawanych, w celu oszacowania średniego kosztu leczenia dla pojedynczego schematu w horyzoncie miesięcznym terapii. Z uwagi na odsetek pacjentów przeżywających dłuższe okresy niż przeciętnie, zdecydowano, że dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz średniej miesięcznej kwoty refundacji na pacjenta zostaną ograniczone do pacjentów, u których odnotowano zgon. Dane zostały przedstawione również dla zobrazowania trendu zmian dla średniego kosztu stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych wraz z upływem lat i wydawaniem kolejnych decyzji administracyjnych.

Tabela 18. Analiza przeżycia pacjentów wraz z kosztem ponoszonym z tytułu finansowania substancji czynnych w podziale na schemat terapeutyczny, na przestrzeni lat 2014-2020

Etykiety wierszy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
AZA								
Średnia OS [mies.]	10,62	9,09	7,88	9,85	7,89	6,97	3,49	7,57
Średnia z koszt/miesiąc	7 587,30 zł	7 698,79 zł	7 031,68 zł	6 624,98 zł	7 098,34 zł	6 857,52 zł	6 797,12 zł	7 033,71 zł
LDAC								
Średnia OS [mies.]	7,48	5,52	4,41	4,98	5,32	4,58	3,25	5,43
Średnia z koszt/miesiąc	72,21 zł	55,49 zł	118,93 zł	162,92 zł	212,91 zł	295,36 zł	389,42 zł	157,29 zł
LDAC+CLA								
Średnia OS [mies.]	3,60	13,37	9,51	5,95	7,48	4,41	2,43	5,98
Średnia z koszt/miesiąc	515,55 zł	430,33 zł	638,02 zł	810,40 zł	558,38 zł	683,62 zł	1 378,88 zł	754,85 zł
CYT								
Średnia OS [mies.]	6,29	6,31	2,68	3,54	2,95	7,00	2,21	4,77
Średnia z koszt/miesiąc	153,10 zł	251,13 zł	466,78 zł	1 345,25 zł	260,25 zł	333,49 zł	535,36 zł	412,98 zł
HU								
Średnia OS [mies.]	4,37	3,38	3,83	2,94	2,99	2,05	1,57	3,04
Średnia z koszt/miesiąc	91,86 zł	84,93 zł	136,70 zł	75,90 zł	247,74 zł	154,35 zł	235,30 zł	144,49 zł
osocze								
Średnia OS [mies.]	-	-	-	3,02	2,69	3,52	0,57	2,97
Średnia z koszt/miesiąc	-	-	-	1 919,60 zł	3 177,75 zł	1 093,14 zł	1 407,67 zł	1 903,73 zł
MER								
Średnia OS [mies.]	2,10	4,14	1,45	1,72	3,22	2,28		2,23
Średnia z koszt/miesiąc	96,81 zł	21,57 zł	36,40 zł	46,87 zł	103,17 zł	80,28 zł		62,22 zł
Średnia ogółem: OS [mies.]	7,56	6,74	5,59	6,50	6,13	5,28	3,00	5,87

Analiza sum refundacji ze względu na stosowane schematy terapeutyczne wykazała, że koszt leczenia ostrej białaczki szpikowej zależy od doboru ścieżki terapeutycznej jest znacznie zróżnicowany. Wykazano, że najbardziej kosztowne jest stosowanie azacytydiny, średni miesięczny koszt stosowania wyniósł 7 033,71 zł, koszt ten zmieniał się w zależności od lat. Odnotowano, że od 2014 r. do 2020 r. szacowano średni miesięczny koszt leczenia pacjenta wykazuje trend wzrostowy. Dla wszystkich zidentyfikowanych 12 284 pacjentomiesięcy terapii średni koszt leczenia wyniósł 2 902,26 zł, z odchyleniem standardowym 4 552,59 zł. Zawężając oszacowania na 2020 rok uzyskano średnią na poziomie **4 308,77 ± 4 486,44 zł**.

Badając przeżycie całkowite szczególną uwagę zwraca średnia przeżycia raportowana w 2020 roku, w którym odnotowano najniższe wartości, średnio niemal dwukrotnie niższe od obserwowanych w latach poprzednich. Nie jest jasne skąd wynika tak znaczna różnica, jednak pewny wpływ pandemii COVID-19 mógł mieć w tym przypadku miejsce, szczególnie patrząc na wiek pacjentów oraz ich ogólny stan zdrowia. Średnia przeżycia nie jest dobrym parametrem do oceny, ponieważ w większości przypadków odchylenie standardowe przewyższało wartość średnią, w związku z czym obliczono medianę przeżycia całkowitego dla czterech wiodących opcji terapeutycznych: AZA, LDAC, LDAC+CLA, BSC bez podziału na lata.

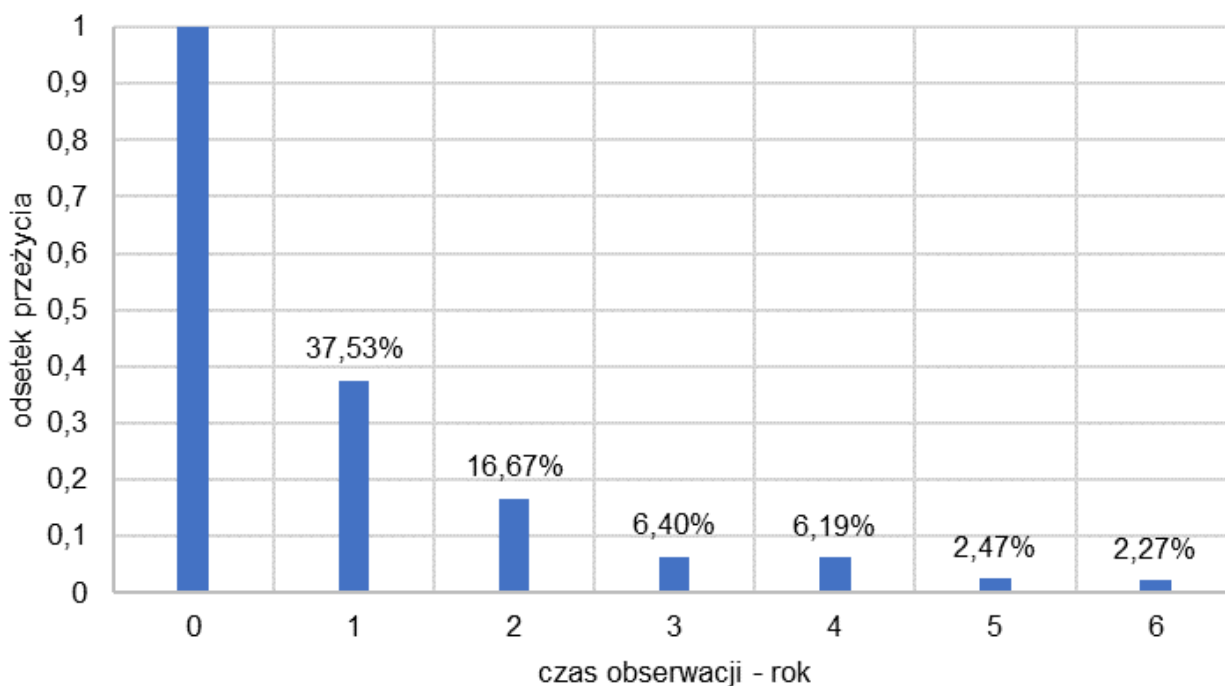
Tabela 19. Mediana przeżycia pacjentów populacji docelowej w zależności od zastosowanego schematu terapeutycznego wraz z wynikiem dla populacji ogółem

Schemat terapeutyczny	OS [miesiące]
AZA	4,6324
LDAC	2,8419
LDAC+CLA	3,3676
BSC	1,3799
Populacja UNFIT ogółem	3,7618

Jak wykazano, mediana wartości przeżycia jest znacznie różna od zaraportowanych uprzednio średnich, które pokazują ogólny trend. Najkorzystniejsze rokowania mieli pacjenci leczeni azacytydyną, w przypadku których mediana przeżycia sięgała 5 miesięcy, drugą w kolejności była technologia skojarzenia niskich dawek cytarabiny z kladrybiną z medianą przekraczającą 3 miesiące. Monoterapia niskimi dawkami cytarabiny przyczyniała się do osiągnięcia mediany przeżycia na poziomie mniej niż 3 miesiące, z kolei dla pacjentów przyjmujących wyłącznie technologie zagregowane do BSC (hydroksymocznik, merkaptopuryną oraz wlewy osocza świeżo mrożonego) mediana była najniższa, bliska jednego miesiąca przeżycia.

Na podstawie opracowanej bazy danych oszacowano również odsetek przeżycia w zależności od okresu obserwacji. Za punkt początkowy przyjęto datę pierwszego świadczenia z katalogu chemioterapii lub innych świadczeń gwarantowanych, u pacjenta z populacji określonej jako UNFIT.

Dane zostały zwizualizowane na poniższym wykresie.



Rysunek 5. Odsetek przeżyć pacjentów UNFIT w kolejnych latach obserwacji

Oszacowano również średni koszt jednostkowy każdej z technologii medycznych. Jednocześnie należy mieć na uwadze zidentyfikowane uprzednio ograniczenia związane z danymi przekazanymi przez NFZ.

Tabela 20. Średni koszt jednostkowy substancji czynnych stosowanych wśród pacjentów populacji docelowej na przestrzeni lat 2014-2021

Substancje czynne	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
AZACITIDINUM	12,46 zł	11,64 zł	11,01 zł	10,79 zł	9,76 zł	9,74 zł	9,22 zł	6,48 zł
CYTARABINUM	0,09 zł	0,09 zł	0,09 zł	0,09 zł	0,09 zł	0,09 zł	0,09 zł	0,09 zł
CLADRIBINUM	23,77 zł	23,35 zł	23,44 zł	23,50 zł	23,44 zł	23,56 zł	23,73 zł	23,98 zł
HYDROXYCARBAMIDUM	0,0013 zł	0,0013 zł	0,0013 zł	0,0013 zł	0,0013 zł	0,0013 zł	0,0014 zł	0,0014 zł
PRZETOCZENIE OSOCZA ŚWIEŻO MROŻONEGO				140,53 zł	111,98 zł	99,97 zł	99,97 zł	100,39 zł
MERCAPTOPURINUM	0,02 zł	0,02 zł	0,02 zł	0,02 zł	0,02 zł	0,02 zł	0,02 zł	0,02 zł

Wykazano, że jednostkowe koszty azacytydyny zmniejszały się w porównaniu rok do roku, koszt pozostałych technologii utrzymuje się na zbliżonym poziomie. Koszty jednostkowe hydroksymocznika zostały podane z dokładnością do czwartego miejsca po przecinku z uwagi na cenę mniejszą niż grosz za miligram.

3.3.5. Charakterystyka przeszczepień allo-HSCT u pacjentów UNFIT

Określono również liczbę pacjentów, kategorię wiekową oraz średnie przeżycie i skuteczność przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych szpiku. Za zabieg skuteczny uznano co najmniej roczne przeżycie po zakończonej hospitalizacji z powodu wykonania procedury oraz pacjenta wolnego od chemioterapii w tym okresie. Uznano, że konieczność dalszej chemioterapii w okresie nie przekraczającym roku po zabiegu nie spełnia kryterium skutecznego przeszczepienia.

Tabela 21. liczba przeszczepień allo-HSCT u pacjentów UNFIT wraz ze średnim przeżyciem po procedurze, w podziale na lata i kategorię wiekową

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021*	Suma
<74	9 (56%)	4 (50%)	3 (33%)	5 (80%)	6 (67%)	11 (27%)	2 (0%)	-	40
średnie przeżycie [mies]	40,82	34,37	15,67	31,80	15,23	6,65	2,10	-	21,99
≥74	-	-	-	-	-	-	-	1 (100%)	1
średnie przeżycie [mies]	-	-	-	-	-	-	-	5,59	5,59

* rok 2021 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

W nawiasach okrągłych zamieszczono informację o odsetku skutecznych procedur

Łącznie u 3 076 wykonano 41 przeszczepień komórek macierzystych szpiku, co stanowi 1,3% populacji. Najkorzystniejszym pod względem skuteczności był rok 2017, w którym 4 z 5 procedur zostały ocenione jako skuteczne, średnie przeżycie wyniosło około 32 miesięcy. Najwięcej przeszczepień wykonano w 2019 roku, jednak mniej niż jedna trzecia zakończyła się sukcesem, w 2020 roku żadna z procedur nie spełniła kryterium skuteczności. Poza jedną procedurą wykonaną w 2021 roku wszystkie przeszczepienia realizowano u pacjentów poniżej 74 roku życia. Średni koszt wykonania procedury wykazywał tendencję wzrostową, co zostało przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 22. Średnia kwota refundacji z tytułu przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych szpiku od dawcy alternatywnego w populacji pacjentów UNFIT, na przestrzeni lat 2014-2021

2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
258 548,8750 zł	259 462,1714 zł	257 189,8837 zł	264 757,4436 zł	268 713,2332 zł	268 367,1149 zł	276 074,3261 zł	277 630,8750 zł

3.3.6. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 23. Zestawienie opinii ekspertów dotyczących danych epidemiologicznych dla AML

AML	prof. Lidia Usnarska-Zubkiewicz dolnośląska KW w dz. hematologii	prof. Lidia Gil wielkopolska KW w dz. hematologii	dr Bożena Katarzyna Budziszewska mazowiecka KW w dz. hematologii
Obecna liczba chorych w Polsce	-	Nie wiem	4 200
Liczba <u>nowych</u> zachorowań w ciągu roku w Polsce	1 800	1 500	1 600
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana <u>po objęciu jej refundacją</u>	650-700	30% [500 – przyp. analityka]	45% [720 – przyp. Analityka]
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Dane NFZ + SEER Cancer Statistics Review 1975-2017, Leukemia	Dane NFZ	Budziszewska BK et al. Hematologia 2017, tom 8, nr 2, 89–104

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (<https://www.eortc.org/>);
 - European Leukemia Network (ELN) (<https://www.leukemia-net.org/>);
- amerykańskie:
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
 - American Society of Hematology (ASH) (<https://www.hematology.org/>);
- Turning Research into Practice (TRIP) (<https://www.tripdatabase.com/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.12.2021 r. W jego wyniku odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia ostrej białaczki szpikowej (NCCN 202, ESMO 2020, PTOK 2020, ASH 2020, ELN 2017).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi pacjentom z AML niekwalifikującym się do intensywnej chemioterapii zaleca się zastosowanie monoterapii HMA (azacytydyną lub decytabiną) jako terapii pierwszego wyboru lub cytarabiny w niskich dawkach (LDAC). Najnowsze rekomendacje jako preferowaną terapię wskazują leczenie skojarzone, w tym połączenie **wenetoklaks** + azacytydyna, **wenetoklaks** + decytabina, a także **wenetoklaks** + LDAC. Wśród pozostałych terapii wymienianych przez odnalezione wytyczne znalazły się min. BSC, melfalan, gemtuzumab ozogamycyny, iwozydenib, enazydenib oraz LDAC + glasdegib.

Tabela 24. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
NCCN 2021 (USA)	Dla pacjentów z AML ≥60 roku życia niekwalifikujących się do intensywnego leczenia indukującego zaleca się stosowanie terapii skojarzonej wenetoklaks + HMA (azacytydyna lub decytabina). Pozostałe terapie zależne są od obecności mutacji genowych. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.			
		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="560 434 1010 488">Preferowane terapie</th> <th data-bbox="1015 434 1477 488">Pozostałe terapie</th> </tr> </thead> </table>	Preferowane terapie	Pozostałe terapie
	Preferowane terapie	Pozostałe terapie		
	Pacjenci bez aktywnej mutacji	wenetoklaks + azacytydyna (kat. 1) wenetoklaks + decytabina	wenetoklaks + LDAC azacytydyna decytabina glasdeg b + LDAC gemtuzumab ozogamycyny LDAC BSC	
Pacjenci z mutacją IDH1 lub IDH2:	wenetoklaks + azacytydyna (kat. 1) wenetoklaks + decytabina iwozydenib (pacjenci z mutacją IDH1) enazydenib (pacjenci z mutacją IDH2)	wenetoklaks + LDAC azacytydyna decytabina		
Pacjenci z mutacją FLT3:	wenetoklaks + azacytydyna (kat. 1) wenetoklaks + decytabina	azacytydyna + sorafenib decytabina + sorafenib wenetoklaks + LDAC		
<p><i>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie powyższe rekomendacje mają kategorię 2a według NCCN:</i></p> <p><i>kat. 2a: jednolity konsensus na podstawie dowodów niższego poziomu, wskazujący, że interwencja jest właściwa</i></p> <p><i>kat. 1: jednolity konsensus na podstawie dowodów wysokiego poziomu, wskazujący, że interwencja jest właściwa</i></p>				
ESMO 2020 (Europa)	<p>Pacjentom niekwalifikującym się do indukcji i konsolidacji z zastosowaniem chemioterapii zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • azacytydynę i decytabinę jako pierwszy wybór [II, B]; • wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną, decytabiną lub cytarabiną w niskich dawkach (LDAC). Choć na podstawie wstępnych wyników, uważa się, że terapia skojarzona będzie bardziej skuteczna od aktualnie dostępnych opcji dla chorych niekwalifikujących się do indukcji i konsolidacji z zastosowaniem ChT, należy poczekać na ostateczne wyniki trwających badań RCT, zanim będzie można z całą pewnością zalecić jego stosowanie [III, A]; • LDAC pozostaje alternatywą dla azacytydyny/decytabiny z wyjątkiem chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym, u których LDAC wykazuje bardzo słabą aktywność [II, B]; • jeśli pacjent był wcześniej leczony HMA w przebiegu MDS, można zastosować HMA + wenetoklaks [III, B]; jeżeli nie ma dostępnych badań klinicznych, opcją terapeutyczną są również melfalan w niskich dawkach, 6-merkaptopuryna lub hydroksymocznik [III, C]; • pacjenci powinni być leczeni przez co najmniej 4 cykle, w przypadku uzyskania odpowiedzi klinicznej, należy kontynuować leczenie do progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji. Pacjenci odpowiadający na początkowe leczenie powinny zostać ponownie ocenieni pod kątem możliwości przeprowadzenia alloHCT przy użyciu RIC. <p><i>Poziomy dowodów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.</i></p>			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2020 (Polska)</p>	<p>Chorzy zdyskwalifikowani z intensywnego leczenia indukującego ze względu na zaawansowany wiek lub współistnienie poważnych chorób przewlekłych powinni być leczeni za pomocą umiarkowanie intensywnej ChT. Przez wiele lat standardem leczenia były małe dawki Ara-C (arabinozyd cytozyny). Alternatywą dla LD-Ara-C są obecnie HMA, w tym azacytydyna i decytabina. Wyniki randomizowanych badań wskazują, że terapia za pomocą HMA wydłuża OS starszych chorych w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi. Szczególną korzyść z leczenia HMA odnoszą chorzy z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub z białaczką z cechami zależnymi od mielodysplazji.</p> <p><i>Nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</i></p>
<p>ASH 2020 (USA)</p>	<p>Starszym pacjentom z AML niekwalifikującym się do intensywnej chemioterapii zaleca się zastosowanie monoterapii HMA (azacytydyną lub decytabiną) lub LDAC (rekomendacja warunkowa oparta na umiarkowanej pewności co do dowodów działania).</p> <p>Uwagi: Terapiami skojarzonymi, dla których istnieją dowody na skuteczność są LDAC w skojarzeniu z glasdegibem (dowody oparte na małym randomizowanym badaniu) oraz HMA lub LDAC w połączeniu z wenetoklaksem (w oparciu o obiecujące dane z badań fazy 2.)</p> <p>W związku z oczekiwanymi wynikami badań RCT, zalecenia ASH mogą ulec zmianie (faworyzując terapie skojarzone w porównaniu do monoterapii).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>Dowody naukowe zostały ocenione przy użyciu podejścia Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) i na podstawie tej analizy sformułowano zalecenia.</i></p> <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p><i>Bardzo niska - rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Niska - rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Umiarkowana - autorzy uważają, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu,</i></p> <p><i>Wysoka - autorzy mają duże przekonanie, że rzeczywisty efekt jest podobny do efektu szacowanego.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p><i>Silne – autorzy są przekonani, że korzystne (niekorzystne) efekty interwencji istotnie przeważają nad efektami niekorzystnymi (korzystnymi); dostępne są w tym zakresie dowody, które są odpowiednio wysokiej jakości.</i></p> <p><i>Warunkowe – choć dane przemawiają za stosowaniu interwencji, autorzy nie są pewni istotnej przewagi interwencji, czy to z powodu niewielkich różnic efektów, braku danych czy niskiej ich jakości.</i></p>
<p>ELN 2017 (Europa)</p>	<p>W wytycznych eksperci podkreślili, że kluczowym kryterium w wyborze terapii AML jest kwalifikacja do intensywnej chemioterapii indukującej. Natomiast wiek pacjenta nie jest podstawowym, kryterium brany pod uwagę przy doborze ścieżki leczenia.</p> <p>Pacjentom niekwalifikującym się do intensywnej chemioterapii zaleca się terapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> • azacytydyną do progresji; • decytabinami do progresji; • niskie dawkami cytarabiny (LDAC) do progresji – niezalecane u chorych z niekorzystnym ryzykiem genetycznym; • BSC, w tym hydroksymocznik – dla chorych, którzy nie tolerują bądź nie życzą sobie terapii przeciwbiałaczkowej. <p>Starsi pacjenci niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii:</p> <p>Możliwości leczenia są ograniczone do BSC, terapii o małej intensywności oraz badań klinicznych. Opcją mało intensywnej terapii są LDAC oraz HMA. Leczenie chorych niekwalifikujących się do intensywnej ChT i większości starszych osób z AML jest obecnie niesatysfakcjonujące. Mocno rekomenduje się włączenie takich pacjentów do badań klinicznych.</p> <p><i>Nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</i></p>

ASH - American Society of Hematology; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ESMO – European Society for Medical Oncology; ELN – European Leukemia Network; NCCN - National Comprehensive Cancer Network; ChT – chemioterapia; AML – ostra białaczka szpikowa; LDAC – małe dawki cytarabiny; allo-HSCT - allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; autoHSCT - autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; BSC - najlepsze leczenie wspomagające; MRD - zgodny dawca rodzinny; HMA – leki hipometylujące (hypomethylating agent); RIC – kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (reduced-intensity conditioning)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano trzy odpowiedzi.

