

Analiza Ekonomiczna

Onureg[®] (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o.
[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 09 marca 2022 r.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Problem decyzyjny	13
2.1 Populacja	14
2.2 Oceniana interwencja.....	14
2.3 Komparator.....	15
2.4 Efekty zdrowotne.....	16
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Onureg oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	19
3.1 Metodyka.....	19
3.1.1 Cel	19
3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	19
3.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	19
3.2.1 Źródła danych wtórnych.....	20
3.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	20
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA.....	23
4 Metodyka analizy ekonomicznej	25
4.1 Strategia analityczna.....	25
4.2 Technika analityczna.....	26
4.3 Perspektywa analizy.....	27
4.4 Horyzont czasowy	28
4.5 Długość cyklu modelu	28
4.6 Dyskontowanie	28
5 Struktura modelu ekonomicznego	28
6 Parametry kliniczne modelu.....	31
6.1 Charakterystyka populacji docelowej	32
6.2 Analiza przeżycia.....	33
6.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS).....	34

6.2.2	Krzywe czasu wolnego od nawrotu choroby (RFS)	36
6.3	Czas trwania leczenia podtrzymującego	38
6.4	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	40
6.5	Dalsze leczenie systemowe po nawrocie AML	41
6.6	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)	41
7	Użyteczności stanów zdrowia	42
7.1	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia	42
7.1.1	Cel	42
7.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	43
7.2	Użyteczności przyjęte w modelu	45
7.2.1	Obniżenie użyteczności związane z AEs	47
7.2.2	Obniżenie użyteczności związane z HSCT	48
8	Analiza kosztów	49
8.1	Koszty azacytydyny doustnej (Onureg)	49
8.2	Koszty administracji leczenia	52
8.3	Koszty leczenia towarzyszącego (BSC)	53
8.4	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	57
8.5	Koszty dalszego leczenia systemowego	61
8.6	Koszty przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)	64
8.7	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AEs)	66
8.8	Koszty opieki końca życia	68
9	Walidacja modelu	68
9.1	Walidacja wewnętrzna modelu	68
9.2	Walidacja konwergencji	69
9.3	Walidacja zewnętrzna	69
10	Zestawienie parametrów modelu	71
10.1	Analiza podstawowa	71
10.2	Analiza wrażliwości	74
10.2.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	74
10.2.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	77
11	Wyniki analizy ekonomicznej	78
11.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	79
11.2	Wyniki analizy podstawowej	81

11.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	81
11.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	81
11.3	Wyniki analizy progowej.....	82
11.4	Wyniki analiz wrażliwości	83
11.4.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	83
11.4.1.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	84
11.4.1.1	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	92
11.4.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	98
11.4.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	98
11.4.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	100
12	Ograniczenia analizy	102
13	Dyskusja.....	103
14	Wnioski końcowe.....	105
15	Załączniki.....	106
15.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	106
15.2	Parametry modeli przeżycia wykorzystane w modelu farmakoekonomicznym	106
15.3	Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych RFS i OS (krzywe niezależne) ..	109
15.4	Krzywe przeżycia całkowitego (OS)	110
15.5	Krzywe czasu wolnego od nawrotu choroby (RFS)	113
15.6	Oszacowanie kosztów leczenia towarzyszącego	116
15.7	Oszacowanie kosztów diagnostyki i monitorowania	116
15.8	Struktura dalszego leczenia systemowego po nawrocie AML (wyniki badania ankietowego)	117
	Spis Wykresów.....	118
	Piśmiennictwo	119

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AML	Ostra białaczka szpikowa (z ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCT	Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (z ang. <i>Autologous Stem Cell Transplant</i>)
AW	Analiza wrażliwości
bd.	Brak danych
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z ang. <i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	Całkowita remisja (z ang. <i>Complete Remission</i>)
CTH	Chemioterapia
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
G-CSF	Czynnik wzrostu kolonii granulocytów
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (z ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
HLA	Układ zgodności tkankowej (z ang. <i>human leukocyte antigens</i>)
HSCT	Przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (z ang. <i>Haematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LY	Rok życia (z ang. <i>Life Year</i>)
LYG	Uzyskane lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PBO	Placebo
PDD	Najczęściej stosowana dobową dawką leku (z ang. <i>Prescribed Daily Dose</i>)
PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, komparatory, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PS	Przegląd systematyczny
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RFS	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (z ang. <i>Relapse-Free Survival</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
tabl.	Tabletki
ToT	Czas trwania leczenia (z ang. <i>Time on treatment</i>)
WTP	Gotowość do zapłaty (z ang. <i>Willingness to pay</i>)

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu dorosłych chorych po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML, z ang. *acute myeloid leukaemia*), którzy są w całkowitej remisji (CR, z ang. *complete remission*) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRi, z ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, z ang. *haematopoietic stem cell transplantation*) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę, w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

Analiza została wykonana na zlecenie Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Onureg dostępnego w następujących prezentacjach:

- Onureg 300 mg, 7 tabletek powlekaných (GTIN 07640133688442),
- Onureg 200 mg, 7 tabletek powlekaných (GTIN 07640133688435)

w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową”. Zapis proponowanego programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Onureg 2022).

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu zdefiniowano następujące stany zdrowotne: okres wolny od nawrotu choroby, podzielony dodatkowo na okres w trakcie aktywnego leczenia podtrzymującego (RFS „*on treatment*”) oraz aktywnego leczenia podtrzymującego (RFS „*off treatment*”), okres po wystąpieniu nawrotu AML oraz zgon chorego.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD Onureg 2022), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową (P) analizy stanowią dorośli chorzy po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML, z ang. *acute myeloid leukaemia*), którzy są w całkowitej remisji (CR, z ang. *complete remission*) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRi, z ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, z ang. *haematopoietic stem cell transplantation*) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę. Rozważana populacja jest zgodna z proponowanym programem lekowym oraz populacją odnalezionego badania klinicznego QUAZAR®-AML-001.

Ocenianą interwencję (I) stanowi azacytydyna doustna (produkt leczniczy Onureg) wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym - BSC (obejmującym między innymi transfuzje krwinek czerwonych i płytek krwi, stosowanie

środka stymulującego erytropoezę, antybiotyku, terapii przeciwwirusowej i (lub) przeciwgrybiczej, G-CSF, terapii przeciwwymiotnej oraz wsparcie żywieniowe).

Jako komparator (C), czyli technologię opcjonalną dla wnioskowanej interwencji uwzględniono najlepsze leczenie wspomagające (BSC, z ang. *best supportive care*).

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności terapii onkologicznych: czas przeżycia całkowitego (OS), czas do wystąpienia nawrotu choroby (RFS) oraz jakość życia (użyteczności stanów zdrowia).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz zużycia azacytydyny doustnej, pochodziły z randomizowanego badania klinicznego III fazy *QUAZAR[®]-AML-001*. W badaniu dokonano bezpośredniego (*head-to-head*) porównania wnioskowanej interwencji i uwzględnionego w analizie komparatora (braku aktywnego leczenia podtrzymującego), co pozwala na wiarygodne zestawienie ze sobą tych strategii leczenia.

Modelowanie przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) oraz czasu wolnego od nawrotu choroby (RFS, z ang. *Relapse-Free Survival*) przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do indywidualnych danych z poziomu pacjenta (IPD, z ang. *Individual Patient Data*) z badania *QUAZAR[®]-AML-001*, testując najważniejsze modele wykorzystywane standardowo w analizach przeżycia: Weibulla, Gompertza, wykładniczy, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny oraz uogólniony gamma. W analizie podstawowej

wykorzystano model uogólniony gamma dla krzywych OS (krzywe zależne) oraz model log-logistyczny dla krzywych RFS (krzywe zależne).

W analizie podstawowej czas leczenia wyznaczono według krzywej Kaplana-Meiera wyznaczonej w oparciu o dane z *QUAZAR[®]-AML-001*.

W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 30 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na minimalne koszty pacjenta w stosunku do kosztów ponoszonych przez płatnika, w szczególności brak odpłatności pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz leki stosowane w ramach terapii opcjonalnych, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego porównania z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, comiesięczne raporty Departamentu Gospodarki Lekami o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych, a także odnalezione informacje przetargowe za rok 2022.

Cenę azacytydyny doustnej (lek Onureg) otrzymano od Wnioskodawcy. Do oszacowania rzeczywistego kosztu leczenia azacytydyną doustną wykorzystano względną intensywność dawkowania (RDI, z ang. *Relative Dose Intensity*), tj. stosunek rzeczywistej dawki do dawki planowanej, równą 89,6% zgodnie z badaniem *QUAZAR[®]-AML-001*.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Onureg obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*),

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- nabycia i administracji azacytydyny doustnej,
- diagnostyki i monitorowania chorego,
- najlepszego leczenia wspomagającego (w tym farmakoterapii i przetoczeń preparatów krwi),
- leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem porównywanych ramion leczenia,
- dalszego leczenia systemowego,
- przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych,
- paliatywnej opieki końca życia.