Tabela 25. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. Lidia Usnarska-Zubkiewicz dolnośląska KW w dz. hematologii	prof. Lidia Gil wielkopolska KW w dz. hematologii	dr Bożena Katarzyna Budziszewska mazowiecka KW w dz. hematologii
Leki możliwe do zastosowania	azacytydyna, małe dawki Ara-C	wenetoklaks + azacytydyna Azacytydyna (Vidaza) arabinozyd cytozyny w małych dawkach (LD-AraC) hydroksykarbamid leczenie objawowe (przetoczenia krwi i płytek)	azacytydyna, niskie dawki cytarabiny (LDAC), kladrybina w połączeniu z niskimi dawkami cytarabiny najlepsza terapia wspomagająca-hydroksycarbamid, 6-merkaptopuryna, przetoczenia preparatów
Leki rekomendowane przez wytyczne kliniczne	azacytydyna	wenetoklaks + azacytydyna	leki hipometylujące: azacytydyna, decytabina niskie dawki cytarabiny (LDAC), najlepsza terapia wspomagająca-hydroksycarbamid, 6-merkaptopuryna, przetoczenia preparatów krwi
Leki stosowane aktualnie w Polsce	azacytydyna, małe dawki Ara-C	azacytydyna (Vidaza) arabinozyd cytozyny w małych dawkach (LD-AraC) hydroksykarbamid leczenie objawowe (przetoczenia krwi i płytek)	azacytydyna, niskie dawki cytarabiny, kladrybina w połączeniu z niskimi dawkami cytarabiny, najlepsza terapia wspomagająca-hydroksycarbamid, 6-merkaptopuryna, przetoczenia preparatów krwi

Ekspert	prof. Lidia Usnarska-Zubkiewicz dolnośląska KW w dz. hematologii	prof. Lidia Gil wielkopolska KW w dz. hematologii	dr Bożena Katarzyna Budziszewska mazowiecka KW w dz. hematologii
<p>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</p>	<p>Leczenie azacytydyną trwa do progresji choroby, czasami kilkanaście miesięcy, jest męczące dla pacjenta który nie uzyskał pełnej remisji. Jest trudno uzyskać odpowiedź w przypadku progresji u chorych leczonych azacytydyną.</p>	<p>Leczenie pacjentów nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii ma ograniczona skuteczność, szanse uzyskania remisji choroby są poniżej 20%. Najbardziej skuteczna azacytydyna w tym wskazaniu pozwala na krótkotrwałe przedłużenie życia części pacjentów bez remisji.</p>	<p>Niska skuteczność dotychczasowych metod leczenia – w przypadku azacytydyny odsetek odpowiedzi 25-28%, w przypadku niskich dawek cytarabiny w monoterapii 7-18%, niskie dawki cytarabiny w połączeniu z kladrybiną 37%., to przekłada się na wysoce niezadowolające wskaźniki przeżycia chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii.</p> <p>W praktyce (dane SEER; 2010-2017) w leczeniu niewyselekcjonowanych starszych pacjentów, 4-tygodniowa śmiertelność wśród pacjentów w wieku 60-69 lat wynosi 24%, a 5-letnie przeżycie 18%.</p> <p>Wśród pacjentów w wieku 70 lat i starszych (45% wszystkich AML) śmiertelność 4-tygodniowa wynosi 44%, a przeżycie 5-letnie 4%. Opieka podtrzymująca/hospicyjna nie jest akceptowalną opcją leczenia w populacji starszych chorych na ostrą białaczkę szpikową nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 100) finansowane ze środków publicznych w Polsce oraz aktywnie stosowane we wnioskowanej populacji są produkty lecznicze przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 26. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Leki, stosowane w ramach chemioterapii							
azacytydyna							
Azacidine Mylan, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. a 100 mg	05901797710859	537,84	564,73	564,73	bezpłatny	0
Azacidine Accord, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. a 100 mg	05055565758359	631,80	663,39	663,39	bezpłatny	0
Azacidine Pharmascience, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. a 100 mg	05909991452001	518,40	544,32	544,32	bezpłatny	0
Azacidine Pharmascience, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. a 150 mg	05909991451998	777,60	816,48	816,48	bezpłatny	0
Azacidine Sandoz, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.	07613421045159	516,24	542,05	542,05	bezpłatny	0
Vidaza, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 fiol. a 100 mg	05909990682706	1100,79	1155,83	663,39	bezpłatny	0
cytarabina							
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	8,42	8,84	8,84	bezpłatny	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	168,48	176,90	176,90	bezpłatny	0
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	05909990314614	83,16	87,32	87,32	bezpłatny	0
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	05909990154715	11,03	11,58	11,58	bezpłatny	0
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	05909990314515	41,77	43,86	43,86	bezpłatny	0
kladrybina							
Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990713417	493,34	518,01	518,01	bezpłatny	0
6-merkaptopuryna							
Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990186112	26,46	27,78	27,78	bezpłatny	0
hydroksymocznik							
Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 szt. (1 but.po 250 ml)	05909990836758	64,58	67,81	67,81	bezpłatny	0
Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 szt.	05909990944927	86,12	90,43	90,43	bezpłatny	0
Leki refundowane dostępne w aptece							
hydroksymocznik							
Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 szt. (1 but.po 250 ml)	05909990836758	64,58	67,81	79,09	bezpłatny do limitu	0,00
Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 szt.	05909990944927	86,12	90,43	79,09	bezpłatny do limitu	22,62

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 27. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
AZA LDAC LDAC+CLA	<p>(...) Niemniej jednak, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji, przeprowadzono uzupełniającą analizę porównawczą wenetoklaksu z azacytydyną względem niskich dawek cytarabiny w zakresie efektywności klinicznej i kosztowej (...)</p> <p>(...) brak jest przesłanek uzasadniających włączenie kladrybiny z niskimi dawkami cytarabiny do grona komparatorów"</p>	wybór wszystkich trzech komparatorów zasadny

Początkowo jako jedyny komparator wnioskodawca wskazał AZA w monoterapii. Zgodnie z informacjami pochodzącymi z baz danych NFZ w latach 2014-2021 u nowo rozpoznanych pacjentów z ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii, stosowano także LDAC (łącznie 28,04%) i LDAC+CLA (łącznie 7,29%). Należy mieć na uwadze zmienność udziałów obserwowaną w kolejnych latach analizy oraz w poszczególnych ośrodkach prowadzących pacjentów (szczegółową analizę przedstawiono w rozdziale 3.3). W opinii analityków Agencji w celu przeprowadzenia pełnej oceny wnioskowanej technologii lekowej, terapię VEN+AZA należało porównać z refundowanymi i stosowanymi w praktyce klinicznej komparatorami, tj. co najmniej z AZA, LDAC oraz LDAC+CLA.

W związku z powyższym Agencja dwukrotnie wezwała wnioskodawcę do uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych w zakresie wyboru komparatorów. Wnioskodawca w uzupełnieniu przedstawił analizę kliniczną i ekonomiczną dla porównania VEN+AZA vs. LDAC oraz analizę kliniczną dla porównania VEN+AZA vs. LDAC+CLA. Analiza wpływu na budżet nie została uzupełniona przez wnioskodawcę.

Wnioskodawca nie uwzględnił również, że część pacjentów, z przyczyn innych niż medyczne, nie korzysta z aktywnego leczenia i obecnie przyjmuje BSC. Ankietowani przez Agencję eksperci wskazali, że po włączeniu VEN+AZA do refundacji część terapii BSC będzie przez nią zastępowana. BSC wypełnia zatem wypełnia definicję komparatora dla analiz HTA.

Analitycy Agencji zaznaczają, że porównanie wyłącznie z jednym z refundowanych komparatorów nie pozwala na pełną ocenę wnioskowanej technologii lekowej i nie jest wystarczające zgodnie z brzmieniem uzyskanym przez wymagania minimalne w styczniu 2021 r. Porównanie z wieloma komparatorami jest zgodne z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. Oceniane technologie nie powinny być porównywane wyłącznie z najczęściej stosowanym komparatorem, komparatorem o największej skuteczności etc.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 28. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego; w pierwszej kolejności poszukiwano badań w populacji docelowej, a następnie w populacji zbliżonej do docelowej	Populacja zdefiniowana prawidłowo
Interwencja	wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną w dawkowaniu zgodnym z ChPL	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	azacytydyna w dawkowaniu zgodnym z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi; niskie dawki cytarabiny; niskie dawki cytarabiny w skojarzeniu z kladrybiną	Komparatory zdefiniowane prawidłowo
Punkty końcowe	przeżycie całkowite pacjenta (OS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), punkty końcowe związane z uzyskaniem remisji, punkty końcowe związane z transfuzją, minimalna choroba resztkowa (MRD), jakość życia, bezpieczeństwo terapii (w tym AE ogółem, SAE ogółem, szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z do oceny profilu bezpieczeństwa)	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	randomizowane badania kliniczne; badania opublikowane w formie pełnotekstowej, raporty z badań klinicznych, abstrakty i postery, badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, badania przeprowadzone u ludzi	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane niepoprawnie, nieuzasadnione zawężenie wyszukiwania do badań RCT
Kryteria wykluczenia		
Typ badań	badania opublikowane w innej formie niż publikacje pełnotekstowe (np. abstrakty, postery); badania opublikowane w języku innym niż angielski i polski badania, w których prezentacja wyników uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego	Ograniczenie definicji kryteriów wykluczenia wyłącznie do typu badań uznano za nieprawidłowe

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - CDSR (The Cochrane Database of Systematic Reviews),
 - DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) i in.,
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - ASCO (American Society of Clinical Oncology),
 - ESMO (The European Society for Medical Oncology),
 - ASH (American Society of Hematology),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO).

Jako datę wyszukiwania podano [REDACTED]

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy w pierwotnych analizach zostało przeprowadzone nieprawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia). W związku z wykonaną analizą rzeczywistej praktyki klinicznej wykazano, że w nowo diagnozowanej populacji UNFIT stosowane jest wiele opcji terapeutycznych. Szczególną uwagę zwraca cytarabina oraz kladrybina, w dalszej kolejności technologie zawarte w ramach BSC – hydroksymocznik, merkaptopuryna, wlewy osocza świeżo mrożonego. Wnioskodawca pismem nr OT.4231.55.2021.MKS.2 został skutecznie poinformowany, że analiza nie zawiera pełnej gamy komparatorów. W odpowiedzi uzyskano informację, że azacytydyna jest terapią pierwszego wyboru i jedyną opcją terapeutyczną, natomiast niskie dawki cytarabiny u nowo zdiagnozowanych pacjentów z ostrą białaczką szpikową stanowią leczenie w głównej mierze „historyczne”. Informacje te nie są prawdą, stanowią wyłącznie stanowisko wnioskodawcy wyrażone w oparciu o opinie ekspertów, ponadto wnioskodawca nie ustosunkował się do zastosowania polskiego schematu niskich dawek cytarabiny podawanych z kladrybiną, w związku z czym konieczne było ponowne wezwanie wnioskodawcy do uzupełnień pismem OT.4231.55.2021.KD.15. Wnioskodawca ostatecznie przeprowadził analizę kliniczną dla komparatorów AZA, LDAC, LDAC+CLA jednocześnie przedstawiając stanowisko, w którym technologie z wykorzystaniem cytarabiny nie stanowią odpowiedniego komparatora dla analiz.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 8 listopada 2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych publikacji, jednak podjęto próbę podsumowania efektów dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Wyniki zostaną przedstawione skrótowo w zestawieniu z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego przez analityków Agencji.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono 3 przeglądy systematyczne: przegląd systematyczny z metaanalizą Guo 2020 przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii VEN + HMA w leczeniu AML i MDS, raport sporządzony w ramach EUnetHTA, który od września 2021 r. dostępny jest w domenie publicznej, przegląd systematyczny Agarwal 2021 raportujący właściwie wyniki badania VIALE-A. Analitycy Agencji uznali za zasadne przedstawienie danych pochodzących z raportu organizacji EUnetHTA z uwagi na zakres komparatorów obejmujący LDAC oraz BSC, pozostałe publikacje nie stanowią źródeł cennych informacji zatem w AWA odstąpiono od ich przedstawiania.

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono badanie z randomizacją VIALE-A, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa VEN względem PLC. Z uwagi na skojarzenie azacytydyny ramiona badania skonstruowano jako schemat VEN+AZA vs monoterapia AZA.

W ramach AKL wnioskodawca włączył również jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej Morsia 2020, mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i przeżycia pacjentów z nowo rozpoznaną lub oporną/nawrotową AML leczonych VEN w skojarzeniu z HMA (azacytydyna, decytabina) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną poddaną monoterapii HMA. Z uwagi na brak wyników raportowanych oddzielnie dla AZA i DEC odstąpiono od ich przedstawiania w ramach AWA.

W ramach uzupełnień wnioskodawca przedstawił przegląd, do którego włączono 8 badań RCT dla LDAC. Za najbardziej właściwe dla niniejszej oceny było badanie VIALE-C, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo VEN względem LDAC, w oparciu o konstrukcję ramion VEN+LDAC vs LDAC. Pozostałe badania przeprowadzono w populacji osób z AML, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii/przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z powodu wieku i/lub innych czynników, przy czym kryteria kwalifikacji do badań były odmienne niż w badaniu VIALE-A. Różnice polegały m.in. na uwzględnianiu w badaniach wyłącznie pacjentów w podeszłym wieku (dolna granica: 55–65 lat), wykluczaniu pacjentów ze stanem sprawności ECOG=3, a także mniej szczegółowych kryteriach dotyczących obecności chorób współistniejących. Wyniki przedstawiono w ramach dokumentu z uzupełnieniem.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania randomizowanego, oceniającego skuteczność kladrybiny w skojarzeniu z LDAC w leczeniu nowo rozpoznanej AML u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Jedyne dostępne dane nt. użycia LDAC+CLA pochodzą z prospektywnego, jednoramiennego badania Budziszewska 2021.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 29. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie pierwotne			
VIALE-A <i>Źródło finansowania:</i> AbbVie, Genentech	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 134 ośrodki w 27 krajach, 5 pacjentów zrekrutowano i leczono w Polsce</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Randomizacja: 2:1</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p> <p>Interwencje: VEN: doustnie, raz na dobę, 100 mg w dniu 1., 200 mg w dniu 2. cyklu 1., a następnie 400 mg w kolejnych dniach 28-dniowego cyklu począwszy od dnia 4. oraz w każdym dniu następnego cyklu aż do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności</p> <p>AZA: podskórnym lub dożylnym, 75 mg/m² s.c. w dniach 1–7 każdego 28-dniowego cyklu aż do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wiek ≥18 lat; – AML zdiagnozowana zgodnie z kryteriami WHO, uprzednio nieleczona; – pacjenci niekwalifikujący się do leczenia intensywną chemioterapią z któregośkolwiek z następujących powodów: <ul style="list-style-type: none"> o wiek ≥75 lat, o ECOG 2–3, o zastoinowa niewydolność serca wymagająca leczenia w wywiadzie lub frakcja wyrzutowa serca ≤50%, przewlekła dławica piersiowa, dyfuzja gazów w płucach (DLCO) ≤65% lub natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1) ≤65%, o klirens kreatyniny ≥30 ml/min do <45 ml/min, o umiarkowane zaburzenia wątroby z bilirubiną całkowitą wynoszącą >1,5 do ≤3,0 x GGN, o jakakolwiek inna współistniejąca choroba, która wyklucza zastosowanie chemioterapii; 	<p>Pierwszorzędowy: – OS</p> <p>Drugorzędowy: – CR – CR+CRi – CR+CRh – CR+CRi/CRh przed 2. Cyklem – EFS – brak konieczności przetaczania koncentratu krwinek lub płytek krwi – MRD</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>PLC: doustnie, raz na dobę</p> <p>Okres obserwacji: >30 miesięcy mediana follow-up wyniosła 20,5 mies.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - oczekiwana długość życia pacjenta ≥ 12 tyg.; - stan sprawności 0–2 dla pacjentów ≥ 75 lat lub 0–3 dla pacjentów < 75 lat; - odpowiednie funkcjonowanie nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min) i wątroby (AspAT $\leq 3,0$ x GGN, AIAT $\leq 3,0$ x GGN, bilirubina $\leq 1,5$ x GGN lub $\leq 3,0$ x GGN dla pacjentów < 75 lat); - kobiety w wieku post-menopauzalnym (tj. > 55 lat z brakiem miesiączek przez co najmniej 12 mies. z wykluczeniem innych przyczyn medycznych lub ≤ 55 i dodatkowo poziomem FSH > 40 IU/l) lub poddane trwałej sterylizacji lub stosujące uznane protokołem metody antykoncepcji w trakcie trwania badania i do 90 dni po zaprzestaniu leczenia; - mężczyźni aktywni seksualnie stosujący uznane protokołem metody antykoncepcji w trakcie trwania badania i do 90 dni po zaprzestaniu leczenia i zgoda na brak donacji spermy w tym okresie; - negatywny test ciąży u kobiet w okresie skriningu i dniu rozpoczęcia badania; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uprzednie leczenie związkami hipometylującymi, wenetoklaksem i/lub chemioterapią z powodu zespołu mielodysplastycznego lub CAR-T lub eksperymentalną terapią w celu leczenia zespołu mielodysplastycznego lub obecne uczestnictwo w badaniu klinicznym lub obserwacyjnym; - nowotwory mieloproliferacyjne w wywiadzie, w tym mielofibroza, nadpłytkowość samoistna, czerwienica prawdziwa lub przewlekła białaczka szpikowa, z lub bez translokacji BCR-ABL-1 lub ostra białaczka szpikowa z translokacją BCR-ABL-1; - pacjenci z korzystnym ryzykiem cytogenetycznym zgodnie z wytycznymi NCCN, tj. t(8; 21), inv(16), t(16; 16) lub t(15; 17); - ostra białaczka promielocytowa; - przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; - aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, lub zakażenie HIV; - stosowanie umiarkowanych lub silnych induktorów CYP3A w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania; - spożycie grejpfrutów lub pomarańczy sewińskich w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem leczenia; - niepełnosprawność sercowo-naczyniowa według skali NYHA > 2; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> - przewlekła choroba układu oddechowego wymagająca ciągłego podania tlenu lub inna choroba istotnie uniemożliwiająca uczestnictwo w badaniu wg opinii lekarza; - znana nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków, w tym na substancje pomocnicze; - istotne kliniczne i niekontrolowane zakażenia układowe wymagające leczenia (wirusowe, bakteryjne lub grzybicze); - historia innych nowotworów złośliwych w ciągu ostatnich 2 lat, za wyjątkiem odpowiednio leczonego raka szyjki macicy in situ lub raka piersi in situ, raka podstawnkomórkowego skóry lub regionalnego raka kolczystokomórkowego skóry, innych nowotworów usuniętych chirurgicznie lub wyleczonych; - leukocyty $>25 \times 10^9/l$ (dopuszczalne stosowanie HU lub leukaferazy w celu obniżenia leukocytozy); - zespół złego wchłaniania lub inny stan uniemożliwiający dojelitową drogę podania leków. <p>Liczba pacjentów: VEN+AZA: 286 AZA: 145</p>	

VEN – wenetoklaks, AZA – azacytydyna, AML – ostra białaczka szpikowa, ECOG – skala sprawności, GGN – górna granica normy, AspAT – aminotransferaza asparaginowa, AlAT – aminotransferaza alaninowa, FSH – hormon folikulotropowy, CAR-T – metoda leczenia nowotworów hematologicznych z wykorzystaniem genetycznie zmodyfikowanych limfocytów T, HIV – wirus niedoboru odporności, NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg nowojorskiego towarzystwa kardiologicznego, OS – przeżycie całkowite, CR – kompletna remisja choroby, CR+CRI – kompletna remisja wraz z niepełnym powrotem hematologicznym, CR+CRh – kompletna remisja wraz z częściowym powrotem hematologicznym, EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, MRD – minimalna choroba resztkowa

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej poszczególnych dowodów naukowych włączonych przez dwóch niezależnie pracujących analityków, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby. Oceny dokonano za pomocą jednolitych formularzy zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane.