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontowania na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną (jednokierunkową AW i analizę scenariuszy) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Celem walidacji wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania azacytydyny doustnej we wnioskowanym wskazaniu, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA oceniających azacytydynę doustną w leczeniu podtrzymującym.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny

Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania leczenia aktywnego w postaci azacytydyny doustnej w leczeniu podtrzymującym chorych na AML oszacowano na [REDACTED]. Wynik ICER wyniósł natomiast [REDACTED].

Efekt zdrowotny netto terapii aktywnej azacytydyną doustną, przypadający na jednego chorego, wynosi 3,15 QALY i 4,11 LY. W przypadku stosowania wyłącznie BSC wyniósł on 2,23 QALY i 2,93 LY. Uzyskany efekt inkrementalny wynosi **0,92 QALY** oraz **1,17 LYG**.

Całkowity koszt leczenia ponoszony przez płatnika publicznego w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi [REDACTED] w ramieniu leczenia aktywnego azacytydyną doustną oraz [REDACTED] w ramieniu BSC. Inkrementalne wydatki płatnika oszacowano na [REDACTED].

Analiza bez uwzględnienia RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wariantcie bez RSS oszacowano na [REDACTED].

Należy zaznaczyć, że wariant bez RSS rozważany jest ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021). Przedstawia on jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzielalną częścią analizy i kształtuje cenę efektywną produktu leczniczego Onureg.

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wskazała na stabilność wyników modelu. W szczególności, w żadnym z wariantów deterministycznej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu RSS [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] (166 758 zł/QALY).

Przygotowany model ekonomiczny okazał się być czuły na sposób oszacowania średniego czasu trwania leczenia oraz wysokość stóp dyskontowych dla kosztów i efektów zdrowotnych.

Wyniki analizy probabilistycznej były zgodne z wynikami analizy podstawowej. Wartości średnie inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych wyznaczone na podstawie 5 000 iteracji modelu nie odbiegały znacząco od wartości wyznaczonych w wariancie podstawowym. Uzyskana probabilistyczna wartość wskaźnika ICUR wyniosła [redacted] – jest to wynik zbliżony do wyznaczonego w wariancie podstawowym analizy.

Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (167 tys. zł/QALY) prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji wynosi 0%.

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i

konsolidującej w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową stanowi bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną strategię w stosunku do leczenia z wykorzystaniem wyłącznie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC).

Wyznaczona w analizie wartość wskaźnika ICUR wyniosła [redacted] [redacted] [redacted] (równy 166 758 zł/QALY).

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują jednakże na korzyść zdrowotną wynikającą z refundacji azacytydyny doustnej jako terapii aktywnej w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej w leczeniu chorych na AML.

Objęcie refundacją leku Onureg umożliwi polskim chorym na AML nie kwalifikującym się do HSCT lub nie wyrażającym zgody na taką procedurę dostęp do skutecznego i wygodnego dla pacjentów leczenia podtrzymującego remisję, przy umiarkowanym wpływie na budżet płatnika publicznego. Produkt leczniczy Onureg jest lekiem doustnym i, jako jedyny zarejestrowany w tym wskazaniu lek, nie wymaga oznaczenia mutacji FLT3, wykazując korzyści kliniczne bez względu na jej obecność. Dodatkowo, administracja doustna poprawia komfort chorych, umożliwiając stosowanie w warunkach domowych i ograniczając miejscowe zdarzenia niepożądane często towarzyszące terapiom w postaci wlewu dożylnego.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu dorosłych chorych po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML, z ang. *acute myeloid leukaemia*), którzy są w całkowitej remisji (CR, z ang. *complete remission*) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRi, z ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, z ang. *haematopoietic stem cell transplantation*) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę, w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

Analiza została wykonana na zlecenie Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Onureg dostępnego w następujących prezentacjach:

- Onureg 300 mg, 7 tabletek powlekanych (GTIN 07640133688442),
- Onureg 200 mg, 7 tabletek powlekanych (GTIN 07640133688435).

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową”. Zapis proponowanego programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Onureg 2022*).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Onureg 2022*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach ekonomicznej i klinicznej (*AKL Onureg 2022*) kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie leku Onureg ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML, z ang. *acute myeloid leukaemia*), którzy są w całkowitej remisji (CR, z ang. *complete remission*) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRI, z ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, z ang. *haematopoietic stem cell transplantation*) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia azacytydyną doustną w ramach programu lekowego przedstawiono w projekcie opisu programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową” (zob. *APD Onureg 2022*). Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego są spójne z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu Onureg (azacytydyna doustna), określonymi w charakterystyce produktu leczniczego (*ChPL Onureg 2021*).