Wnioskodawca nie przedstawił żadnej oceny wiarygodności dla badań dotyczących skuteczności stosowania schematu LDAC – komparatora zdefiniowanego dla analizy klinicznej w ramach uzupełnienia AKL. Należy mieć jednak na uwadze że badanie VIALE-C, do którego wyników głównie będą odnosić się analitycy Agencji zostało skonstruowane w oparciu o identyczną definicję populacji docelowej, rozumianej jako szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia. W związku z czym przeprowadzona przez analityków Agencji ocena jakości wskazuje na wysoką wiarygodność, wyniki oceny jak dla VIALE-A, zbliżona treść protokołów badań.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 30. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania wg wnioskodawcy

Badanie	Procedura randomizacji	Utajenie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
VIALE-A	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
	randomizacja centralna IRT, ze stratyfikacją ze względu na wiek (<75, ≥75) i region geograficzny (USA, Europa, Japonia, reszta świata)	tak (centralna, komputerowa)	podwójnie zaślepienie, stosowano PLC identycznie z interwencją.	osoba oceniająca wyniki była zaślepiona punkt końcowy mierzono w ten sam sposób	dane dostępne dla wszystkich uczestników badania (analiza ITT).	do publicznej wiadomości podano wszystkie wyniki kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa	nie zidentyfikowano

Metodologicznie jakość badania VIALE-A została przeprowadzona przez wnioskodawcę w sposób prawidłowy.

Jakość przeglądu przeprowadzonego przez organizację EUnetHTA oceniono przy pomocy skali AMSTAR II. Wyniki oceny dla kluczowych pytań warunkujących końcową ocenę jakości wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 31. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania wg wnioskodawcy

Przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
	metodyka przeglądu ustalona przed przeprowadzeniem	wyczerpująca strategia wyszukiwania	lista badań wykluczonych, przyczyny	ocena ryzyka wystąpienia błędu	odpowiednia metoda syntezy wyników	dyskusja wyników ryzyka błędu	badanie wybiórczego publikowania	
EUnetHTA 2021	-	+	+	+	n.d.	+	n.d.	niska

Po analizie danych dostępnych na stronie organizacji EUnetHTA oraz treści samego dokumentu należy wskazać, że zasadniczo przegląd w ramach raportu jest weryfikacją zgodności materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny. EUnetHTA to organizacja utworzona w celu wsparcia skutecznej i zrównoważonej struktury oceny technologii medycznych w Europie, ma opracowywać i wdrażać praktyczne narzędzia w celu dostarczania wiarygodnych, aktualnych, przejrzystych i możliwych do przekazania informacji. Mając na uwadze powyższe nie można uznać za uprawnione dokonywanie oceny według skali AMSTAR II dokumentu będącego materiałem weryfikacyjnym innych źródeł informacji. W takim przypadku metodyka została na pewno ustalona przed przeprowadzeniem przeglądu, co zostało zaraportowane przez autorów raportu.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie zgłasza żadnych ograniczeń jeżeli chodzi o formalną ocenę włączonych badań, będących przedmiotem niniejszego dokumentu. Zgłoszone ograniczenia dotyczą badania Morsia 2020, które ze względu na brak oddzielnego raportowania wyników dla pacjentów przyjmujących azacytydynę lub decytabinę uniemożliwia jednoznaczne wnioskowanie o technologii będącej przedmiotem analizy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

Analitycy Agencji nie zgłaszają dodatkowych ograniczeń metodologicznych. Badanie VIALE-A należy uznać za próbę kliniczną przeprowadzoną i zaraportowaną we właściwy sposób, aczkolwiek nie podjęto próby wyjaśnień dla uzyskania rozbieżnych wyników jeżeli chodzi o przeżycie całkowite analizowane w podziale na kategorię wiekową pacjenta i region geograficzny. Zapewniając odpowiednią jakość danych o skuteczności i bezpieczeństwie powinno się zwrócić uwagę na informacje mogące być istotnymi dla wnioskowania.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy

Wnioskodawca zgłosił szereg ograniczeń dotyczących badania obserwacyjnego Morsia 2020, które z uwagi na nieprawidłową prezentację wyników nie zostało przedstawione w AWA. Wnioskodawca zgłasza również, że w trakcie ekstrakcji danych z badań napotymano na rozbieżności w prezentacji wyników pomiędzy różnymi źródłami danych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

W związku z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego przez analityków Agencji należy uznać, że analiza kliniczna wnioskodawcy została przeprowadzona w sposób niewłaściwy ze względu na komparatory. Technologiami wykorzystywanymi przez pacjentów z populacji docelowej jest również podawanie niskich dawek cytarabiny, niskich dawek cytarabiny w skojarzeniu z kladrybiną oraz dobór terapii stanowiących najlepsze leczenie wspomagające. Uzupełniające informacje odnośnie skuteczności LDAC zostały zaraportowane w sposób niezgodny z metodologią prowadzenia analiz klinicznych. Ponadto nie odniesiono się do użyteczności LDAC+CLA, nieprawidłowo donosząc, że ze względu na brak badań RCT nie jest to opcja o udowodnionej skuteczności. Wyraźnie należy zaznaczyć, że skuteczność może być udowodniona w badaniach z niższego poziomu niż RCT, istnieją sytuacje kiedy jest to wręcz wskazane. Wnioskodawca nie uznaje również, że pacjenci otrzymujący BSC mogą kwalifikować się do zastosowania wnioskowanej terapii w przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundowaniu terapii.

W przeprowadzonym badaniu klinicznym nie kwalifikowano pacjentów stosujących induktory CYP-3A, rejestracja dokonana przez EMA określa przeciwwskazania do preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny, co ma odzwierciedlenie w zapisach proponowanego programu lekowego. Należy mieć jednak na uwadze, że dziurawiec, zawierający głównie hiperycynę jest silnym induktorem CYP-3A4, wnioskodawca nie klaryfikował takiej zależności farmakologicznej, nie odnaleziono również informacji dotyczących zawężenia przeciwwskazań dla pacjentów z AML do stosujących dziurawiec zwyczajny.

Zarówno proponowany program lekowy jak i projekt badania klinicznego zakłada szereg czynników uniemożliwiających zastosowanie standardowej chemioterapii wysokodawkowej u pacjentów z AML, nie przedstawiono jednak analiz dla subpopulacji zależnej od liczby i rodzaju zdefiniowanych czynników. Nie odnaleziono również próby oszacowania ich rozpowszechnienia w populacji docelowej w warunkach polskich.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

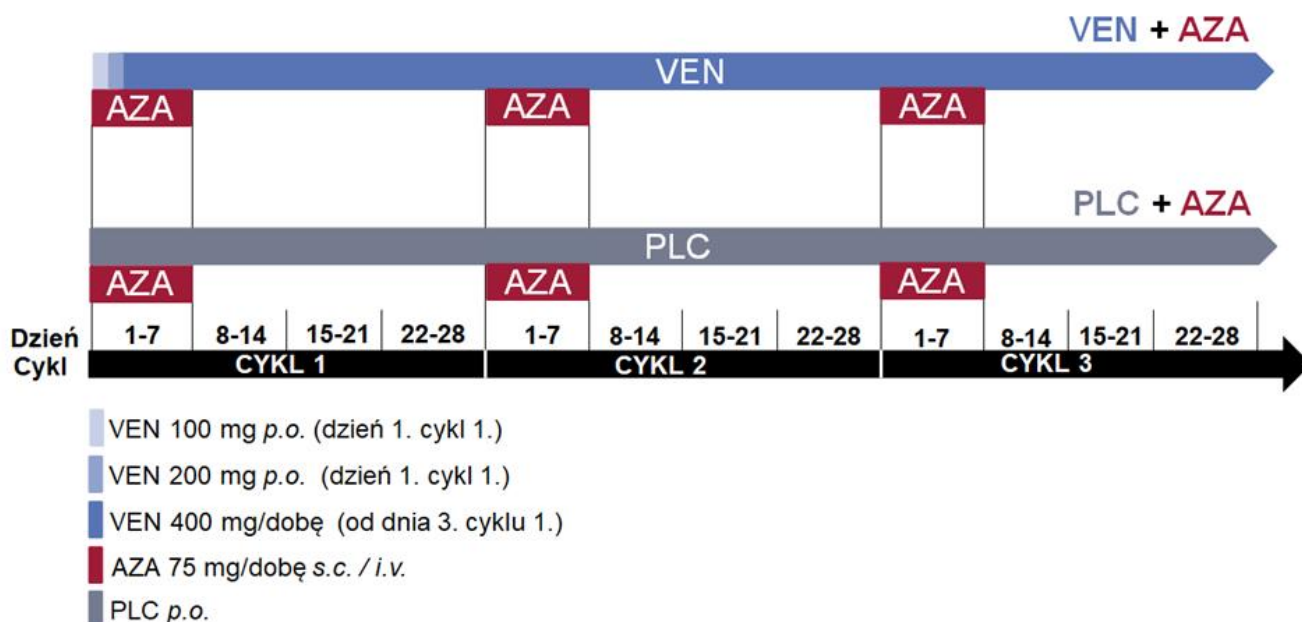
4.2.1.1. Badanie VIALE-A

Metodologia

VIALE-A to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną w porównaniu z placebo w skojarzeniu z azacytydyną u nieleczonych wcześniej pacjentów z AML w wieku ≥ 18 lat i niekwalifikujących się do standardowej terapii indukcyjnej z powodu wieku lub obecności chorób współistniejących. Jeśli pacjent włączony do dowolnego ramienia osiągnął całkowitą remisję z niepełną regeneracją szpiku (CRi) po zakończeniu 1. cyklu, możliwe było przerwanie podawania wenetoklaksu/placebo od dnia 29. na okres do 14 dni lub do czasu ANC $\geq 500/\mu\text{l}$. W przypadku przerwania leczenia wenetoklaksem/placebo podanie azacytydyny w cyklu 2. również zostało opóźnione. Leczenie w cyklu 2. zostało wznowione tego samego dnia po przerwaniu.

Pacjenci z chorobą oporną na leczenie po zakończeniu cyklu 1. wymagali analizy aspiratu szpiku kostnego w celu oceny odpowiedzi po zakończeniu cyklu 2. lub 3., jeśli widoczna była poprawa hematologiczna. Aspiracja szpiku kostnego i biopsja zostały wykonane na koniec cyklu 4. i co 3 cykle później u pacjentów z chorobą oporną, aż dwie kolejne próbki wykazały CR lub CRi. W przypadku pacjentów z odpowiedzią CRi wykonano powtórny aspirację szpiku kostnego w celu potwierdzenia CR po stwierdzeniu powrotu morfologii krwi obwodowej do wartości mieszczących się w granicach normy. W przypadku pacjentów, którzy nie osiągnęli ANC $\geq 500/\mu\text{l}$ w ciągu 14 dni od przerwania leczenia lub wymagali dłuższej przerwy między cyklami leczenia, według uznania badacza można było wykonać aspirację szpiku w celu oceny stanu przed wznowieniem

leczenia kolejnym cyklem. Próbkki krwi i szpiku kostnego zostały pobrane do analizy biomarkerów i badań eksploracyjnych w wyznaczonych punktach czasowych w trakcie badania.



Rysunek 6. Projekt badania klinicznego VIALE-A

Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia otrzymywali wenetoklaks lub placebo doustnie raz na dobę (QD) plus azacytydynę raz na dobę, począwszy od pierwszego dnia cyklu 1. Wenetoklaks lub placebo przyjmowano w ciągu 30 minut od spożycia posiłku. Pacjenci otrzymywali azacytydynę przez 7 dni od 1. dnia każdego cyklu.

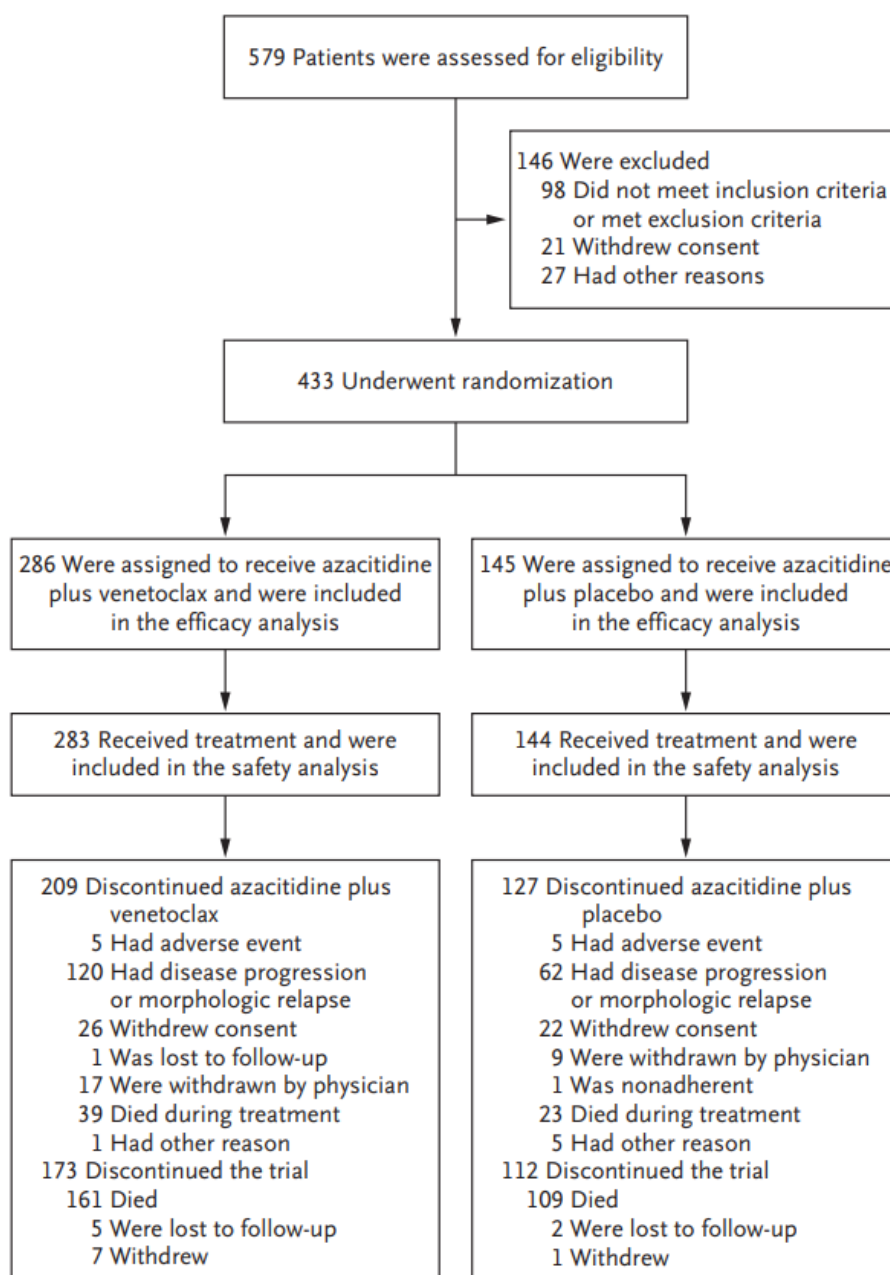
Długość cyklu – 28 dni

- Wenetoklaks 100-400 miligramów (mg) lub placebo codziennie w dniach 1-28 doustnie (p.o.);
- Azacytydyna 75 mg/m² podskórnice (s.c.) lub dożylnie (i.v.) codziennie przez 7 dni.

Pacjenci kontynuowali leczenie do czasu udokumentowanej progresji choroby zgodnie z oceną badacza, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody na udział lub spełnienia przez pacjenta innych kryteriów protokołu przerwania (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej). U wszystkich uczestników ostatnia wizyta odbędzie się w momencie, gdy leczenie zostało przerwane, chyba że wycofano zgodę na udział w badaniu. Wyjściowe oceny laboratoryjne zostaną uzyskane w 1. dniu cyklu 1. przed pierwszą dawką badanego leku. Ocena zaawansowania choroby według kryteriów IWG zostanie przeprowadzona na koniec cyklu 1. (± 3 dni) i co 3 cykle, począwszy od dnia 1. cyklu 4. i będzie kontynuowana do progresji choroby zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami IWG lub do momentu wycofania zgody przez pacjenta. Poza oceną dokonywaną przez badacza i lokalnych hematologów, wszystkie informacje dotyczące oceny choroby zostaną przesłane do niezależnego komitetu ds. oceny (IRC) w celu oceny odpowiedzi. Interpretacje z ocen IRC nie zostały udostępniane stronom.

Charakterystyka populacji

Pomiędzy 6 lutego 2017 r. a 31 maja 2019 r. zrekrutowano do badania przesiewowego w sumie 579 pacjentów, 433 poddano randomizacji, a 431 zostało włączonych do populacji z zamiarem leczenia. Przy utrzymaniu stosunku randomizacji 2:1, 286 pacjentów przydzielono do grupy VEN+AZA, a 145 do AZA+PLC. W obu grupach mediana wieku wyniosła 76 lat, a 60% pacjentów stanowili mężczyźni. Wtórnią AML zgłoszono u 25% pacjentów z grupy interwencyjnej i u 24% pacjentów z grupy kontrolnej, niskie ryzyko cytogenetyczne odpowiednio u 36% i 39%. Prawie połowa pacjentów (141 [49%] w grupie VEN+AZA i 65 [45%] w grupie AZA+PLC) miała co najmniej dwa powody z powodu których nie kwalifikowali się do intensywnej terapii.

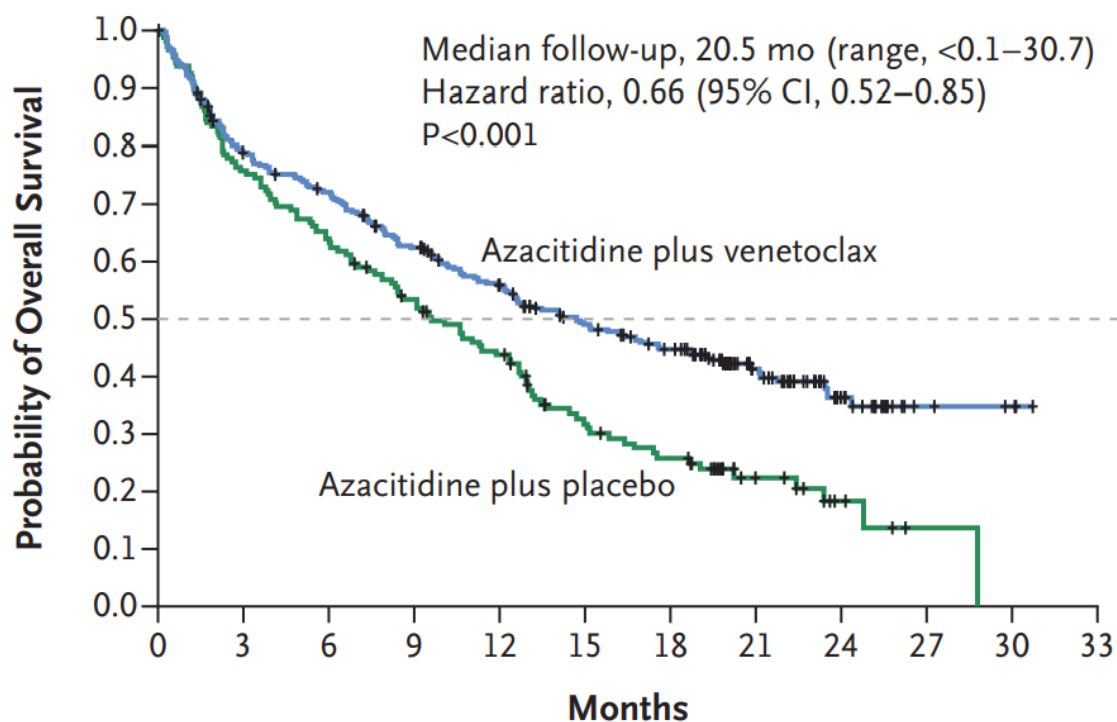


Rysunek 7. Przepływy pacjentów w ramionach badanych – VIALE-A

Spośród 283 pacjentów w grupie interwencyjnej odnotowano 209 (74%) dyskontynuacji lub zgonów, głównie z powodu zgonu oraz progresji choroby. Odnotowano, że u 42,4% pacjentów leczonych VEN+AZA doszło do progresji lub morfologicznego nawrotu białaczki, w grupie przyjmującej AZA w monoterapii odsetek ten wyniósł 43,0%, co wskazuje na wysoką porównywalność. Łącznie u 57% pacjentów z grupy interwencyjnej oraz u 76% z grupy kontrolnej odnotowano zgon. Dwóch pacjentów z grupy VEN+AZA i 1 pacjent z grupy AZA+PLC przeszło procedurę przeszczepienia komórek krwiotwórczych po zaprzestaniu leczenia.

Skuteczność kliniczna

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia całkowitego. Całkowite przeżycie zdefiniowano jako liczbę dni od randomizacji do daty zgonu. Dane dla każdego pacjenta zostały ocenzone w dniu ostatniej wizyty lub w dniu, w którym po raz ostatni wiadomo było, że pacjent żyje. Mediana czasu obserwacji wyniosła 20,5 miesiąca (zakres od <0,1 do 30,7).

**No. at Risk**

Azacitidine plus venetoclax	286	219	198	168	143	117	101	54	23	5	3	0
Azacitidine plus placebo	145	109	92	74	59	38	30	14	5	1	0	0

Rysunek 8. Analiza przeżycia całkowitego w badaniu VIALE-A

Analizę przeżycia dla każdego ramienia leczenia przeprowadzono metodą Kaplana-Meiera i porównano z wykorzystaniem testu log-rank stratyfikowanego według kategorii wiekowej (<75, ≥75 lat) i ryzyka cytogenetycznego (ryzyko pośrednie, ryzyko niskie). Współczynnik ryzyka między grupami leczenia oszacowano przy użyciu modelu proporcjonalnych hazardów Coxa z tymi samymi czynnikami stratyfikacji, które zastosowano w teście log-rank.

W momencie analizy 77 pacjentów z grupy AZA+VEN (27%) i 18 pacjentów z grupy kontrolnej (12%) było leczonych w dalszym ciągu. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 14,7 miesiąca (95% przedział ufności: 11,9; 18,7) w grupie interwencyjnej i 9,6 miesiąca (95% CI 7,4; 12,7) w grupie kontrolnej (HR 0,66; 95% CI 0,52; 0,85; $p < 0,001$; interpretacja zastosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną przyczyniało się do zmniejszenia ryzyka zgonu o 34% w porównaniu do grupy kontrolnej przyjmującej azacytydynę z placebo, zważywszy na przedział ufności wynik był istotny statystycznie).

Mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów z AML de novo (tj. u osób bez wywiadu zespołu mielodysplastycznego, zaburzenia mieloproliferacyjnego lub ekspozycji na czynniki potencjalnie białaczkowe) wyniosła 14,1 miesiąca (95% CI 10,7; 19,3) w grupie interwencyjnej i 9,6 miesiąca (95% CI 6,8; 13,0) w grupie kontrolnej (HR 0,67; 95% CI 0,51; 0,90).

Tabela 32. Analiza przeżycia całkowitego w podgrupach wyróżnionych przez autorów badania

Subgroup	Azacitidine plus Venetoclax <i>no. of events/total no. (%)</i>	Azacitidine plus Placebo <i>no. of events/total no. (%)</i>	Hazard Ratio for Death (95% CI)
All patients	161/286 (56.3)	109/145 (75.2)	0.64 (0.50–0.82)
Sex			
Female	61/114 (53.5)	41/58 (70.7)	0.68 (0.46–1.02)
Male	100/172 (58.1)	68/87 (78.2)	0.62 (0.46–0.85)
Age			
<75 yr	66/112 (58.9)	36/58 (62.1)	0.89 (0.59–1.33)
≥75 yr	95/174 (54.6)	73/87 (83.9)	0.54 (0.39–0.73)
Geographic region			
United States	27/50 (54.0)	21/24 (87.5)	0.47 (0.26–0.83)
Europe	70/116 (60.3)	46/59 (78.0)	0.67 (0.46–0.97)
China	9/24 (37.5)	5/13 (38.5)	1.05 (0.35–3.13)
Japan	10/24 (41.7)	9/13 (69.2)	0.52 (0.20–1.33)
Rest of world	45/72 (62.5)	28/36 (77.8)	0.73 (0.45–1.17)
Baseline ECOG score			
Grade <2	89/157 (56.7)	65/81 (80.2)	0.61 (0.44–0.84)
Grade ≥2	72/129 (55.8)	44/64 (68.8)	0.70 (0.48–1.03)
Type of AML			
De novo	120/214 (56.1)	80/110 (72.7)	0.67 (0.51–0.90)
Secondary	41/72 (56.9)	29/35 (82.9)	0.56 (0.35–0.91)
Cytogenetic risk			
Intermediate	84/182 (46.2)	62/89 (69.7)	0.57 (0.41–0.79)
Poor	77/104 (74.0)	47/56 (83.9)	0.78 (0.54–1.12)
Molecular marker			
FLT3	19/29 (65.5)	19/22 (86.4)	0.66 (0.35–1.26)
IDH1	15/23 (65.2)	11/11 (100.0)	0.28 (0.12–0.65)
IDH2	15/40 (37.5)	14/18 (77.8)	0.34 (0.16–0.71)
IDH1 or IDH2	29/61 (47.5)	24/28 (85.7)	0.34 (0.20–0.60)
TP53	34/38 (89.5)	13/14 (92.9)	0.76 (0.40–1.45)
NPM1	16/27 (59.3)	14/17 (82.4)	0.73 (0.36–1.51)
AML with myelodysplasia-related changes			
Yes	56/92 (60.9)	38/49 (77.6)	0.73 (0.48–1.11)
No	105/194 (54.1)	71/96 (74.0)	0.62 (0.46–0.83)
Bone marrow blast count			
<30%	46/85 (54.1)	28/41 (68.3)	0.72 (0.45–1.15)
30 to <50%	36/61 (59.0)	26/33 (78.8)	0.57 (0.34–0.95)
≥50%	79/140 (56.4)	55/71 (77.5)	0.63 (0.45–0.89)

Analiza w subpopulacjach wykazała niestabilność wyniku dla pierwszorzędnego punktu końcowego, przez co rozumie się uzyskanie nieistotnych statystycznie wyników lub wyniki uśrednione wskazujące na korzyść grupy kontrolnej. Uwagę zwraca fakt, że w analizie podgrup wynik dla pacjentów ogółem różni się od wyniku raportowanego uprzednio, jest to spowodowane użyciem niestratyfikowanego modelu Coxa, co zostało ocenione przez analityków Agencji jako właściwe postępowanie.

Jak wykazano VEN+AZA wykazuje podobną skuteczność u kobiet i mężczyzn, jednak prawdopodobnie ze względu na mniej liczną wielkość próby, przedział ufności dla hazardu ryzyka w populacji kobiet wskazuje na wynik nieistotny statystycznie. Ze względu na kategorię wiekową uzyskano rozbieżne wyniki, nieistotny wynik w grupie młodszych pacjentów, z wartością średnią zbliżającą się do wartości neutralnej. Porównanie wyników dla różnych regionów geograficznych wykazało, że VEN+AZA był istotnie bardziej skuteczny w ośrodkach ze Stanów Zjednoczonych Ameryki oraz Europy. Nie wykazano istotności w ośrodkach zlokalizowanych w pozostałej części świata, jednak należy mieć na uwadze niską liczebność grup azjatyckich i pozostałych. Bazując na punktacji ECOG wykazano, że większa skuteczność była obserwowana u pacjentów <2 stopnia. Typ ostrej białaczki szpikowej nie miał większego znaczenia dla wyników skuteczności, z kolei klasyfikacja ryzyka cytogenetycznego istotnie wpływała na wyniki. Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem osiągnęli nieistotny statystycznie wynik dla porównania skuteczności VEN+AZA vs AZA. Pacjenci, u których potwierdzono obecność markerów molekularnych IDH1 oraz IDH2, osiągnęli korzystniejsze wyniki

w porównaniu do pacjentów FLT3, TP53 lub NPM1. Obecność zmian związanych z mielodysplazją oraz mniej niż 30% blastów, również miała negatywny wpływ na wynik skuteczności.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były:

- złożony punkt końcowy dla całkowitej remisji (całkowita remisja lub całkowita remisja z niepełnym powrotem hematologicznym);

Całkowitą remisję (**CR**) zdefiniowano jako bezwzględną liczbę neutrofilii $>1\ 000$ komórek/mm³, PLT $>100\ 000$ /mm³, niezależność od transfuzji krwinek czerwonych, szpik kostny z liczbą blastów $<5\%$.

Całkowitą remisję z niepełnym powrotem hematologicznym (**CR + CRi**) zdefiniowano jako wszystkie kryteria całkowitej remisji, z wyjątkiem neutropenii (bezwzględna liczba neutrofilii $\leq 1\ 000$ /mm³) lub małopłytkowości (PLT $\leq 100\ 000$ /mm³).

- całkowita remisja z lub bez częściowej remisji hematologicznej;

Całkowitą remisję z częściową remisją hematologiczną (**CR + CRh**) zdefiniowano jako wszystkie kryteria całkowitej remisji, z wyjątkiem tego, że liczba neutrofilii i płytek krwi była niższa niż próg wyznaczony dla całkowitego wyzdrowienia (NEU >500 /mm³ i PLT $>50\ 000$ /mm³).

- całkowita remisja przed rozpoczęciem cyklu 2.;

- brak konieczności przetoczenia krwinek czerwonych i płytek krwi;

Niezależność od transfuzji zdefiniowano jako brak transfuzji krwinek czerwonych lub płytek krwi przez co najmniej 56 dni między pierwszym a ostatnim dniem leczenia.

- ocena złożonej całkowitej remisji i przeżycia całkowitego w podgrupach molekularnych i cytogenetycznych,

- przeżycie wolne od zdarzeń (**EFS**);

Czas od daty randomizacji do momentu progresji choroby, niepowodzenia terapii (brak osiągnięcia CR lub zmniejszenia liczby blastów w szpiku kostnym do $<5\%$ po 6 cyklach terapii), potwierdzonego nawrotu choroby lub zgonu

- mierzalna choroba resztkowa (**MRD**) za pomocą cytometrii przepływowej z ujemnym wynikiem zdefiniowanym zgodnie z wytycznymi European LeukemiaNet jako mniej niż 1 000 nieprawidłowych blastów;

- jakość życia według wyników zgłaszanych przez pacjentów, oceniano za pomocą Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Fatigue SF7a Kwestionariusz dla pacjenta oraz Podstawowy Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka C30.

Chorobę progresywną zdefiniowano zgodnie z zaleceniami European LeukemiaNet. Ryzyko cytogenetyczne zostało ocenione przez badaczy zgodnie z wytycznymi NCCN dla AML, wersja 2.2016.

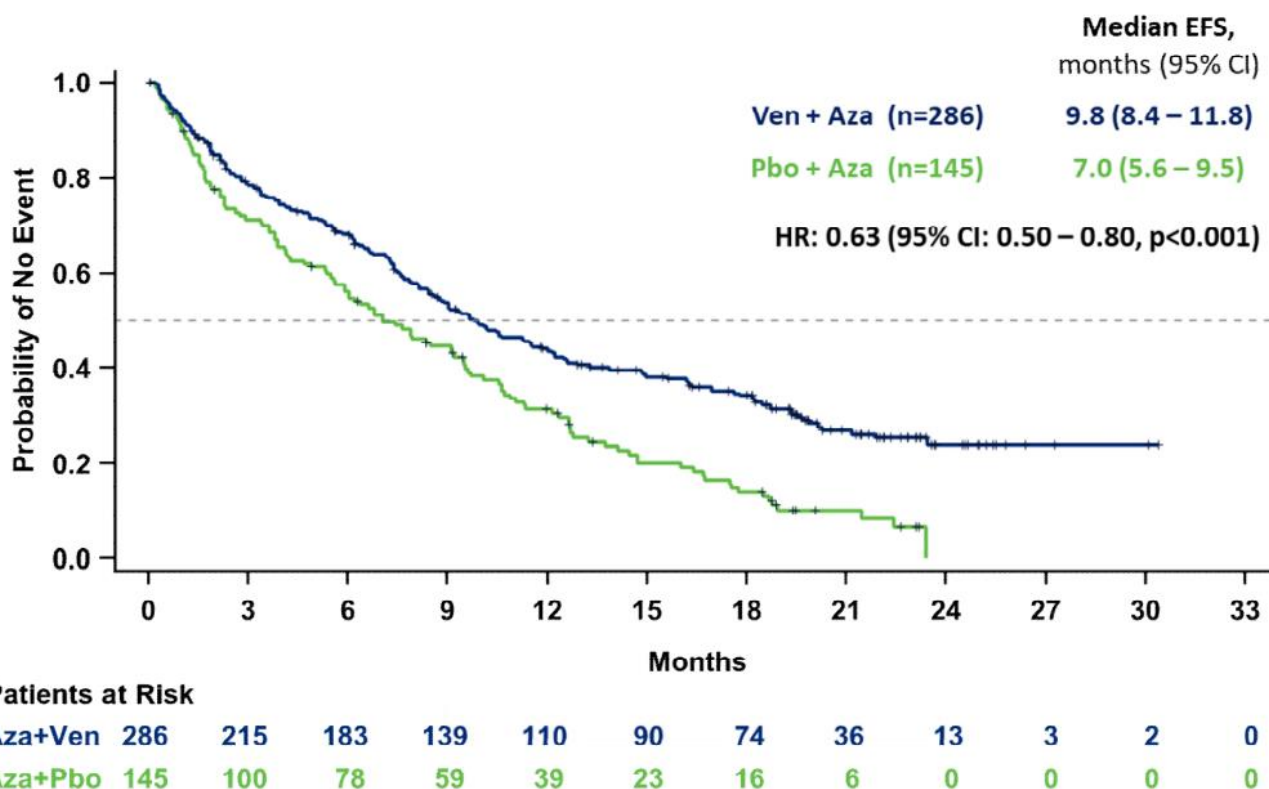
Tabela 33. Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych badania VIALE-A

Punkt końcowy	VEN+AZA (n=286)	PLC+AZA (n=145)	RR (95% CI)
CR	36,7%	17,9%	2,05 (1,40; 2,99) p<0,001
CR + CRi	66,4% (95% CI, 60,6; 71,9)	28,3% (95% CI, 21,1; 36,3)	2,35 (1,79; 3,08) p<0,001
CR + CRh	64,7% (95% CI, 58,8; 70,2)	22,8% (95% CI, 16,2; 30,5)	2,84 (2,08; 3,88) p<0,001
czas trwania* CR	17,5 miesiąca (95% CI, 15,3; NR)	13,3 miesiąca (95% CI, 8,5; 17,6)	-
czas trwania* CR + CRi	17,5 miesiąca (95% CI, 13,6; NR)	13,4 miesiąca (95% CI, 5,8; 15,5)	-
czas trwania* CR + CRh	17,8 miesiąca (95% CI, 15,3; NR)	13,9 miesiąca (95% CI, 10,4; 15,7)	

Punkt końcowy		VEN+AZA (n=286)	PLC+AZA (n=145)	RR (95% CI)
CR + CRi przed 2. cyklem		43,4% (95% CI, 37,5; 49,3)	7,6% (95% CI, 3,8; 13,2)	5,72 (3,19; 10,24) p<0,001
CR + CRh przed 2. cyklem		39,9% (95% CI, 34,1; 45,8)	5,5% (95% CI, 2,4; 10,6)	7,22 (3,63; 14,38) p<0,001
czas do* CR + CRi		1,3 miesiąca (0,6-9,9)	2,8 miesiąca (0,8-13,2)	-
czas do* CR + CRh		1,0 miesiąc (0,6-14,3)	2,6 miesiąca (0,8-13,2)	-
MRD		23,4% (95% CI, 18,6; 28,8)	7,6% (95% CI, 3,8; 13,2)	3,09 (1,69; 5,66) p<0,001
brak konieczności transfuzji	RBC	59,8% (95% CI, 53,9; 65,5)	35,2% (95% CI, 27,4; 43,5)	1,70 (1,34; 2,16)
	PLT	68,5% (95% CI, 62,8; 73,9)	49,7% (95% CI, 41,3; 58,1)	1,38 (1,15; 1,66)

* czas trwania lub czas do wystąpienia punktu końcowego raportowano jako wartość mediany

Złożoną całkowitą remisję osiągnięto u 66,4% pacjentów w grupie VEN-AZA i u 28,3% pacjentów w grupie kontrolnej, przed rozpoczęciem cyklu 2 osiągnięto odpowiednio u 43,4 i 7,6%. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi (całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełnym wyzdrowieniem hematologicznym) wyniosła odpowiednio 1,3 miesiąca i 2,8 miesiąca (0,8-13,2). Mediana czasu trwania złożonej całkowitej remisji wyniosła 17,5 miesiąca w grupie interwencyyjnej i 13,4 miesiąca w grupie kontrolnej. Całkowitą remisję osiągnięto odpowiednio u 36,7% i 17,9% pacjentów.



Rysunek 9. Przeżycie wolne od zdarzeń – badanie VIALE-A

Rozkłady danych dla przeżycia wolnego od zdarzeń zostały oszacowane dla każdego ramienia leczenia metodą Kaplana-Meiera i porównane za pomocą testu log-rank stratyfikowanego według kategorii wiekowej (<75, ≥75 lat) i ryzyka cytogenetycznego (ryzyko pośrednie, ryzyko niskie). Współczynnik ryzyka między grupami leczenia oszacowano przy użyciu modelu proporcjonalnych hazardów Coxa z tymi samymi czynnikami stratyfikacji, które zastosowano w teście log-rank.

Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń wyniosła 9,8 miesiąca (95% CI, 8,4; 11,8) w grupie VEN+AZA i 7,0 miesięcy (95% CI, 5,6; 9,5) w grupie kontrolnej (HR 0,63; 95% CI, 0,50; 0,80; $p < 0,001$; interpretacja zastosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną przyczyniało się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzenia o 37% w porównaniu do grupy kontrolnej przyjmującej azacytydynę z placebo, zważywszy na przedział ufności wynik był istotny statystycznie). U pacjentów ze złożoną całkowitą remisją, u których mierzalna choroba resztkowa wynosiła mniej niż 1 resztkowy blast na 1 000 leukocytów, EFS po 24 miesiącach wyniosło 73,6% w grupie interwencji i 63,6% w grupie kontrolnej.

W badaniu VIALE-A zasadniczo nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz PROMIS. Natomiast w grupie VEN + AZA w porównaniu z grupą PLC + AZA znamienne dłuższa była mediana czasu do pogorszenia jakości życia w zakresie domeny funkcjonowania fizycznego kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (HR 0,63 [0,45; 0,88]) oraz w skali wzrokowo-analogowej kwestionariusza EQ-5D-5L (HR 0,55 [0,39; 0,77]).

Bezpieczeństwo

W publikacji pełnotekstowej zostały przedstawione wyniki analizy bezpieczeństwa, do której włączono łącznie 427 pacjentów (283 w grupie VEN+AZA i 144 w grupie kontrolnej). Pacjenci w grupie interwencji otrzymywali medianę 7,0 cykli leczenia (zakres od 1,0 do 30,0) w porównaniu z 4,5 (zakres od 1,0 do 26,0) w grupie kontrolnej. Wszyscy pacjenci mieli co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, u 235 pacjentów w grupie interwencji (83%) i 105 w grupie kontrolnej (73%) wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane.

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane zgłoszone w badaniu VIALE-A

AE	VEN+AZA (n=286)	PLC+AZA (n=145)
jakikolwiek AE	283 (100%)	144 (100%)
AE ≥ 3 stopnia	279 (99%)	139 (97%)
hematologiczne AE	236 (83%)	100 (69%)
infekcje	239 (84%)	97 (67%)
poważne AE	235 (83%)	105 (73%)
gorączka neutropeniczna	84 (30%)	15 (10%)
niedokrwistość	14 (5%)	6 (4%)
neutropenia	13 (5%)	3 (2%)
wykrzepianie wewnątrznaczyniowe	13 (5%)	2 (1%)
zapalenie płuc	47 (17%)	32 (22%)
sepsa	16 (6%)	12 (8%)

Najczęściej zgłaszanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego w grupie VEN+AZA i grupie kontrolnej były małopłytkowość (odpowiednio 45% i 38%), neutropenia (42% i 28%), gorączka neutropeniczna (42 % i 19%), niedokrwistość (26% i 20%) i leukopenia (21% i 12%). Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego dowolnego stopnia były częste i obejmowały głównie nudności (odpowiednio 44% i 35% pacjentów), zaparcia (odpowiednio u 43% i 39%), biegunkę (41% i 33%) oraz wymioty (30% i 23%). Autorzy badania zwrócili szczególną uwagę na poważne zdarzenia niepożądane jakimi była gorączka neutropeniczna (u 30% pacjentów w grupie VEN+AZA i 10% w grupie kontrolnej) oraz zapalenie płuc (16% i 22%).