Populacja rozważana w analizie jest zasadniczo zgodna z populacją włączoną do badania *QUAZAR®-AML-001*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym (publikacja główna *Wei 2020*). Próba kliniczna *QUAZAR®-AML-001* była randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniem III fazy. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii azacytydyną doustną w porównaniu z placebo. Do badania włączano pacjentów w wieku 55 lat lub starszych, u których zdiagnozowano ostrą białaczkę szpikową (potwierdzone histopatologicznie rozpoznanie pierwotne lub rozpoznanie przy jednoczesnym stwierdzeniu zmian cytogenetycznych, wskazujących na pośrednie lub niekorzystne rokowanie). Z badania wykluczano pacjentów, którzy kwalifikowali się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych w trakcie przeprowadzanego skryningu. Szczegółowy opis populacji włączonej do próby *QUAZAR®-AML-001* zamieszczono w analizie klinicznej raportu (zob. *AKL Onureg 2022*), natomiast szerszy opis populacji docelowej niniejszego raportu znajduje się w analizie problemu decyzyjnego (zob. *APD Onureg 2022*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie azacytydyny doustnej (produkt leczniczy Onureg) wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym - BSC (obejmującym między innymi transfuzje krwinek czerwonych i płytek krwi, stosowanie środka stymulującego erytropoezę, antybiotyku, terapii przeciwwirusowej i (lub) przeciwgrzybiczej, G-CSF, terapii przeciwwymiotnej oraz wsparcie żywieniowe). Azacytydyna jest inhibitorem metylotransferaz DNA i modyfikatorem epigenetycznym.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Produkt Onureg zarejestrowany jest w następujących prezentacjach:

- Onureg 200 mg, tabletki powlekane (opakowanie jednostkowe zawierające 7 tabl.),
- Onureg 300 mg, tabletki powlekane (opakowanie jednostkowe zawierające 7 tabl.).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Onureg (*ChPL Onureg 2021*), azacytydyna w postaci doustnej może być stosowana w ramach leczenia podtrzymującego w dawce 300 mg raz na dobę w 14-dniowych cyklach leczenia, po których następuje 14-dniowa przerwa (28-dniowy cykl leczenia).

Leczenie produktem Onureg należy kontynuować do czasu zaobserwowania nie więcej niż 15% blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym bądź do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (*ChPL Onureg 2021*).

Zmniejszona dawka (200 mg) zalecana jest w przypadku wystąpienia poszczególnych hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Szczegółowy opis raportowanych zdarzeń niepożądanych zamieszczono w analizie klinicznej (*AKL Onureg 2022*).

W tabeli poniżej podsumowano zalecane schematy dawkowania zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Onureg (*ChPL Onureg 2021*).

Tabela 1. Schemat dawkowania produktu Onureg (azacytydyna doustna).

Stan zdrowotny pacjenta	Zalecane postępowanie	
	Dawka azacytydyny doustnej	Długość leczenia
remisja choroby	300 mg raz na dobę	28 dni: 14-dniowy cykl leczenia, 14-dniowa przerwa)
nawrót choroby ($\geq 5\%$ -15% blastów)	300 mg raz na dobę	28 dni: 21-dniowy cykl leczenia, 7-dniowa przerwa
zmniejszenie dawki z powodu AEs	200 mg raz na dobę	28 dni: 14-dniowy cykl leczenia, 14-dniowa przerwa)

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Onureg 2022*).

2.3 Komparator

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (AOTMiT 2016).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej w większości wskazują, że stosowanie terapii podtrzymującej u chorych na ostrą białaczkę szpikową, u których nie jest możliwe przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych stanowi nową część postępowania terapeutycznego. Szczegółowy opis doboru komparatorów zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego (APD Onureg 2022).

Na etapie analizy problemu decyzyjnego, za główny komparator dla azacytydyny doustnej uznano **najlepsze leczenie wspomagające** (BSC, z ang. *best supportive care*), rozumiane m.in. jako procedury stosowane w ramach leczenia wspomagającego: przetoczenie produktów krwiopochodnych, podawanie leków stymulujących erytropoezę, podawanie czynników stymulujących formowanie się kolonii granulocytów (G-CSF), suplementację składnikami odżywczymi, podanie antybiotyków, leków przeciwwirusowych, przeciwgrzybiczych, przeciwwymiotnych oraz leków przeciwbiegunkowych (APD Onureg 2022).

Należy pamiętać, że terapia wspomagająca (BSC) stosowana jest u wszystkich pacjentów w leczeniu AML, niezależnie od stosowania aktywnej terapii czy jej braku.

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY; z ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS, z ang. *relapse free survival*),
- Czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, ang. *overall survival*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej zarówno dla wnioskowanej interwencji i komparatora pochodziły z porównania *head-to-head* przeprowadzonego w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy dla azacytydyny doustnej (QUAZAR[®]-AML-001).