Zespół rozpadu guza zgłoszono w okresie zwiększania dawki (w dniach od 1 do 3, kiedy zwiększono dawkę wenetoklaksu) u 3 pacjentów (1%) w grupie interwencyjnej i u żadnego z pacjentów w grupie kontrolnej; u wszystkich 3 pacjentów wystąpiły przemijające zmiany biochemiczne, które ustąpiły po zastosowaniu leków urykozurycznych i suplementów wapnia bez stosowania przerwy w leczeniu.

4.2.1.2. Zestawienie wyników z innymi komparatorami

Uzupełnienie analiz kierowane do AOTMiT

W ramach uzupełnienia wnioskodawca zaraportował próbę przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólne ramię. Zidentyfikowano badanie Dombret 2015, w którym porównywano AZA vs LDAC. Ze względu na heterogeniczność pomiędzy badaniami VIALE-A i Dombret 2015 w zakresie kryteriów włączenia (wiek, odsetek blastów, stan sprawności oraz obecności i rodzaju chorób współistniejących) oraz charakterystyki populacji (brak informacji nt. typu AML i odsetka pacjentów z poszczególnymi mutacjami somatycznymi) odstąpiono od przeprowadzenia formalnego porównania pośredniego.

Analitycy przychylają się do takiego sposobu postępowania, szczególnie przyjmując metodę Buchera, należy zwrócić uwagę na heterogeniczność kliniczną i metodyczną rozpatrywanych badań.

Wnioskodawca przedstawił również zestawienie jakościowe uwzględniające 8 badań raportujących wyniki dla ramienia LDAC. Mediana przeżycia całkowitego w badaniach dla LDAC wahała się w zakresie 4,1–6,5 mies. Prawdopodobieństwo przeżycia w poszczególnych punktach czasowych było co najmniej o 20 pp. niższe w przypadku terapii LDAC niż w przypadku schematu VEN+AZA. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji w przypadku VEN+AZA było co najmniej 3-krotnie wyższe (CR: 37%, CR+CRi: 66%) niż u pacjentów otrzymujących LDAC (CR: 3–12%, CR+CRi: 11–17%).

Ze względu na dostępność danych z poziomu pacjenta z badań VIALE-A oraz VIALE-C wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie dla VEN+AZA vs LDAC metodą dostosowania populacji przez ponowne ważenie (PSW, propensity score weighting) w odniesieniu do przeżycia całkowitego, [redacted]. Wyniki wskazują, że u pacjentów leczonych VEN+AZA w porównaniu do pacjentów stosujących LDAC obserwowano istotne statystycznie wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (14,7 mies. vs 7,4 mies., HR 0,50 [95% CI 0,35; 0,73], [redacted]).

Badanie VIALE-C (LDAC)

Było to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy 3, w którym pacjentów rekrutowano od maja 2017 r. do listopada 2018 r. Badanie przeprowadzono na w 76 ośrodkach, w tym w Ameryce Północnej i Południowej, Europie, Azji, Afryce i Australii. Zweryfikowano, że żaden z ośrodków nie był zlokalizowany w Polsce. Odcięcie danych dla wstępnej analizy nastąpiło 15 lutego 2019 r.

Głównym celem była ocena, czy wenetoklaks podawany w skojarzeniu z LDAC poprawiał całkowity czas przeżycia (OS) pacjentów w porównaniu z placebo i LDAC.

Ogółem zakwalifikowano 211 pacjentów, a 210 było leczonych; 68 pacjentów zostało losowo przydzielonych do ramienia placebo (placebo plus LDAC), a 143 zostało losowo przydzielonych do ramienia wenetoklaksu (VEN+LDAC). We wstępnie zaplanowanej analizie pierwotnej mediana czasu obserwacji wyniosła 12,0 miesięcy zarówno w grupie wenetoklaksu (zakres 0,1-17,6), jak i placebo (zakres 0,2-17,0). W czasie zaplanowanej analizy 40% (57 z 143) i 31% (21 z 68) pacjentów przeżyło, odpowiednio, w ramionach wenetoklaksu i placebo. Mediana OS dla pacjentów leczonych wenetoklaksem i LDAC wyniosła 7,2 miesiąca (95% CI 5,6; 10,1), w porównaniu z 4,1 miesiąca (95% CI 3,1; 8,8) dla pacjentów otrzymujących placebo i LDAC, HR 0,75 (95% CI, 0,52-1,07).

Badanie Budziszewska 2021 (LDAC+CLA)

Było to prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne prowadzone przez PALG, które zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Do badania kwalifikowali się pacjenci z nowo rozpoznaną AML, zgodnie z kryteriami WHO, którzy byli w wieku ≥ 60 lat i mieli ≥ 2 ECOG lub wynik HCT-CI ≥ 3 . Uwzględniono również pacjentów z tAML, AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją (AML-MRC) oraz sAML. Głównymi kryteriami wykluczenia były inne aktywne nowotwory złośliwe i współistniejąca niekontrolowana infekcja. Dopuszczono wcześniejsze leczenie poprzedzających schorzeń hematologicznych.

Pierwszorzędowym wynikiem tego badania była ocena skuteczności poprzez ocenę całkowitej remisji (CR) i całkowitej remisji ze wskaźnikiem niepełnej regeneracji hematologicznej (CRi) (wskaźnik CR+CRi) po drugim cyklu LDAC+CLA. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę czasu trwania remisji (DOR), ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR), OS i bezpieczeństwo.

Od 1 lutego 2017 r. do 30 listopada 2019 r. do badania włączono łącznie 117 starszych pacjentów z AML. Ogółem 117 (100%) i 82 (70%) pacjentów otrzymało odpowiednio pierwszy i drugi cykl LDAC+CLA. Najczęstszymi przyczynami wcześniejszego przerwania leczenia były zgon (20%) i wycofanie zgody (11%). Leczenie podtrzymujące LDAC zastosowano u 78% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź po dwóch cyklach LDAC+CLA. Mediana OS dla całej kohorty wyniosła 6,9 miesiąca (95% CI 4,9; 9,6 miesiąca). U pacjentów, którzy osiągnęli CR/CRi i PR, mediana OS wynosiła odpowiednio 21 miesięcy (95%CI, 15,6; 28,6) i 8,8 miesiąca (95%CI, 5,2; 16,4). Istniały istotne różnice w przeżyciu między osobami odpowiadającymi i nieodpowiadającymi, z medianą OS odpowiednio 17,3 miesiąca i 4,4 miesiąca (HR 0,04; 95% CI 0,02; 0,08; p<0,0001). Co ważne, pacjenci, którzy osiągnęli PR mieli lepsze przeżycie w porównaniu z osobami nieodpowiadającymi na leczenie, z medianą OS odpowiednio 8,8 miesiąca i 4,4 miesiąca (HR 0,31, 95% CI 0,17; 0,57; p=0,0002)

Uwaga! Analitycy Agencji zwracają szczególną uwagę na interpretację poniższego zestawienia wyników, z uwagi na heterogeniczność metodologiczną jak i kliniczną nie ma możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania na zasadzie metaanalizy sieciowej w związku z czym zestawienie ma wyłącznie charakter poglądowy.

Tabela 34. Zestawienie wyników dla analizowanej interwencji w porównaniu do komparatorów właściwych dla polskiej populacji docelowej pacjentów

	VEN+AZA	AZA	LDAC	LDAC+CLA	BSC
OS (mediana) [miesiące]	14,7	9,6	4,1	6,9	-
liczba obserwacji	286	145	68	117	-
badanie kliniczne	VIALE-A		VIALE-C	Budziszewska 2021	-
OS (mediana) [miesiące]	-	4,85	2,99	3,55	1,53
liczba obserwacji	-	1 058	695	171	394
źródło	-	RWD (NFZ)			

Pomimo licznych rozbieżności zdecydowano się na przeprowadzenie prostego zestawienia wyników, z którego można wnioskować, że analizowana technologia cechuje się najkorzystniejszym parametrem przeżycia całkowitego pacjentów. Wszystkie wyniki wyrażone są jako mediana miesięcy, wyniki raportowane jako badanie rzeczywistej praktyki przeprowadzone przez Agencję obejmują pacjentów skategoryzowanych jako UNFIT, u których okres obserwacji był co najmniej 7-dniowy, a w bazie widniała informacja o realizacji co najmniej 3 świadczeń, danych nie ograniczono wyłącznie do pacjentów z pewnym okresem obserwacji, tak jak raportowano uprzednio w ramach rozdziału 3.3. Uwagę zwraca fakt, że w praktyce klinicznej notowane jest praktycznie dwukrotnie krótsze przeżycie niż w badaniach klinicznych (AZA, LDAC+CLA), bardziej zbliżony wynik odnotowano dla LDAC. Nie przedstawiano wyników dla BSC z badań klinicznych z uwagi na niejednorodną definicję, mogącą w istotny sposób zaburzać odbiór wyników. Dla danych rzeczywistych wykazano, że najkorzystniejsze wyniki raportowane są u pacjentów przyjmujących AZA, w następnej kolejności LDAC+CLA, a następnie LDAC, tożsamą kolejność wykazano w warunkach badań klinicznych. Uwagę zwracają również liczby pacjentów ocenianych w badaniach w porównaniu do danych zgromadzonych przez płatnika publicznego, zasadnym z punktu widzenia sztuki HTA byłoby pozyskanie danych dotyczących wyników rzeczywistej praktyki klinicznej w krajach zbliżonych pod względem demograficznym jak i klinicznym do Polski.

Należy przyznać, że wnioskodawca nie dysponował żadnymi danymi pozwalającymi na analizę *individual patients data*, jednak zgodnie ze sztuką w procesie refundacyjnym należy dołożyć wszelkich starań w celu zdobycia pełnych i wiarygodnych informacji dotyczących aktualnego stanu rzeczy, umożliwiającego przeprowadzenie właściwych analiz. Wnioskodawca nie podejmował właściwych działań, posiłkował się jedynie opiniami ekspertów z dużych ośrodków akademickich.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

EUnetHTA 2021

Wyłącznie jedno badanie III fazy z podwójnie ślepą próbą (VIALE-A) stanowi źródło dowodów, w którym mediana OS wyniosła 14,7 miesiąca w ramieniu VEN+AZA w porównaniu do 9,6 miesiąca w ramieniu PLC+AZA. Skojarzenie wykazywało istotną przewagę skuteczności w porównaniu z samą azacytydyną, z obserwowaną poprawą OS o 5,1 miesiąca (HR 0,662, 95% CI 0,518; 0,845; $p < 0,001$). Profil bezpieczeństwa interwencji jest zgodny ze znanymi profilami obu leków oraz oczekiwaniami dotyczącymi starszej populacji AML. Hematologiczne AE (ogólne i stopnia ≥ 3), a także infekcje i zarażenia pasożytnicze były częstsze wśród pacjentów, którzy otrzymywali VEN+AZA niż w ramieniu kontrolnym. Częstość występowania SAE była o około 10% większa; gorączka neutropeniczna, zapalenie płuc i posocznica były najczęstszymi.

Pewność dowodów zgłoszonych dla OS i bezpieczeństwa według GRADE jest uważana za umiarkowaną.

Zebrano dane raportowane przez pacjentów z różnych instrumentów HRQoL i nie zaobserwowano dodatkowego pogorszenia HRQoL po dodaniu wenetoklaksu do azacytydyny. Pewność danych PRO według GRADE jest uważana za niską ze względu na niewielką liczbę pacjentów i możliwą stronniczość.

Pacjenci wymieniali przedłużone przeżycie całkowite jako kluczową oczekiwaną korzyść z nowych terapii. Za ważne uznano również zmniejszenie skutków działań ubocznych, a także ograniczony wpływ na jakość życia, który w idealnym przypadku powinien zostać wzmocniony.

Bezpośrednie porównania nie są dostępne dla innych alternatyw leczenia (tj. BSC lub LDAC). Jedyne pośrednie porównania przedstawione przez podmiot odpowiedzialny obejmowały porównanie wenetoklaksu + azacytydyny z LDAC. Nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat porównawczej skuteczności w porównaniu z LDAC, chociaż wyniki wskazują, że VEN+AZA wiąże się z wyższą odpowiedzią na leczenie i czasem do wystąpienia zdarzenia, niż te zgłaszane dla LDAC. Potencjalne różnice w profilach bezpieczeństwa w porównaniu ze schematami, które uważa się za istotne, nie zostały przeanalizowane, a wnioski dotyczące porównywalności bezpieczeństwa nie są możliwe. Nie można wyciągnąć żadnych wniosków dotyczących porównawczej skuteczności VEN+AZA w porównaniu z BSC.

Wybrane informacje na podstawie ChPL

Venclyxto (wenetoklaks)

Przeciwwskazania

- Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki
- Jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Venclyxto oparto na danych uzyskanych od 314 pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową leczonych w badaniach klinicznych z zastosowaniem wenetoklaksu w skojarzeniu z lekiem hipometylującym (azacytydyną lub decytabiną) (randomizowane badanie fazy III VIALE-A i nierandomizowane badanie fazy I M14-358).

W badaniu VIALE-A najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) o dowolnym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną były małopłytkowość, neutropenia, gorączka neutropeniczna, nudności, biegunka, wymioty, niedokrwistość, zmęczenie, zapalenie płuc, hipokaliemia i zmniejszenie apetytu. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną były gorączka neutropeniczna, zapalenie płuc, posocznica i krwotok.

W badaniu M14-358 najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) o dowolnym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w skojarzeniu z decytabiną były małopłytkowość, gorączka neutropeniczna, nudności, krwotok, zapalenie płuc, biegunka, zmęczenie, zawroty głowy/omdlenie, wymioty, neutropenia, niedociśnienie tętnicze, hipokaliemia, zmniejszenie apetytu, ból głowy, ból brzucha i niedokrwistość. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 5\%$) były gorączka neutropeniczna, zapalenie płuc, bakteriemia i posocznica.

W badaniu VIALE-A, w którym wenetoklaks stosowano w skojarzeniu z azacytydyną, odsetek śmiertelności 30-dniowej wyniósł 7,4% (21/283) w ramieniu wenetoklaks z azacytydyną oraz 6,3% (9/144) w ramieniu placebo z azacytydyną. W badaniu M14-358, w którym wenetoklaks stosowano w skojarzeniu z decytabiną, odsetek śmiertelności 30-dniowej wyniósł 6,5% (2/31).

Vidaza (azacytydyna)

Dorośli pacjenci z MDS, CMML oraz AML (20-30% blastów w szpiku)

Działania niepożądane uważane za możliwe lub prawdopodobnie związane z podawaniem produktu Vidaza wystąpiły u 97% pacjentów. Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane, zaobserwowane w kluczowym badaniu (AZA PH GL 2003 CL 001) obejmują neutropenię z gorączką (8,0%) oraz niedokrwistość (2,3%), działania te zgłaszano również w badaniach wspomagających (CALGB 9221 oraz CALGB 8921). Inne ciężkie działania niepożądane w tych 3 badaniach obejmowały zakażenia, takie jak posocznica neutropeniczna (0,8%) i zapalenie płuc (2,5%) (w niektórych przypadkach prowadzące do śmierci), trombocytopenię (3,5%), reakcje nadwrażliwości (0,25%) i zdarzenia krwotoczne (np. krwotok mózgowy [0,5%], krwotok żołądkowo-jelitowy [0,8%] oraz krwotok śródczaszkowy [0,5%]).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były reakcje hematologiczne (71,4%), w tym trombocytopenia, neutropenia i leukopenia (zazwyczaj stopnia 3.-4.), zdarzenia żołądkowo-jelitowe (60,6%), w tym nudności, wymioty (zazwyczaj stopnia 1.-2.) lub odczyn w miejscu podania (77,1%, zazwyczaj stopnia 1.-2.).

Dorośli pacjenci w wieku 65 lat lub powyżej z AML z >30% blastów w szpiku

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane ($\geq 10\%$), zaobserwowane w badaniu AZA-AML-001 w grupie azacytydyny obejmują gorączkę neutropeniczną (25,0%), zapalenie płuc (20,3%) oraz gorączkę (10,6%). Inne, rzadziej występujące, ciężkie działania niepożądane w grupie azacytydyny obejmowały posocznicę (5,1%), niedokrwistość (4,2%), posocznicę neutropeniczną (3,0%), zakażenie dróg moczowych (3,0%), trombocytopenię (2,5%), neutropenię (2,1%), zapalenie tkanki łącznej (2,1%), zawroty głowy (2,1%) oraz duszność (2,1%).

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 30\%$) działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w tym zaparcia (41,9%), nudności (39,8%) oraz biegunka (36,9%), (zazwyczaj stopnia 1.-2.), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym gorączka (37,7%, zazwyczaj stopnia 1.-2.), oraz zdarzenia hematologiczne, w tym gorączka neutropeniczna (32,2%) oraz neutropenia (30,1%) (zazwyczaj stopnia 3.-4.).

Pacjenci w podeszłym wieku

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania azacytydyny u pacjentów w wieku ≥ 85 lat są ograniczone (w badaniu AZA-AML-001 wzięło udział 14 [5,9%] pacjentów w wieku ≥ 85 lat).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL

Venclyxto (wenetoklaks)

Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza, w tym przypadki zgonów, występował u pacjentów z PBL z dużą masą guza, gdy leczono ich wenetoklaksem.

Wenetoklaks może spowodować szybką redukcję masy guza i dlatego stwarza ryzyko wystąpienia TLS w początkowej, trwającej 5 tygodni fazie miareczkowania dawki. Zmiany w stężeniach elektrolitów wskazujące na TLS, które wymagają natychmiastowego postępowania, mogą wystąpić już 6 do 8 godzin po podaniu pierwszej dawki wenetoklaksu i po każdym zwiększeniu dawki.

Ryzyko wystąpienia TLS stanowi kontinuum z udziałem wielu czynników, w tym współistniejących chorób. U pacjentów z dużą masą guza [np. węzeł chłonny o średnicy ≥ 5 cm lub zwiększona bezwzględna liczba limfocytów, ALC $\geq 25 \times 10^9/l$] ryzyko TLS jest większe w momencie rozpoczynania leczenia wenetoklaksem. Zaburzenie czynności nerek (CrCl < 80 ml/min) dodatkowo zwiększa to ryzyko. Należy ocenić, czy u pacjentów nie występuje ryzyko i zastosować odpowiednią profilaktykę TLS, w tym nawodnienie i leki przeciw hiperurykemi. Należy wykonywać badania biochemiczne krwi i w przypadku nieprawidłowości natychmiast

zastosować odpowiednie postępowanie. Jeśli to konieczne należy przerwać podawanie leku. W przypadku zwiększania się ogólnego ryzyka należy zastosować bardziej intensywne postępowanie (nawadnianie dożylnie, częste badania kontrolne, hospitalizacja). Należy postępować zgodnie z instrukcjami w części „Zapobieganie wystąpieniu zespołu rozpadu guza”.

Jednoczesne stosowanie tego produktu leczniczego z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A zwiększa ekspozycję na wenetoklaks i może zwiększać ryzyko wystąpienia TLS w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki. Również inhibitory P-gp lub BCRP mogą zwiększać ekspozycję na wenetoklaks.

Neutropenia i zakażenia

U pacjentów leczonych wenetoklaksem w badaniach stosowania w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem oraz w badaniach stosowania w monoterapii była zgłaszana neutropenia stopnia 3. lub 4. Przez cały okres leczenia należy wykonywać badania morfologiczne krwi. Zaleca się czasowe przerwanie podawania leku lub zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką neutropenią.

Zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń, w tym posocznicy prowadzącej do zgonu. Wymagane jest monitorowanie wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia. W przypadku podejrzenia zakażenia należy natychmiast zastosować leczenie, w tym leki przeciwdrobnoustrojowe i czasowe przerwanie podawania leku lub zmniejszenie dawki, stosownie do przypadku.

Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności immunizacji żywymi atenuowanymi szczepionkami podczas leczenia i po leczeniu wenetoklaksem. Żywych szczepionek nie należy podawać podczas leczenia i po jego zakończeniu aż do czasu odbudowy komórek B.

Induktory CYP3A

Podawanie w skojarzeniu induktorów CYP3A4 może doprowadzić do zmniejszenia ekspozycji na wenetoklaks i w konsekwencji ryzyka braku skuteczności. Należy unikać stosowania wenetoklaksu jednocześnie z silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą podczas przyjmowania wenetoklaksu stosować wysoce skuteczną metodę zapobiegania ciąży.

Vidaza (azacytydyna)

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku nie zaleca się szczególnego dostosowywania dawki. Ponieważ w przypadku pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zmniejszonej czynności nerek, u tych pacjentów użyteczne może być kontrolowanie czynności nerek.

Toksyczność hematologiczna

Leczenie azacytydyną jest związane z występowaniem niedokrwistości, neutropenii i trombocytopenii, szczególnie w czasie pierwszych 2 cykli. Należy wykonywać pełną morfologię krwi tak często, jak to jest konieczne, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, jednak co najmniej przed każdym cyklem leczenia. Po podaniu zalecanej dawki dla pierwszego cyklu, należy obniżyć dawkę dla następnych cykli lub opóźnić jej podanie w oparciu o wartości nadiru i odpowiedź hematologiczną. Należy poinstruować pacjenta, by niezwłocznie zgłaszał epizody gorączkowe.

Pacjenci i lekarze powinni być również poinstruowani, by zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia.

Niewydolność wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby. U pacjentów z rozległym obciążeniem nowotworem z powodu choroby przerzutowej, zgłaszano występowanie postępującej śpiączki wątrobowej i śmierci podczas leczenia azacytydyną, w szczególności u pacjentów z początkowym

stężeniem albuminy w surowicy < 30 g/l. Azacytydyna jest przeciwwskazana dla pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi wątroby.

Niewydolność nerek

Zaburzenia czynności nerek, począwszy od podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy aż po niewydolność nerek i śmierć, były zgłaszane u pacjentów leczonych dożylnie azacytydyną w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Dodatkowo, u 5 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. Chronic Myelogenous Leukaemia, CML), leczonych azacytydyną i etopozydem, rozwinęła się kwasica kanalikowo-nerkowa, zdefiniowana jako obniżenie stężenia dwuwęglanów w surowicy do < 20 mmol/l, któremu towarzyszyły mocz zasadowy i hipokaliemia (stężenie potasu w surowicy < 3 mmol/l). W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego obniżenia stężenia dwuwęglanów w surowicy (< 20 mmol/l) lub wzrostów stężenia kreatyniny w surowicy lub BUN, należy zmniejszyć dawkę lub opóźnić podanie leku.

Należy poinstruować pacjentów, aby natychmiast zgłaszali pracownikom służby zdrowia wystąpienie skąpomoczu i bezmoczu.

Chociaż nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych między pacjentami z prawidłową czynnością nerek a pacjentami z niewydolnością nerek, należy ściśle obserwować pacjentów z niewydolnością nerek w celu wykrycia toksyczności, ponieważ azacytydyna i (lub) jej metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Testy laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym cyklem leczenia należy wykonać próby czynnościowe wątroby, oznaczyć stężenie kreatyniny oraz dwuwęglanów w surowicy. Pełną morfologię krwi należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz tak często, jak to jest konieczne, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, lecz nie rzadziej niż przed każdym cyklem leczenia.

Choroby serca i płuc

Pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca, klinicznie niestabilną chorobą serca lub chorobą płuc w wywiadzie, byli wykluczeni z głównych badań rejestracyjnych (AZA PH GL 2003 CL 001 oraz AZA-AML-001), i z tego powodu nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Vidaza u tych pacjentów. Najnowsze dane z badań klinicznych u pacjentów z chorobami serca i płuc w wywiadzie wykazały istotne zwiększenie częstości zdarzeń dotyczących serca związanych ze stosowaniem azacytydyny. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności przy przepisywaniu azacytydyny tym pacjentom. Przed oraz w trakcie leczenia należy rozważyć przeprowadzenie oceny wydolności krążeniowo-oddechowej.

Martwicze zapalenie powięzi

U pacjentów leczonych produktem Vidaza zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym przypadki zakończone zgonem. W pacjentów, u których wystąpi martwicze zapalenie powięzi należy przerwać podawanie produktu Vidaza oraz bezzwłocznie wdrożyć właściwe leczenie.

Zespół rozpadu guza

Ryzyko zespołu rozpadu guza dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być starannie monitorowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Venclyxto. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 18 194 pacjentów. 12 756 (70%) pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 4 746 (26%) z Europy. Najwięcej działań zareportowano w roku 2021 – 5 191. Większość zgłaszano u mężczyzn (59%).

Tabela 35. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Venclyxto wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		7 338
	zmęczenie	841
	gorączka	792
	osłabienie	617
Infekcje		3 648
	zapalenie płuc	754
	posocznica	402
	COVID-19	240
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego		3 095
	neutropenia	1 113
	gorączka neutropeniczna	560
	trombocytopenia	530
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		2 460
	biegunka	786
	nudności	677
	wymioty	273
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone		2 301
	ostra białaczka szpikowa	463
	przewlekła białaczka limfocytowa	345
	nowotwór złośliwy	116
Zabiegi medyczne i chirurgiczne		1 913
	hospitalizacja	406
	opieka hospicyjna	405
	transfuzja	319
Zaburzenia układu oddechowego		1 429
	duszność	407
	kaszel	203
	wysięk opłucnowy	119
Diagnostyczne		1 387
	obniżony poziom płytek krwi	793
	obniżony poziom białych płytek krwi	662
	obniżony poziom hemoglobiny	561

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>)

Zgodnie z informacjami ze strony WHO podczas terapii lekiem Vidaza dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 12 598 pacjentów. 4 419 (35%) pochodziło z Europy, 4 441 (35%) z Ameryki Północnej i Południowej. Najwięcej działań zaraportowano w roku 2014 – 1 292. Większość zgłaszano u mężczyzn (56%).

Tabela 36. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Vidaza wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego		3 821
	gorączka neutropeniczna	1 468
	neutropenia	840
	trombocytopenia	663
Infekcje		3 499
	zapalenie płuc	1 078
	posocznica	567
	zakażenia	302
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		3 314
	gorączka	714
	śmierć	614
	zmęczenie	329
Diagnostyczne		1 918
	obniżony poziom płytek krwi	618
	obniżony poziom neutrofilii	504
	obniżony poziom białych płytek krwi	488
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		1 782
	nudności	557
	wymioty	355
	biegunka	351
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone		1 517
	ostra białaczka szpikowa	597
	zespół mielodysplastyczny	284
	nawrót ostrej białaczki szpikowej	102
Zaburzenia układu oddechowego		1 304
	duszność	249
	niewydolność oddechowa	140
	Śródmiąższowa choroba płuc	113

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>)

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

Na dzień 05.01.2022 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Venclyxto.

5. Ocena analizy ekonomicznej

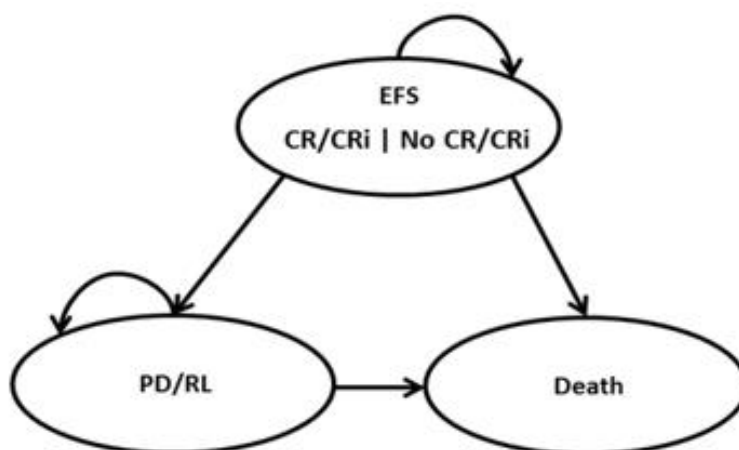
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności wenetoklaksu (VEN) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) u uprzednio nieleczonych, dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową, nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

VEN+AZA porównano z AZA w monoterapii oraz z cytarabiną w niskich dawkach (LDAC). Analiza użyteczności kosztów z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjenta), w dożywotnim horyzoncie czasowym (25-letnim). Model Markowa ze stanami „przed progresją, nawrotem lub nieskutecznością leczenia” (EFS, ang. event-free survival), „po progresji, nawrocie lub nieskuteczności leczenia” (PD/RL, ang. progressive disease/relapsed disease) oraz zgon. Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono poniżej. Dodatkowo modelowano allogeniczne przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i transplantacje od dawców haploidentycznych (haplo-HSCT) u niewielkiego odsetka pacjentów (łącznie ok. 0,7% dla VEN+AZA i AZA, 0% dla LDAC).



EFS, event-free survival, PD/RL, progressive disease/relapsed disease
CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete marrow recovery

Rysunek 10. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Na podstawie badań VIALE-A i VIALE-C, odpowiednio dla porównania z AZA i LDAC. Porównanie pośrednie z LDAC z wykorzystaniem metody PSW (ang. propensity score weighting).

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty substancji czynnych, podania, diagnostyki i monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, przetoczenia preparatów krwiopochodnych, leków wspomagających, HSCT, hospitalizacji dodatkowych oraz koszty opieki nad pacjentami w stanie terminalnym.

Użyteczności stanów zdrowia

Na podstawie połączonych danych z badań VIALE-A i VIALE-C z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Dekrement użyteczności dla HSCT za Castejon 2018 (-0,32 przez rok).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	VEN+AZA	AZA	LDAC
Efekt [QALY]	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■	■	■
Perspektywa NFZ			
Koszt leczenia [zł]	■ ■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■	■ ■	■ ■
ICUR [zł/QALY]	■	■ ■	■ ■
Perspektywa wspólna			
Koszt leczenia [zł]	■ ■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]	■	■ ■	■ ■
ICUR [zł/QALY]	■	■ ■	■ ■

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie VEN+AZA w miejsce AZA jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted]. ICUR z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wyniósł [redacted]. Z kolei stosowanie VEN+AZA w miejsce LDAC jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted]. ICUR z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wyniósł [redacted]. Wartości te należy porównać z progiem opłacalności, które wynosi obecnie 166 758 zł. Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS dla komparatorów.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 38. Ceny progowe dla porównania VEN+AZA vs. AZA

Opakowanie	Cena wnioskowana [zł]	Cena progowa [zł]	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)
112 tabl. 100 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7 tabl. 50 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7 tabl. 100 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
14 tabl. 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
14 tabl. 100 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 39. Ceny progowe dla porównania VEN+AZA vs. LDAC

Opakowanie	Cena wnioskowana [zł]	Cena progowa [zł]	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)
112 tabl. 100 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7 tabl. 50 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7 tabl. 100 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
14 tabl. 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
14 tabl. 100 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania VEN+AZA vs. AZA oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Venclyxto 112 tabl. 100 mg, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Ceny progowe pozostałych opakowań oraz ceny wnioskowane zaprezentowano w tabeli powyżej. [redacted] Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS dla komparatorów.

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania VEN+AZA vs. LDAC oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Venclyxto 112 tabl. 100 mg, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Ceny progowe pozostałych opakowań oraz ceny wnioskowane zaprezentowano w tabeli powyżej. [redacted] Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS dla komparatorów.

W związku z przedstawieniem badania RCT VIALE-A dowodzącego wyższości VEN+AZA nad refundowaną AZA, **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

⁴ 166 758 zł

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości dla porównania VEN+AZA vs. AZA. W analizie deterministycznej przetestowano takie parametry jak modelowanie OS i EFS za pomocą innych rozkładów, odmienne założenia co do przeżycia długoterminowego, inne zestawy użyteczności czy inne odsetki HSCT (łącznie 17 scenariuszy). Analizy wrażliwości prawidłowe.

Wyniki analizy stabilne. Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS dla komparatorów.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości dla porównania VEN+AZA vs. LDAC, jednak po wezwaniu dostarczył model umożliwiający przeprowadzenie analiz wrażliwości przez analityków AOTMiT. Należy zaznaczyć, że brak przedstawienia analiz wrażliwości jest niezgodny z rozporządzeniem dot. wymagań minimalnych dla AWA. Wnioskodawca przedstawił dodatkową analizę zakładającą takie same efekty zdrowotne dla LDAC, jak dla AZA.

Wyniki analizy stabilne. Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS dla komparatorów.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	brak porównania z kladrybiną + LDAC
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	perspektywa NFZ i wspólna (NFZ i pacjenta)
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	horyzont dożywotni (25-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	zgodnie z wytycznymi AOTMiT. 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	?	wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości dla porównania z AZA wnioskodawca nie przedstawił analiz wrażliwości dla porównania z LDAC, jednak dostarczył model umożliwiający analiz wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, założenia i struktura modelu prawidłowe. Wybór AZA w monoterapii oraz LDAC jako komparatorów prawidłowy. Wnioskodawca nie przedstawił porównania z kładrybiną + LDAC, a jako uzasadnienie podał brak badań RCT. Analitycy Agencji zgadzają się, że możliwości wnioskowania i modelowanie na podstawie badania Budziszewska 2021 (patrz rozdział 4.2.1.2 *Zestawienie wyników z innymi komparatorami*) są ograniczone, jednak sam brak badań RCT, co do zasady, nie może przesądzać o odstąpieniu od wykonania analizy ekonomicznej.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że intensywność dawkowania VEN+AZA przyjęto na poziomie ██████████ AZA na poziomie ██████████ a LDAC na poziomie ██████████ Dane dot. intensywności dawki pochodzą z badań VIALE-A i VIALE-C.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca przedstawił badanie obserwacyjne Maurillo 2018 dot. skuteczności AZA, w którym zaprezentowano krzywe OS i PFS. Wyniki badania Maurillo 2018 porównano z badaniem VIALE-A. Wnioskodawca odnotowuje, że przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji dla schematu AZA na podstawie badania ██████████

██████████ W opinii analityków AOTMiT wizualne porównanie krzywych z ww. badań jest utrudnione.

Wnioskodawca odnalazł jedną analizę ekonomiczną Patel 2021 porównującą VEN+AZA z AZA. Ze względu na odmienną konstrukcję modelu (inne stany zdrowia) nie jest możliwe porównanie otrzymanych wyników.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Brak konieczności przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu uprzednio nieleczonych, dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową, nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Perspektywa

Wnioskodawca wykonał analizę z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej: płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze i warianty

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym leczenie pacjentów z AML odbywa się w wyłącznie z wykorzystaniem azacytydyny. Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji wenetoklaksu w ramach programu lekowego, w udziałach zaproponowanych przez ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów.

Warianty analizy są tożsame z analizą wrażliwości, jednocześnie przyjmując skrajne warianty za minimalny i maksymalny wynik analizy wpływu na budżet.

Analiza wrażliwości

Poza analizą podstawową wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla liczby nowo diagnozowanych pacjentów, struktury wiekowej, odsetka pacjentów UNFIT charakterystyki pacjentów, innych kategorii kosztów.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o wyniki ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych oraz w oparciu o publikacje naukowe. Finalnie za najbardziej wiarygodne uznano oszacowanie liczby nowych rozpoznań z AML w Polsce na podstawie danych NFZ raportowanych w AWA 10/2019⁵ w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartości otrzymane na podstawie opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Wnioskodawca oszacował, że roczna liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową wynosi około 2 000 pacjentów, z których około 1/3 ma powyżej 74. r.ż. pacjenci UNFIT stanowią mniej

⁵ Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)”, AWA OT.4331.1.2019

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/010/AWA/010_AWA_OT.4331.1.2019_Rydapt_AML_do_publicacji_w_BIP.pdf

więcej [] nowo diagnozowanych, z których [] przyjmuje AZA. W związku z czym populację docelową będzie stanowił [] pacjentów w I. roku i [] w II.

Mając na uwadze wyniki badania przeprowadzonego przez analityków Agencji roczna liczba pacjentów nowo diagnozowanych z AML w 2019 i 2020 roku wyniosła odpowiednio 1 118 oraz 1 113, z których 25% oraz 22% miało powyżej 74 lat. Pacjenci UNFIT stanowili wówczas odpowiednio 51% oraz 48% pacjentów dorosłych. AZA była stosowana jako monoterapia u 46% oraz 68% z populacji docelowej pacjentów UNFIT, co powoduje, że oszacowania wnioskodawcy wskazują na znaczne [] liczebności.

Udziały

Rozpowszechnienie schematów stosowanych w scenariuszu istniejącym i nowym niniejszej analizy określono w oparciu o wyniki ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych. Wśród ankietowanych byli []

Tabela 41. Udziały wnioskowanej technologii*

Schemat leczenia	1. rok	2. rok
VEN+AZA	[]	[]
AZA	[]	[]

Należy mieć na uwadze, że przyjęte przez wnioskodawcę komparatory zostały określone w sposób nieprawidłowy, mimo że ankietowani przez wnioskodawcę eksperci wskazali na udział [] dla LDAC, [] dla BSC oraz [] jako pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych.

Przyjęte założenia wydają się być mało prawdopodobne. W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji skonstruowali własny model przejmowania udziałów bazując na najkorzystniejszym stosunku rok do roku osiągniętym przez azacytydynę w analizowanym okresie czasu oraz uzyskanych opiniach od ekspertów ankietowanych przez Agencję.

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków; podania leków, monitorowania leczenia, leków wspomagających leczenie przeciwnowotworowe, przetoczeń preparatów krwi, hospitalizacji, leczenia po progresji choroby (kolejna linia leczenia), leczenia zdarzeń niepożądanych, przeszczepienia komórek krwiotwórczych – koszty bezpośrednio związane z wykonaniem HSCT i koszty opieki nad pacjentem po przeszczepieniu oraz koszty opieki terminalnej.

Koszty ocenianej technologii przyjęto zgodnie z wnioskiem, koszty innych substancji czynnych na podstawie komunikatów NFZ, danych z przetargów oraz obwieszczeń. Koszty podania przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia hospitalizacja związana z wykonaniem programu – 486,72 zł, przy czym podawanie wenetoklaks z uwagi na postać – tabletki do stosowania doustnego, nie generuje dodatkowych kosztów. Podawanie innych substancji czynnych w ramach chemioterapii przyjęto

Monitorowanie przyjęto jako wartość świadczenia W12 oraz S04 w przypadku programu, z kolei świadczenie okresowa ocena skuteczności chemioterapii w przypadku chemioterapii.

Koszty leczenia wspomagającego przyjęto na podstawie odpowiedzi ekspertów udzielonych w ankiecie wnioskodawcy, w których zdefiniowano substancje czynne oraz dawkowanie, koszty za obwieszczeniem.

Listę oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. Koszty związane z transplantacją dla każdej z procedur określono w oparciu o średnią wartość jednostek hospitalizacji prezentowaną na portalu Statystyki NFZ.

U wszystkich pacjentów, którzy zmarli w analizowanym horyzoncie czasowym naliczany jest jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia pacjenta. Przyjęto średni ważony koszt w wysokości 5 892,67 zł. Nie odnaleziono jednak właściwego źródła informacji dla przyjęcia takiego założenia.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów		
Pacjenci rozpoczynający leczenie w scenariuszu nowym		
Liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię		

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Analiza podstawowa	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
AZA				
pozostałe				
suma				
Scenariusz nowy				
VEN				
AZA				
pozostałe				
suma				
Koszty inkrementalne				
VEN+AZA				
pozostałe				
razem				

Przyjęta prognoza wydatków w scenariuszu istniejącym wyniosła w pierwszym analizowanym roku oraz w kolejnym roku będącym przedmiotem analiz. Wyniki badania Agencji wskazują, że łączne obciążenie budżetu płatnika publicznego z tytułu leczenia pacjentów z ostrą białaczką szpikową skategoryzowanych jako UNFIT, nowo zdiagnozowanych w roku 2020, z których 37% dożyło do roku 2021 wyniosło **8,7 mln zł**. Mając na uwadze uzyskane wyniki, oszacowanie wnioskodawcy uznano za niewiarygodne.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Venclyxto spowoduje

. Z uwagi na fakt, że koszty technologii zarówno wnioskowanej jak i alternatywnych będą ponoszone z kategorii chemioterapii oraz programu lekowego z bezpłatnym poziomem odpłatności, perspektywa wspólna została uznana za nieistotną dla wnioskowania. Dopłata przez pacjentów ponoszona jest przy leczeniu wspomagającym.