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczano – dla każdej z ocenianych interwencji – efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (AOTMiT 2016).

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Onureg oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Onureg (azacytydyna doustna) nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych (MZ 21/02/2022).

W tabeli poniżej przedstawiono wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Onureg w terapii AML, zgodne z informacjami dostarczonymi przez Wnioskodawcę.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Onureg.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Substancja czynna	azacytydyna doustna	azacytydyna doustna
Dawka	300 mg	200 mg
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane	tabletki powlekane
Zawartość opakowania jednostkowego	7 tabletek	7 tabletek
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach nowego programu lekowego	
Cena zbytu netto ¹⁾	████████	████████
Urzędowa cena zbytu ²⁾	████████	████████
Cena hurtowa ³⁾	████████	████████
Grupa limitowa ⁴⁾	Nowa odrębna grupa limitowa	
Uzasadnienie grupy limitowej	<p>Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011) należy stwierdzić, że produkt leczniczy Onureg nie kwalifikuje się do żadnej z istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych (MZ 21/02/2022), gdyż nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa ust. 2 (tj. zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt. 1 Ustawy, do wspólnej grupy limitowej kwalifikują się leki posiadające tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskaźników lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności). Ponadto po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny; 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków (Ustawa 2011).</p>	

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Do wyników przeglądu odniesiono się w Dyskusji.

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy na ostrą białaczkę szpikową, leczeni w pierwszej linii choroby nowo zdiagnozowanej, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii wysokodawkowej oraz przeszczepienia komórek macierzystych lub nie wyrazili zgody na takie postępowanie,
- Interwencja: substancja czynna azacytydyna doustna,
- Komparator: dowolny,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, hiszpańskim i włoskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

3.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

3.2.1 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono dnia 19 stycznia 2022 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Pubmed* i *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Onureg – *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	“oral azacitidine”	39
2	onureg OR “cc-486”	8 107
3	#1 OR #2	8 107
4	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 399 746
5	“acute myeloid leukemia”	58 857
6	#3 AND #4 AND #5	29

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Onureg – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	‘oral azacitidine’	189
2	onureg OR ‘cc-486’	78
3	#1 OR #2	206
4	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	76 887
5	‘acute myeloid leukemia’	4 965
6	#3 AND #4 AND #5	8

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 37 publikacji, które zostały podane dalszej analizie.

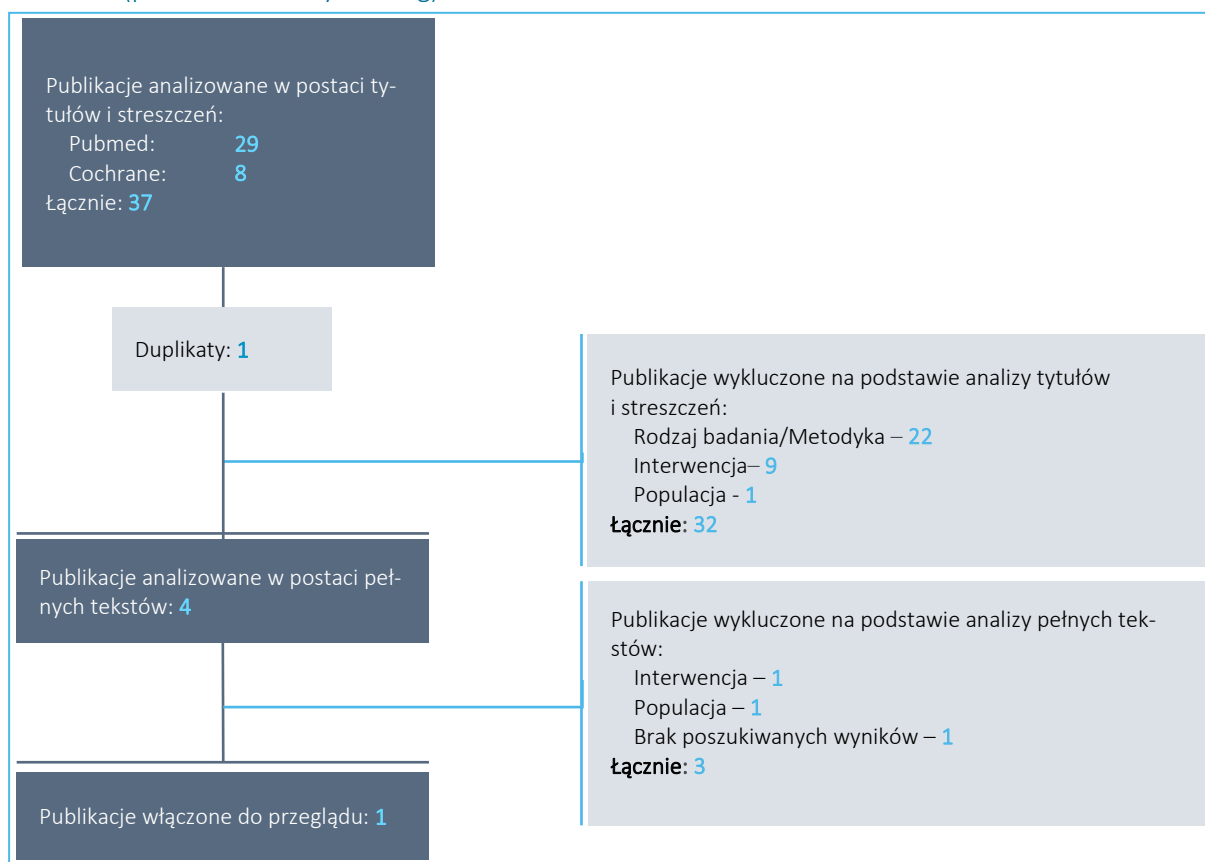
3.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 37 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla azacytydyny doustnej (produkt leczniczy Onureg).