W związku z faktem, że warianty analizy wrażliwości wyznaczają maksymalny i minimalny zakres oszacowań, obliczono, że inkrementalny koszt w wariantcie minimalnym wyniesie odpowiednio oraz z kolei maksymalnie będzie to różnica rzędu oraz.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	w analizie podstawowej liczebność określono na podstawie prognozy liczby pacjentów zareportowanych w AWA OT.4331.1.2019, wobec braku działań podjętych przez wnioskodawcę w celu aktualizacji informacji należy uznać, że liczebność została określona nieprawidłowo
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	na dzień złożenia wniosku nie było dostępnych bardziej aktualnych danych, aczkolwiek dane kosztowe dotyczące wartości hospitalizacji w ramach chemioterapii zostały przyjęte w sposób nieprawidłowy
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	założenia zostały przyjęte przez wnioskodawcę zostały przyjęte na podstawie opinii ekspertów z jednoczesnym odrzuceniem innych komparatorów stosowanych i finansowanych w analizowanym wskazaniu, nie przyłożono należytej staranności w przedsięwzięciu działań na rzecz rzeczywistej oceny rynku leków w leczeniu AML dane podchodzące z badania rzeczywistej praktyki zostały przedstawione w rozdziale 3.3 <i>Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej</i>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	przyjęto nieprawidłowe założenie, że jedynym komparatorem jest AZA, pomimo że w AKL uwzględniono LDAC oraz LDAC+CLA, w ramach obliczeń AE uwzględniono dodatkowo LDAC
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	analiza wykazała znaczne niespójności przede wszystkim zastrzeżenia dotyczą doboru komparatorów jak i szacunków związanych z poziomem wydatków NFZ w scenariuszu istniejącym dane dotyczące praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3 <i>Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej</i>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	założenia wnioskodawcy są spójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	przeprowadzono analizę wrażliwości (analizy scenariuszy) szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 <i>Wyniki analiz wrażliwości</i> przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

Wnioskodawca wskazuje, że niepewność oszacowań wpływu na budżet jest obarczona ograniczeniami analizy klinicznej i wpływu na budżet. Wnioskodawca zgłasza również słuszne ograniczenie dotyczące proponowanych udziałów wnioskowanej technologii oraz rzeczywistych cen uwzględnionych w analizie. Tak jak zauważyli analitycy Agencji wnioskodawca wskazuje również ograniczone wnioskowanie dotyczące kosztu opieki terminalnej przypadające na pacjenta.

Ograniczenia wskazane przez analityków:

Pomimo wezwania wnioskodawcy do uzupełnień, wnioskodawca nie przedstawił analizy wpływu na budżet właściwej dla oceny przedmiotowego wniosku. Przyjęcie scenariusza istniejącego, zakładającego wyłączenie leczenia wszystkich pacjentów azacytydyną nie jest zgodne z opiniami ekspertów ankietowanymi przez samego wnioskodawcę oraz wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego przez Agencję. Uzupełnienie analiz dotyczyło przedstawienia zestawienia wyników skuteczności oraz przeprowadzenia analizy ekonomicznej dla komparatora LDAC. Model wnioskodawcy nie uwzględnia odsetka pacjentów leczonych LDAC oraz oszacowania prawdopodobnego odsetka przejęcia części udziału przez VEN+AZA. W modelu nie uwzględniono również sytuacji, w której pacjent mógłby być leczony z wykorzystaniem polskiego schematu terapeutycznego LDAC+CLA. Brak również uwzględnienia pacjentów którzy z różnych przyczyn korzystają ze standardowego leczenia podtrzymującego w postaci hydroksymocznika, merkaptopuryny lub wlewów osocza świeżo mrożonego, a którzy mogliby w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej korzystać z wnioskowanej technologii. W związku z czym należy uznać, że wykonana analiza przez wnioskodawcę została sporządzona w sposób spełniający minimalne wymagania określone w rozporządzeniu, jednak z uwagi na zidentyfikowane błędy w podejściu definiowania populacji docelowej oraz założeń w analizie problemu decyzyjnego wyniki należy uznać za nieprawidłowe.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest niepoprawne oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku, w związku z czym przyjęcie odsetków zawężających populację pacjentów z AML do pacjentów UNFIT prowadzi do uzyskania zawyżonych wyników scenariusza istniejącego. Kolejnym ograniczeniem jest dobór komparatorów dla analiz, brak uwzględnienia BSC jako terapii, z której niewielki odsetek pacjentów będzie mógł skorzystać z wysoce efektywnej opcji terapeutycznej jest niezasadny. Podobnie sytuacja wygląda w przypadku polskiego schematu terapeutycznego LDAC+CLA, którego na pierwszą połowę 2021 roku nie wykorzystano u żadnego nowo zdiagnozowanego pacjenta jednak zaproponowano tą opcję u pacjenta leczonego uprzednio azacytydyną. W roku poprzednim udział w populacji docelowej wyniósł 7%, w związku z czym nie należy uznawać tego stanu rzeczy za niebyły.

Za poboczne ograniczenia należy uznać również, że w analizie podstawowej wnioskodawca nie uwzględnia kosztów przeszczepienia aHHSCT. Jak wykazano w praktyce klinicznej, przeszczepienie wykonano u 1,3% pacjentów, wartość jest zbliżona do oszacowań przyjętych w analizie wrażliwości wnioskodawcy. Propozycja odsetka zgłoszona przez ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów wydaje się być niewiarygodną.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla:

- liczby nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z AML;
- struktury wiekowej nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z AML;
- odsetka pacjentów UNFIT;
- średniej powierzchni ciała pacjentów;
- odsetka pacjentów, u których wykonano HSCT;
- liczby przetoczeń preparatów krwi;

- kosztu AZA;
- metodyki naliczania kosztów kolejnych linii;
- efektywności interwencji.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wskazuje na liczne ograniczenia, które wpłyną na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna przeprowadzona przez analityków Agencji głównie w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w toku prac od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazała, że przyjęte założenia zostały skonstruowane nieprawidłowo.

Tabela 45. Zestawienie parametrów i wyników analizy wpływu na budżet – pierwszy proponowany scenariusz

Parametr	Analiza podstawowa wnioskodawcy	Założenia analityków Agencji	Zmiana wyniku inkrementalnego
Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z AML	[redacted]	I rok 1 113 II rok 1 118	[redacted]
Liczba pacjentów z AML w wieku 75 lat i powyżej	[redacted]	23,29%	[redacted]
Liczba pacjentów UNFIT, którzy kwalifikują się do leczenia AZA	[redacted]	67,58%	[redacted]
Koszty HSCT	[redacted]	uwzględniony (jak w analizie wrażliwości wnioskodawcy)	[redacted]
		Scenariusz łącznie:	[redacted]

Zaproponowany przez analityków agencji scenariusz analizy w oparciu o rzeczywiste dane demograficzne wykazuje znaczny wpływ na inkrementalny wynik analiz, [redacted].

Drugim scenariuszem jest wzięcie pod uwagę udziałów dla komparatora LDAC. W związku z czym skonstruowano udziały dla scenariusza istniejącego oraz prognozowanego. Z uwagi na brak możliwości dostosowania pominięto udział BSC.

Założenia: udział LDAC na podstawie opinii prof. Gil oraz dr Budziszewskiej określono na 10% w pierwszym roku prognozy oraz 5% w drugim, udział VEN+AZA przyjęto jako 70% udziału AZA w I roku oraz 85% udziału AZA w roku kolejnym, AZA wyznaczono jako wypadkową zakładającą również że w udziale VEN+AZA jest przejście części udziałów z BSC.

Tabela 46. Zestawienie parametrów i wyników analizy wpływu na budżet – drugi proponowany scenariusz

Weryfikacja		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
			I rok	II rok
Założenia wnioskodawcy		AZA 100% LDAC 0% BSC 0%	AZA █████% VEN+AZA █████% LDAC 0% BSC 0%	AZA █████% VEN+AZA █████% LDAC 0% BSC 0%
Założenia analityków		AZA 66,30% LDAC 17,68% BSC 16,02%	AZA 35% LDAC 10% VEN+AZA 46% BSC 9%	AZA 24% LDAC 5% VEN+AZA 60% BSC 9%
Wyniki analizy podstawowej		AZA █████	AZA █████ VEN+AZA █████	AZA █████ VEN+AZA █████
Wynik wariantu analityków		AZA █████ LDAC █████	AZA █████ LDAC █████ VEN+AZA █████	AZA █████ LDAC █████ VEN+AZA █████
Łączne wydatki	wnioskodawca	█████	█████	█████
	AOTMiT	█████	█████	█████
Wynik inkrementalny	wnioskodawca	-	█████	█████
	AOTMiT	-	█████	█████
Zmiana wyniku		█████	█████	█████

oznaczone kursywą udziału BSC w scenariuszu zaproponowanym przez analityków Agencji nie zostały uwzględnione w dalszych obliczeniach, z uwagi na brak możliwości dostosowania parametrów modelu wnioskodawcy dla BSC, przede wszystkim wynikających z braku właściwych dla porównań danych klinicznych, mnogości stosowanych opcji terapeutycznych oraz różnego rodzaju kosztów związanych z kategoriami wynikającymi z podawania i monitorowania

Jak wykazano, przy przyjęciu rzeczywistych udziałów technologii medycznych w scenariuszu istniejącym, uwzględniając niskie dawki cytarabiny jako komparator właściwy dla analizy wpływu na budżet przyczynia się do obniżenia wyniku scenariusza istniejącego o █████% w porównaniu do oszacowania wnioskodawcy. Skonstruowana analiza wpływu na budżet prognozowana na I rok analizy wykazała wzrost spodziewanych wydatków płatnika o █████% względem oszacowania wnioskodawcy, w roku następnym różnica wzrosła do █████%.

W związku z posiadanymi danymi zdecydowano również o przeprowadzeniu analizy uwzględniającej zarówno inne komparatory jak i inną liczebność populacji, połączenie scenariusza pierwszego oraz drugiego zaproponowanego przez analityków Agencji. W analizie zostanie uwzględniony zakres danych jak dla scenariusza drugiego.

Tabela 47. Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet – trzeci proponowany scenariusz

Weryfikacja		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
			I rok	II rok
Wyniki analizy podstawowej		AZA ██████████ VEN+AZA ██████████	AZA ██████████ VEN+AZA ██████████	AZA ██████████ VEN+AZA ██████████
Wynik wariantu analityków		AZA ██████████ LDAC ██████████	AZA ██████████ LDAC ██████████ VEN+AZA ██████████	AZA ██████████ LDAC ██████████ VEN+AZA ██████████
Łączne wydatki	wnioskodawca	██████████	██████████	██████████
	AOTMiT	██████████	██████████	██████████
Wynik inkrementalny	wnioskodawca	-	██████████	██████████
	AOTMiT	-	██████████	██████████
Zmiana wyniku		██████████	██████████	██████████

Uwzględniając wszystkie zasadne modyfikacje wprowadzone przez analityków Agencji wykazano, że szacunki wnioskodawcy były nieprawidłowe. Szczególną uwagę zwraca wynik dla scenariusza istniejącego, który po modyfikacjach ograniczonej liczby parametrów skutkowało otrzymaniem wyniku zbliżonego do danych NFZ. Należy również zauważyć, że szacunki nie uwzględniają kosztów płatnika publicznego ponoszonych na rzecz BSC. W toku prac uznano, że koszt uzyskania wyników obejmujących pełną gamę technologii stosowanych w praktyce klinicznej, której szczegółową analizę przedstawiono w rozdziale 3.3 niniejszego opracowania nie wpływa istotnie na zmniejszenie niepewności oszacowań, przez co odstąpiono od dodawania kolejnych technologii do modelu analizy wpływu na budżet.

Różnica oszacowania dla scenariusza istniejącego wyniosła ██████████%, co oznacza, że wnioskodawca postanowił ponad ██████████ zawyżyć wyniki dla istniejącego stanu rzeczy. Analitycy są świadomi, że dostęp do rzeczywistych danych jest utrudniony w warunkach Polskich, jednak przeprowadzenie analizy tak znacznie odbiegającej od rzeczywistości jest działaniem niezrozumiałym. Dla uzyskanych przez analityków Agencji wyników inkrementalnych również wykazano znaczne odchylenia. Wynik inkrementalny obciążenia budżetu płatnika publicznego w pierwszym roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie proponowanym przez analityków zmniejszył się o ██████████% wobec oszacowań wnioskodawcy, z kolei dla kolejnego roku odnotowano różnicę na poziomie ██████████%.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zaproponowanego programu lekowego. W tabeli poniżej przedstawiono uwagi ankietowanych ekspertów klinicznych.

Tabela 48. Uwagi ekspertów do zaproponowanego programu lekowego

<p>prof. Lidia Usnarska-Zubkiewicz dolnośląska KW w dz. hematologii</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none">[REDACTED]
<p>prof. Lidia Gil wielkopolska KW w dz. hematologii</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none">[REDACTED]
<p>dr Bożena Katarzyna Budziszewska mazowiecka KW w dz. hematologii</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Venclyxto (wenetoklaks) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.12.2021 przy zastosowaniu słowa kluczowego „venetoclax”.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną, 2 rekomendacje pozytywne warunkowe i 1 rekomendację negatywną. Wszystkie rekomendacje zostały wydane w 2021 roku. HAS pozytywnie zarekomendował refundację leku Venclyxto w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu dorosłych pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML), niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, ze względu na jego korzyści kliniczne w porównaniu z azacytydyną w monoterapii. CADTH oraz Zorginstituut Nederland wydały pozytywne rekomendacje dla refundacji leku Venclyxto w omawianym wskazaniu, pod warunkiem obniżenia jego ceny. Natomiast PBAC wydało negatywną rekomendację ze względu na zbyt wysoki współczynnik efektywności kosztowej w porównaniu z azacytydyną. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne dla Venclyxto (wenetoklaks)

	Treść i uzasadnienie
PBAC 2021 (Australia)	PBAB wydało negatywną rekomendację w sprawie refundacji leku Venclyxto we wskazaniu obejmującym ostrą białaczkę szpikową u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej. Agencja uznała, że pomimo iż, terapia wenetoklaks + azacytydyna zapewnia istotną klinicznie poprawę stanu klinicznego pacjentów, to inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej w porównaniu z azacytydyną jest zbyt wysoki.
HAS 2021 (Francja)	HAS wydało pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji wenetoklaksu, wyłącznie w skojarzeniu z azacytydyną, w leczeniu dorosłych pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML), niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, ze względu na jego istotne korzyści kliniczne. Komisja uważa, że VENCLYXTO (wenetoklaks) w skojarzeniu z azacytydyną, przynosi korzyść kliniczną w umiarkowanym stopniu (ASMR III) w porównaniu z azacytydyną w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową i niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukcyjnej.
CADTH 2021 (Kanada)	CADTH wydało rekomendację pozytywną warunkową . CADTH rekomenduje refundowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu pacjentów ≥ 75 roku życia z ostrą białaczką szpikową, u których nie można przeprowadzić intensywnej chemioterapii, tylko po spełnieniu pewnych warunków. Wenetoklaks + azacytydyna powinny być refundowane, jeśli zostaną przepisane przez klinicystów, którzy mają doświadczenie w leczeniu AML i znają profil toksyczności schematu wenetoklaks + azacytydyna, a także pod warunkiem redukcji kosztów ww. leków.
Zorginstituut 2021 (Holandia)	Zorginstituut Nederland wydał rekomendację pozytywną warunkową . Zorginstituut Nederland ocenił, że lek Venclyxto w skojarzeniu ze środkiem hipometylującym może być refundowany, pod warunkiem obniżenia jego ceny. Ta kombinacja leków jest stosowana w leczeniu dorosłych z ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii. Zorginstituut stwierdza, że oceniana kombinacja jest skuteczna i może być włączona do pakietu podstawowego. Zorginstituut doradza jednak negocjacje ceny leku z jego producentem.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanego leku [redacted] ze środków publicznych w krajach UE, UK i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■		
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■		
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■
Włochy	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę [redacted]

[redacted] Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę pozostałe wnioskowane opakowania [redacted]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 2 listopada 2021, znaki PLR.4500.1483.2021.12.APR, PLR.4500.1484.2021.14.APR, PLR.4500.1482.2021.13.APR, PLR.4500.1481.2021.12.APR, PLR.4500.1480.2021.15.APR (data wpływu do AOTMiT 02.11.2021), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie:

- Venclyxto (wenetoklaks), 10 mg, 14 tabl. powl., EAN 08054083013688,
- Venclyxto (wenetoklaks), 50 mg, 7 tabl. powl., EAN 08054083013718,
- Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 7 tabl. powl., EAN 08054083013695,
- Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 14 tabl. powl., EAN 08054083013701,
- Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 112 tabl. powl., EAN 08054083013916.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.11.2021, znak OT.4231.55.2021.MKS.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 09.12.2021. Pismem z dnia 22.12.2021, znak OT.4231.55.2021.KD.15 Agencja ponownie wezwała wnioskodawcę do uzupełnienia analiz względem wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją. Kolejne uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.01.2022 r. Z uwagi na dalszą niekompletność dokumentacji wobec zapisów Rozporządzenia wystosowano do wnioskodawcy trzecie wezwanie pismem z dnia 12.01.2022 r. znak OT.4231.55.2021.KD.19, odpowiedź uzyskano dnia następnego (13.01.2022 r.).

Problem zdrowotny

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

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek u dorosłych. Roczna zapadalność na AML wynosi ok. 5/100 tys. mieszkańców i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (ok. 1,6 razy). Mediana wieku chorych na AML wynosi 67 lat.

U podłoża choroby leży kumulacja nabytych zaburzeń genetycznych w wyniku ekspozycji na czynniki środowiskowe, takie jak: promieniowanie jonizujące, niektóre związki chemiczne (np. benzen), leki, na przykład fenylobutazon i cytostatyki (leki alkilujące, inhibitory topoizomerazy II), oraz palenie tytoniu. Podkreśla się również rolę czynnika genetycznego. Choroby uwarunkowane genetycznie (np. zespół Downa, zespół Blooma, niedokrwistość Fanconiego i in.), które charakteryzuje niestabilność DNA lub upośledzenie mechanizmów naprawy DNA, wiążą się z wyższym ryzykiem rozwoju AML.

Objawy kliniczne pojawiają się zwykle 1-2 miesiące przed postawieniem rozpoznania. Najczęstszymi przyczynami zgłaszania się chorego do lekarza są gorączka, osłabienie, ból kości i stawów, uporczywe zakażenia jamy ustnej, gardła i/lub płuc oraz skaza krwotoczna. Najważniejsze objawy AML wynikają z obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej i narządach wewnętrznych. Następstwem niekontrolowanej proliferacji komórek białaczkowych w szpiku jest niewydolność prawidłowej hematopoezy manifestująca się objawami niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii.

Starszy wiek ma niekorzystny wpływ na rokowanie, gdyż łączy się z częstym współistnieniem chorób układu krążenia i oddechowego, cukrzycy itp. Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał wyłącznie azacytydynę w monoterapii. Wybór uznano za niezasadny. W ramach uzupełnień analiz względem wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją wnioskodawca przedstawił porównanie względem LDAC, dla LDAC+CLA nie odnaleziono zdaniem wnioskodawcy dowodów skuteczności.

Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano, że 41,64% z 8 768 pacjentów zdiagnozowanych z ostrą białaczką szpikową stanowią pacjenci UNFIT, dorośli, niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii. Między 2014 a 2019 wykazywano dynamiczny wzrost udziału pacjentów UNFIT. Łącznie zidentyfikowano 3 076 pacjentów odpowiadających charakterystyce populacji docelowej określonej we wniosku – czyli dorosłych, nowo rozpoznanych, wcześniej nieleczonych. Szczególną uwagę zwraca krótki horyzont przeżycia. Wśród wszystkich zdiagnozowanych 17,88% pacjentów pozostało przy życiu na dzień końca pierwszego półrocza 2021 roku, wśród pacjentów z 2020 roku odsetek wyniósł 37,53%. Struktura demograficzna pacjentów pozostawała na zbliżonym poziomie, mężczyźni stanowili niewielką przewagę (53,41%), wyjątkiem był rok 2018, w którym płeć nowo zdiagnozowanych pacjentów rozłożyła się dokładnie po połowie. Obliczono RR dla porównania kategorii wiekowych dla punktu końcowego „przeżycie”, oszacowano RR 1,44 (95% CI: 1,23; 1,67), zważywszy na przedział ufności różnica odsetka przeżycia była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów <74 r.ż. Dla całkowitej populacji średni wiek pacjenta wyniósł 73,03 roku życia z odchyleniem standardowym 9,42, 95% przedział ufności zawiera się między 72,70 a 73,36.

Zaobserwowano trendy zmian polegających na malejącym udziale terapii LDAC wśród pacjentów – spadek z 46% w roku 2014, kiedy była to preferowana opcja terapeutyczna, do 11% w roku 2020. Trend spadkowy został również odnotowany dla stosowania średnio intensywnych lub intensywnych dawek cytarabiny w grupie pacjentów UNFIT, w roku 2014 taką opcję zaproponowano 6% pacjentów, w 2020 roku odsetek ten zmniejszył się do 2%, należy podkreślić, że nie jest to opcja terapeutyczna zalecana w tej grupie pacjentów. Odnotowano względnie stały odsetek stosowania BSC wśród pacjentów, stanowiących kilkanaście procent. Zdecydowany wzrost udziałów odnotowano dla azacytydyny, która w 2014 roku była zastosowana u 1/4 pacjentów, z kolei w 2020 roku udział wzrósł do 2/3. Wyjątkową technologią w warunkach polskiej praktyki jest zastosowanie kładrybiny skojarzonej z podawaniem niskich dawek cytarabiny, zauważalny jest wzrost udziału technologii na przestrzeni lat 2017-2019, kiedy ponad 1/10 pacjentów stosowała taką opcję terapeutyczną.

Odnotowano, że od 2014 r. do 2020 r. szacowano średni miesięczny koszt leczenia pacjenta wykazuje trend wzrostowy. Dla wszystkich zidentyfikowanych 12 284 pacjentów miesięcy terapii średni koszt leczenia wyniósł 2 902,26 zł, z odchyleniem standardowym 4 552,59 zł. Zawężając oszacowania na 2020 rok uzyskano średnią na poziomie $4\,308,77 \pm 4\,486,44$ zł. Najkorzystniejsze rokowania mieli pacjenci leczeni azacytydyną, w przypadku których mediana przeżycia sięgała 5 miesięcy, drugą w kolejności była technologia skojarzenia niskich dawek cytarabiny z kładrybiną z medianą przekraczającą 3 miesiące. Monoterapia niskimi dawkami cytarabiny przyczyniała się do osiągnięcia mediany przeżycia na poziomie mniej niż 3 miesiące, z kolei dla pacjentów przyjmujących wyłącznie technologie zagregowane do BSC (hydroksymocznik, merkaptopuryną oraz wlewy osocza świeżo mrożonego) mediana była najniższa, bliska jednego miesiąca przeżycia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Badanie VIALE-A

Pomiędzy 6 lutego 2017 r. a 31 maja 2019 r. zrekrutowano do badania przesiewowego w sumie 579 pacjentów, 433 poddano randomizacji, a 431 zostało włączonych do populacji z zamiarem leczenia. Przy utrzymaniu stosunku randomizacji 2:1, 286 pacjentów przydzielono do grupy VEN+AZA, a 145 do AZA+PLC.

W momencie analizy 77 pacjentów z grupy AZA+VEN (27%) i 18 pacjentów z grupy kontrolnej (12%) było leczonych w dalszym ciągu. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 14,7 miesiąca (95% przedział ufności: 11,9; 18,7) w grupie interwencyjnej i 9,6 miesiąca (95% CI 7,4; 12,7) w grupie kontrolnej (HR 0,66; 95% CI 0,52; 0,85; $p < 0,001$; interpretacja zastosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną przyczyniało się do zmniejszenia ryzyka zgonu o 34% w porównaniu do grupy kontrolnej przyjmującej azacytydynę z placebo, zważywszy na przedział ufności wynik był istotny statystycznie).

Jak wykazano VEN+AZA wykazuje podobną skuteczność u kobiet i mężczyzn, jednak prawdopodobnie ze względu na mniej liczną wielkość próby, przedział ufności dla hazardu ryzyka w populacji kobiet wskazuje na wynik nieistotny statystycznie. Ze względu na kategorię wiekową uzyskano rozbieżne wyniki, nieistotny wynik w grupie młodszych pacjentów, z wartością średnią zbliżającą się do wartości neutralnej. Porównanie wyników dla różnych regionów geograficznych wykazało, że VEN+AZA był istotnie bardziej skuteczny

w ośrodkach ze Stanów Zjednoczonych Ameryki oraz Europy. Nie wykazano istotności w ośrodkach zlokalizowanych w pozostałej części świata, jednak należy mieć na uwadze niską liczebność grup azjatyckich i pozostałych. Bazując na punktacji ECOG wykazano, że większa skuteczność była obserwowana u pacjentów <2 stopnia. Typ ostrej białaczki szpikowej nie miał większego znaczenia dla wyników skuteczności, z kolei klasyfikacja ryzyka cytogenetycznego istotnie wpływała na wyniki. Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem osiągnęli nieistotny statystycznie wynik dla porównania skuteczności VEN+AZA vs AZA.

Złożoną całkowitą remisję osiągnięto u 66,4% pacjentów w grupie VEN-AZA i u 28,3% pacjentów w grupie kontrolnej, przed rozpoczęciem cyklu 2 osiągnięto odpowiednio u 43,4 i 7,6%. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi (całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełnym wyzdrowieniem hematologicznym) wyniosła odpowiednio 1,3 miesiąca i 2,8 miesiąca (0,8-13,2). Mediana czasu trwania złożonej całkowitej remisji wyniosła 17,5 miesiąca w grupie interwencyjnej i 13,4 miesiąca w grupie kontrolnej. Całkowitą remisję osiągnięto odpowiednio u 36,7% i 17,9% pacjentów.

W badaniu VIALE-A zasadniczo nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz PROMIS, natomiast w grupie VEN + AZA w porównaniu z grupą PLC + AZA znamienne dłuższa była mediana czasu do pogorszenia jakości życia w zakresie domeny funkcjonowania fizycznego kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 oraz w skali wzrokowo-analogowej kwestionariusza EQ-5D-5L.

Skuteczność LDAC vs VEN+AZA

Ze względu na dostępność danych z poziomu pacjenta z badań VIALE-A oraz VIALE-C wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie dla VEN+AZA vs LDAC metodą dostosowania populacji przez ponowne ważenie (PSW, propensity score weighting) w odniesieniu do przeżycia całkowitego, [redacted]. Wyniki wskazują, że u pacjentów leczonych VEN+AZA w porównaniu do pacjentów stosujących LDAC obserwowano istotne statystycznie wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (14,7 mies. vs 7,4 mies., HR 0,50 [95% CI 0,35; 0,73], [redacted]).

Skuteczność RWD vs badania kliniczne

Pomimo licznych rozbieżności zdecydowano się na przeprowadzenie prostego zestawienia wyników, z którego można wnioskować, że analizowana technologia cechuje się najkorzystniejszym parametrem przeżycia całkowitego pacjentów. Wszystkie wyniki wyrażone są jako mediana miesięcy, wyniki raportowane jako badanie rzeczywistej praktyki przeprowadzone przez Agencję obejmują pacjentów skategoryzowanych jako UNFIT, u których okres obserwacji był co najmniej 7-dniowy, a w bazie widniała informacja o realizacji co najmniej 3 świadczeń, danych nie ograniczono wyłącznie do pacjentów z pewnym okresem obserwacji, tak jak raportowano uprzednio w ramach rozdziału 3.3. Uwagę zwraca fakt, że w praktyce klinicznej notowane jest praktycznie dwukrotnie krótsze przeżycie niż w badaniach klinicznych (AZA, LDAC+CLA), bardziej zbliżony wynik odnotowano dla LDAC. Nie przedstawiano wyników dla BSC z badań klinicznych z uwagi na niejednorodną definicję, mogącą w istotny sposób zaburzać odbiór wyników. Dla danych rzeczywistych wykazano, że najkorzystniejsze wyniki raportowane są u pacjentów przyjmujących AZA, w następnej kolejności LDAC+CLA, a następnie LDAC, tożsamą kolejność wykazano w warunkach badań klinicznych. Uwagę zwracają również liczby pacjentów ocenianych w badaniach w porównaniu do danych zgromadzonych przez płatnika publicznego, które są wielokrotnie wyższe.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie VIALE-A

Najczęściej zgłaszanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego w grupie VEN+AZA i grupie kontrolnej były małopłytkowość (odpowiednio 45% i 38%), neutropenia (42% i 28%), gorączka neutropeniczna (42% i 19%), niedokrwistość (26% i 20%) i leukopenia (21% i 12%). Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego dowolnego stopnia były częste i obejmowały głównie nudności (odpowiednio 44% i 35% pacjentów), zaparcia (odpowiednio u 43% i 39%), biegunkę (41% i 33%) oraz wymioty (30% i 23%). Autorzy badania zwrócili szczególną uwagę na poważne zdarzenia niepożądane jakimi była gorączka neutropeniczna (u 30% pacjentów w grupie VEN+AZA i 10% w grupie kontrolnej) oraz zapalenie płuc (16% i 22%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie VEN+AZA w miejsce AZA jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted]. ICUR z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wyniósł [redacted]. Z kolei stosowanie VEN+AZA w miejsce LDAC jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted]. ICUR z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wyniósł [redacted]. Wartości te należy porównać z progiem opłacalności, które wynosi obecnie 166 758 zł. Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS dla komparatorów.

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania VEN+AZA vs. AZA oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Venclyxto 112 tabl. 100 mg, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Ceny progowe pozostałych opakowań oraz ceny wnioskowane zaprezentowano w tabeli powyżej. [redacted]. Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS dla komparatorów.

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej dla porównania VEN+AZA vs. LDAC oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Venclyxto 112 tabl. 100 mg, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Ceny progowe pozostałych opakowań oraz ceny wnioskowane zaprezentowano w tabeli powyżej. [redacted]. Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS dla komparatorów.

W związku z przedstawieniem badania RCT VIALE-A dowodzącego wyższości VEN+AZA nad refundowaną AZA, **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

[redacted] Wyniki analizy stabilne. Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS dla komparatorów.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości dla porównania VEN+AZA vs. LDAC, jednak po wezwaniu dostarczył model umożliwiający przeprowadzenie analiz wrażliwości przez analityków AOTMiT. Należy zaznaczyć, że brak przedstawienia analiz wrażliwości jest niezgodny z rozporządzeniem dot. wymagań minimalnych dla AWA. Wnioskodawca przedstawił dodatkową analizę zakładającą takie same efekty zdrowotne dla LDAC, jak dla AZA.

[redacted] Wyniki analizy stabilne. Oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS dla komparatorów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Pomimo wezwania wnioskodawcy do uzupełnień, wnioskodawca nie przedstawił analizy wpływu na budżet właściwej dla oceny przedmiotowego wniosku. Przyjęcie scenariusza istniejącego, zakładającego wyłączenie leczenia wszystkich pacjentów azacytydyną nie jest zgodne z opiniami ekspertów ankietowanymi przez samego wnioskodawcę oraz wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego przez Agencję.

Przyjęta prognoza wydatków w scenariuszu istniejącym wyniosła [redacted] w pierwszym analizowanym roku oraz [redacted] w kolejnym roku będącym przedmiotem analiz. Wyniki badania Agencji wskazują, że łączne obciążenie budżetu płatnika publicznego z tytułu leczenia pacjentów z ostrą białaczką szpikową skategoryzowanych jako UNFIT, nowo zdiagnozowanych w roku 2020, z których 37% dożyło do roku 2021 wyniosło **8,7 mln zł**. Mając na uwadze uzyskane wyniki, oszacowanie wnioskodawcy uznano za niewiarygodne.

⁶ 166 758 zł

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Venclyxto spowoduje

. Z uwagi na fakt, że koszty technologii zarówno wnioskowanej jak i alternatywnych będą ponoszone z kategorii chemioterapii oraz programu lekowego z bezpłatnym poziomem odpłatności, perspektywa wspólna została uznana za nieistotną dla wnioskowania. Dopłata przez pacjentów ponoszona jest przy leczeniu wspomagającym. W związku z faktem, że warianty analizy wrażliwości wyznaczają maksymalny i minimalny zakres oszacowań, obliczono, że inkrementalny koszt w wariantcie minimalnym wyniesie odpowiednio oraz z kolei maksymalnie będzie to różnica rzędu oraz .

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wskazuje na liczne ograniczenia, które wpłyną na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna przeprowadzona przez analityków Agencji głównie w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w toku prac od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazała, że przyjęte założenia zostały skonstruowane nieprawidłowo.

Zaproponowany przez analityków agencji scenariusz analizy w oparciu o rzeczywiste dane demograficzne wykazuje znaczny wpływ na inkrementalny wynik analiz, . Drugim scenariuszem jest wzięcie pod uwagę udziałów dla komparatora LDAC. W związku z czym skonstruowano udziały dla scenariusza istniejącego oraz prognozowanego. Z uwagi na brak możliwości dostosowania pominięto udział BSC. Jak wykazano, przy przyjęciu rzeczywistych udziałów technologii medycznych w scenariuszu istniejącym, uwzględniając niskie dawki cytarabiny jako komparator właściwy dla analizy wpływu na budżet przyczynia się do obniżenia wyniku scenariusza istniejącego o % w porównaniu do oszacowania wnioskodawcy. Skonstruowana analiza wpływu na budżet prognozowana na I rok analizy wykazała wzrost spodziewanych wydatków płatnika o % względem oszacowania wnioskodawcy, w roku następnym różnica wzrosła do %. Uwzględniając wszystkie zasadne modyfikacje wprowadzone przez analityków Agencji wykazano, że szacunki wnioskodawcy były nieprawidłowe. Różnica oszacowania dla scenariusza istniejącego wyniosła %, co oznacza, że wnioskodawca postanowił ponad zawyżyć wyniki dla istniejącego stanu rzeczy. Dla uzyskanych przez analityków Agencji wyników inkrementalnych również wykazano znaczne odchylenia. Wynik inkrementalny obciążenia budżetu płatnika publicznego w pierwszym roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie proponowanym przez analityków zmniejszył się o % wobec oszacowań wnioskodawcy, z kolei dla kolejnego roku odnotowano różnicę na poziomie %.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną, 2 rekomendacje pozytywne warunkowe i 1 rekomendację negatywną. Wszystkie rekomendacje zostały wydane w 2021 roku. HAS pozytywnie zarekomendował refundację leku Venclyxto w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu dorosłych pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML), niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, ze względu na jego korzyści kliniczne w porównaniu z azacytydyną w monoterapii. CADTH oraz Zorginstituut Nederland wydały pozytywne rekomendacje dla refundacji leku Venclyxto w omawianym wskazaniu, pod warunkiem obniżenia jego ceny. Natomiast PBAC wydało negatywną rekomendację ze względu na zbyt wysoki współczynnik efektywności kosztowej w porównaniu z azacytydyną.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

W analizach wnioskodawcy zidentyfikowano następujące niezgodności względem wymagań minimalnych:

- Wnioskodawca nie przedstawił opisu technologii opcjonalnych z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych (LDAC, kładrybina), z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).
- Pomimo wezwania w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono charakterystyki wszystkich procedur, którym zostały poddane osoby badane we włączonym do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badaniu pierwotnym, zgodnych z informacjami przedstawionymi w oficjalnie dostępnym publicznie protokole badania klinicznego (§ 4. ust. 3. pkt 5. lit. e Rozporządzenia). W korespondencji wnioskodawca przedstawił nieuprawnione wskazanie rozbieżności definicji procedury pomiędzy Rozporządzeniem a badaniem klinicznym.
- W analizie ekonomicznej wnioskodawca nie przedstawił analiz wrażliwości dla porównania VEN+AZA vs. LDAC (§ 5. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).
- Wnioskodawca nie przedstawił zaktualizowanej analizy wpływu na budżet uwzględniającej LDAC (§ 6. ust. 1 pkt 1-7 Rozporządzenia).

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy były niezgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 r. w zakresie oceny jakości włączonych badań. W uzupełniającej analizie wnioskodawcy nie przedstawiono oceny jakości badań klinicznych, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie, *propensity scoring* oraz jakościowe zestawienie wyników wnioskowanej technologii z LDAC.

W analizie klinicznej nie przedstawiono wyników przeglądu systematycznego dla badań o niższym poziomie wiarygodności, niż RCT dla porównania wnioskowanej technologii z LDAC + kładrybina.

Wnioskodawca stwierdza, że „[w] wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania randomizowanego, oceniającego skuteczność kładrybiny w skojarzeniu z LDAC w leczeniu nowo rozpoznanej AML u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Wobec powyższego terapię tę należy uznać za opcję o nieudowodnionej skuteczności we wnioskowanym wskazaniu” [s. 6, *Analiza danych* wnioskodawcy].

Wyrażone przez wnioskodawcę stanowisko, że w przypadku nie odnalezienia żadnego badania randomizowanego, oceniającego skuteczność technologii medycznej należy uznać za opcję o nieudowodnionej skuteczności jest niezgodne z wytycznymi HTA. Hierarchia dowodów naukowych obejmuje wiele poziomów wiarygodności, przez co nie można przyjmować, że wyłącznie wyniki badania RCT mogą świadczyć o skuteczności.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Agarwal 2021** Agarwal S, Kowalski A, Schiffer M, Zhao J, Bewersdorf JP, Zeidan AM. Venetoclax for the treatment of elderly or chemotherapy-ineligible patients with acute myeloid leukemia: a step in the right direction or a game changer? *Expert Rev Hematol.* 2021 Feb;14(2):199-210. doi: 10.1080/17474086.2021.1876559. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33459064.
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474086.2021.1876559>
- Budziszewska 2021** Budziszewska BK, Salomon-Perzyński A, Pruszczyk K, Barankiewicz J, Pluta A, Helbig G, Janowska A, Kuydowicz M, Bołkun Ł, Piszcz J, Patkowska E, Wątek M, Małecki P, Kościotek-Zgódka S, Cichocka E, Charliński G, Irga-Staniukiewicz A, Zaucha JM, Piekarska A, Gromek T, Hus M, Wójcik K, Rażny M, Sędzimirska M, Puła B, Giebel S, Grosicki S, Wierzbowska A, Lech-Marañda E. Cladribine Combined with Low-Dose Cytarabine as Frontline Treatment for Unfit Elderly Acute Myeloid Leukemia Patients: Results from a Prospective Multicenter Study of Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Cancers (Basel).* 2021 Aug 20;13(16):4189. doi: 10.3390/cancers13164189. PMID: 34439342; PMCID: PMC8391610
<https://doi.org/10.3390/cancers13164189>
- EUnetHTA 2021** EUnetHTA Joint Action 3 WP4, Relative effectiveness assessment of pharmaceutical technologies, Venetoclax with a hypomethylating agent for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are ineligible for intensive chemotherapy, Project ID: PTJA16, Version 2.0, 03 September 2021
<https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2021/09/PTJA16-Venetoclax-final-assessment-report-v2.0.pdf?x16454>
- Guo 2020** Liu B, Guo Y, Deng L, Qiao Y, Jian J. The efficacy and adverse events of venetoclax in combination with hypomethylating agents treatment for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hematology.* 2020 Dec;25(1):414-423. doi: 10.1080/16078454.2020.1843752. PMID: 33191860.
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/16078454.2020.1843752>
- Morsia 2020** Morsia E, McCullough K, Joshi M, Cook J, Alkhateeb HB, Al-Kali A, Begna K, Elliott M, Hogan W, Litzow M, Shah M, Pardanani A, Patnaik M, Tefferi A, Gangat N. Venetoclax and hypomethylating agents in acute myeloid leukemia: Mayo Clinic series on 86 patients. *Am J Hematol.* 2020 Dec;95(12):1511-1521. doi: 10.1002/ajh.25978. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32833294.
<https://doi.org/10.1002/ajh.25978>
- VIALE-A**
DiNardo 2020 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, Pejsa V, Hájek R, Porkka K, Illés Á, Lavie D, Lemoli RM, Yamamoto K, Yoon SS, Jang JH, Yeh SP, Turgut M, Hong WJ, Zhou Y, Potluri J, Pratz KW. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020 Aug 13;383(7):617-629. doi: 10.1056/NEJMoa2012971. PMID: 32786187.
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2012971?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- VIALE-C**
Wei 2020 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 JZ, Murthy V, Yamauchi T, McDonald A, Chyla B, Gopalakrishnan S, Jiang Q, Mendes W, Hayslip J, Panayiotidis P. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood.* 2020 Jun 11;135(24):2137-2145. doi: 10.1182/blood.2020004856. PMID: 32219442; PMCID: PMC7290090.
<https://ashpublications.org/blood/article-lookup/doi/10.1182/blood.2020004856>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASH 2020** Sekeres M.A. et al., American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv.* 4(15):3528–3549 2020 [data dostępu 16.12.2021]
- CADTH 2021** CADTH Reimbursement Recommendation Venetoclax (Venclexta)
[https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0238%20Venclexta%20\(AZA\)%20-%20Final%20Rec.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0238%20Venclexta%20(AZA)%20-%20Final%20Rec.pdf) [data dostępu 16.12.2021]
- ELN 2017** Döhner H., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 129(4):424–447 2017 [data dostępu 16.12.2021]

ESMO 2020	Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A, Buske C. (2020) Wytyczne ESMO. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 31(6):697–712. [data dostępu 16.12.2021]
HAS 2020	Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, vénétoclax VENClyXTO 10 mg, VENClyXTO 50 mg, VENClyXTO 100 mg, comprimé pelliculé, 30.06.2021 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18983_VENClyXTO_PIC_EI_AvisDef_CT18983.pdf [data dostępu 16.12.2021]
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Myeloid Leukemia. Version 1.2022 - December 2, 2021. https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf [data dostępu 16.12.2021]
PBAC 2021	PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING OUTCOMES MARCH 2021 PBAC MEETING https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2021-03/march-2021-pbac-web-outcomes.pdf [data dostępu 16.12.2021]
PTOK 2020	Wierzbowska A. (2020) Wytyczne PTOK. Ostra białaczka szpikowa. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_1.10.Ostra_bialaczka_szpikowa_200520.pdf [data dostępu 16.12.2021]
Zorginstituut 2020	https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/11/10/pakketadvies-venetoclax-venclyxto-bij-acute-myeloide-leukemie-aml [data dostępu 16.12.2021]

Pozostałe publikacje

Castejon 2018	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.
ChPL Venclyxto	Charakterystyka Produktu Leczniczego Venclyxto (10.12)
Maurillo 2018	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.
Patel 2021	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.
Szczekliak 2021	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016