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono **jedną** analizę ekonomiczną w formie listu do edytora, spełniającą zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu: *Bewersdorf 2021*. W tabeli poniżej zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki odnalezione w tej analizie.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 5. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Bewersdorf 2021</i>	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy na AML po uzyskaniu CR lub CRI, którzy nie kwalifikują się do HSCT lub nie wyrazili zgody na taką procedurę ▪ Sposób modelowania: PSM¹; ▪ Typ analizy: CEA; ▪ Perspektywa: Stany Zjednoczone, perspektywa systemu publicznej opieki zdrowotnej, koszty w \$ ▪ Horyzont: dożywotni ▪ Dyskontowanie: 3%/rok ▪ Użyteczności: dane zaczerpnięte z literatury: <i>Matza 2019</i>², <i>Leunis 2014</i>³, <i>Forsythe 2018</i>⁴ ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>QUAZAR[®]-AML-001</i>, analiza <i>post-hoc</i> tego badania⁵ ▪ Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY 	AZA+BSC vs BSC ⁶	<p>Analiza podstawowa</p> <p>ICER: 520 743 \$/QALY (ΔQALY: 0,57; ΔKoszty: 300 425 \$)</p>

- 1 autorzy przyjęli model PSM, przygotowany w oparciu o dane z badania *QUAZAR[®]-AML-001: Wei 2020* oraz analizy ekonomicznej *Patel 2021* (Patel KK, Zeidan AM, Shallis RM, Prebet T, Podoltsev N, Huntington SF. Cost-effectiveness of azacitidine and venetoclax in unfit patients with previously untreated acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2021; 5(4):994-1002), w której oceniano efektywność kosztową wene-toklaksu w skojarzeniu z azacytydyną podskórną w porównaniu z azacytydyną podskórną;
- 2 Matza LS, Deger KA, Howell TA, et al. Health state utilities associated with treatment options for acute myeloid leukemia (AML). *J Med Econ.* 2019;22(6):567-576;
- 3 Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA, Lowenberg B. € Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. *Eur J Haematol.* 2014;93(3): 198-206;
- 4 Forsythe A, Brandt PS, Dolph M, Patel S, Rabe APJ, Tremblay G. Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2018;10:83-92;
- 5 Oliva EN, Kambhampati S, Oriol A, et al. CC-486 reduces hospitalization and associated estimated costs in patients with acute myeloid leukemia (AML) in first remission after intensive chemotherapy: results from the *QUAZAR AML-001* maintenance trial. *Blood.* 2020;136(Supplement 1):14-15;
- 6 autorzy jako komparator przyjęli brak aktywnej terapii (obserwację stanu pacjenta).

W publikacji *Bewersdorf 2021* przedstawiono analizę efektywności kosztów. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy publicznej opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych. Populacja docelowa analizy była zgodna z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego *QUAZAR[®]-AML-001*. Autorzy oceny przedstawili porównanie efektywności kosztów azacytydyny doustnej z brakiem aktywnej terapii (obserwacją stanu pacjenta). Model przedstawiony w analizie miał strukturę modelu przeżycia podzielonego, opracowanego w oparciu o dane z badania klinicznego *QUAZAR[®]-AML-001 (Wei 2020)* oraz analizę ekonomiczną *Patel 2021*, w której oceniano efektywność kosztową wene-toklaksu w skojarzeniu z azacytydyną podskórną w porównaniu z azacytydyną podskórną. Oszacowany przez autorów analizy inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności był równy 520 743 \$/QALY.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19 stycznia 2022 roku. W celu odnalezienia badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Onureg w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową, kwalifikujących się do leczenia chemioterapią wysokodawkową oraz ASCT, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Onureg 2022*):

- Scottish Medicines Consortium (SMC);
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);
- Haute Autorité de Santé (HAS);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

W ramach przeglądu zasobów internetowych powyższych agencji odnaleziono jeden dokument zawierający opis oceny farmakoekonomicznej leku Onureg w rozważanym wskazaniu: ocena Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (*CADTH 2022*) – najważniejsze informacje zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>CADTH 2022</i>	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy na AML po uzyskaniu CR lub CRI po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, którzy nie kwalifikują się do HSCT lub nie wyrazili zgody na taką procedurę ▪ Sposób modelowania: PSM ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: Kanada, koszty w \$ ▪ Horyzont czasowy: dożywotni (20 lat) ▪ Dyskontowanie: 2,5%/rok ▪ Użyteczności: publikacja przedstawiająca ocenę użyteczności stanów zdrowotnych chorych na AML w Wielkiej Brytanii¹ ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>QUAZAR[®]-AML-001</i> (data odcięcia danych: 15 lipiec 2019 r.) ▪ Próg opłacalności: 	AZA+BSC vs BSC	<p>W ocenie wnioskodawcy:</p> <p><u>Analiza podstawowa:</u> ICUR: 348 988 \$/QALY (ΔQALY: 0,91 ΔKoszty: 316 994 \$)</p> <p>W ocenie CADTH:</p> <p><u>Analiza podstawowa:</u> ICUR: 355 456 \$/QALY (ΔQALY: 0,91 ΔKoszty: 322 869 \$)</p>
<i>HAS 2021</i>	Francja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy na AML po uzyskaniu CR lub CRI po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, którzy nie kwalifikują się do HSCT lub nie wyrazili zgody na taką procedurę ▪ Sposób modelowania: PSM ▪ Typ analizy: CEA, CUA ▪ Perspektywa: Francja, koszty w € ▪ Horyzont czasowy: 10-letni ▪ Dyskontowanie: 1,5%/rok ▪ Użyteczności: badanie <i>QUAZAR[®]-AML-001, Leunis 2014²</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>QUAZAR[®]-AML-001</i> (data odcięcia danych: 15 lipiec 2019 r.) ▪ Próg opłacalności: 850 000 €/QALY 	AZA+BSC vs BSC	<p>W ocenie wnioskodawcy:</p> <p><u>Analiza podstawowa:</u> ICUR: 545 599 €/QALY ICER: 437 073 €/QALY (ΔQALY: 0,48 ΔLY: 0,61 ΔKoszty: 264 543 €)</p>

1 Joshi N, Hensen M, Patel S, Xu W, Lasch K, Stolk E. Health state utilities for acute myeloid leukaemia: a time trade-off study. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(1):85-92;

2 Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA, Löwenberg B. Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. *Eur J Haematol*. 2014;93(3):198-206. doi:10.1111/ejh.12324.

W raporcie *CADTH 2022* odnaleziono wyniki dotyczące oceny podstawowego ICUR dla azacytydyny dostawnej w porównaniu z brakiem aktywnej terapii, oszacowanego przez wnioskodawcę w populacji chorych na ostrą białaczkę szpikową, którzy są w całkowitej remisji (CR) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRI) i nie kwalifikują się do HSCT lub nie wyrazili zgody na taką procedurę, który wynosił **348 988 \$/QALY**. Według autorów raportu *CADTH 2022*, analiza przedstawiona przez

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

wnioskodawcę zawiera kilka ograniczeń, powodujących zaniżenie wartości ICER, m.in. wykluczenie dawki zwiększonej z oszacowania kosztu doustnej azacytydyny. Według niezależnej komisji CADTH, wartość wskaźnika ICER dla AZA+BSC vs BSC powinna wynosić **355 456 \$/QALY**. Dodatkowy efekt zdrowotny terapii produktem Onureg w obu wariantach analizy – wnioskodawcy i CADTH – wyniósł 0,91 QALY.

W raporcie *HAS 2021* udostępniono wyniki analizy użyteczności kosztów oraz efektywności kosztów dla azacytydyny doustnej w porównaniu z brakiem aktywnej terapii, w oszacowaniu wnioskodawcy, w populacji chorych na ostrą białaczkę szpikową, którzy są w całkowitej remisji (CR) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRI) i nie kwalifikują się do HSCT lub nie wyrazili zgody na taką procedurę. Przedstawiony ICUR wynosił **545 599 €/QALY**, natomiast **ICER 437 073 €/QALY**. Teoretyczny próg gotowości do zapłaty, przy którym prawdopodobieństwo opłacalności wyniesie 80%, oszacowano na 850 000 €/QALY.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Onureg 2022*),
- analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania azacytydyny doustnej w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą (*AKL Onureg 2022*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadoptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia przez autorów analizy. Model sporządzony jest w arkuszu Microsoft Excel 2019 z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów oraz innych wartości (np. stopy dyskontowania), a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analiz HTA w Polsce. Ponadto, założenia modelu dotyczące skuteczności klinicznej i użyteczności stanów zdrowia zweryfikowano w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

przeprowadzonych *de novo* przez autorów niniejszego raportu: przeglądu dotyczącego oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa azacytydyny doustnej (*AKL Onureg 2022*) oraz przeglądu użyteczności stanów zdrowia (zob. Rozdział 7.1, str. 42). Przeprowadzono również inne konieczne czynności adaptacyjne w celu spełnienia wymagań minimalnych – między innymi rozszerzono model o dodatkową funkcjonalność, obejmującą kalkulację cen progowych oraz szczegółową prezentację wyników analizy wrażliwości.

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (jednokierunkową AW oraz analizę scenariuszy). Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych rozdziałach raportu.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analiz HTA:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie **analizy kosztów-użyteczności**. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej interwencji (azacytydyna doustna) oraz technologii opcjonalnych (BSC), z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, z ang. *quality-adjusted life year*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim (dożywotnym) horyzoncie czasowym.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznym dla choroby jednostce efektu (QALY). Dodatkowo wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione jako koszty inkrementalne na uzyskane lata życia (LYG, z ang. *life-year gained*).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego Onureg, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **166 758 zł**.

W ramach badania klinicznego *QUAZAR®-AML-001* przeprowadzono porównanie efektywności klinicznej azacytydyny doustnej oraz najlepszej terapii wspomagającej (BSC), stanowiącą standardowe i refundowane w Polsce postępowanie w rozważanej populacji docelowej. W ramach niniejszego raportu również poddawano ocenie azacytydynę doustną, wykazując jej wyższość w porównaniu do BSC. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie odstąpiono od przeprowadzenia kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 08/01/2021*).

4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z **perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych** (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji nieznaczących kosztów ponoszonych przez pacjentów w trakcie terapii ostrej białaczki szpikowej w porównaniu z kosztami płatnika publicznego, a w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za ocenianą interwencję, w ramach

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

analizy ekonomicznej perspektywę wspólną uznano za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego i odstąpiono od przeprowadzania oddzielnych obliczeń ze względu na perspektywę.

4.4 Horyzont czasowy

W ramach analizy kosztów-użyteczności przyjęto **dożywotni horyzont czasowy**. Ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni 30 lat od rozpoczęcia leczenia. W badaniu *QUAZAR[®]-AML-001*, będącym głównym źródłem danych niniejszej analizy, średnia wieku pacjenta rozpoczynającego leczenie wyniosła 67,9 lat, co oznacza, że pod koniec rozważanego horyzontu czasowego kohorta pacjentów w modelu jest w wieku średnio 98 lat.

4.5 Długość cyklu modelu

W analizie kosztów-użyteczności 30-letni horyzont czasowy podzielono na cykle o długości **28 dni**. Długość cyklu modelu pokrywa się z długością pojedynczego cyklu leczenia azacytydyną doustną.

Do obliczenia wartości QALY i LY oraz cyklicznych kosztów zastosowano standardową **korektę połowy cyklu** uwzględniającą fakt, że koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku cyklu.

4.6 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (*AOTMiT 2016*), tj. **5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych**.

Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant analizy bez dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

5 Struktura modelu ekonomicznego

Model farmakoekonomiczny (zwanym dalej modelem) został skonstruowany w skoroszybie kalkulacyjnym *Microsoft Excel 2019*, z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application (VBA)*. Wersja elektroniczna modelu globalnego została zaadaptowana przez autorów analizy do warunków specyficznych dla polskiego systemu ochrony zdrowia. Model elektroniczny pozwalający na pełne odтворzenie obliczeń przedstawionych w niniejszym dokumencie został dołączony do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Model wykorzystany do oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych w horyzoncie dożywotnim posiada strukturę modelu przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival model*). Stosowanie tego modelu jest powszechne w ocenie terapii onkologicznych, gdyż efektywność leczenia często jest mierzona pod kątem jego zdolności opóźnienia postępowania choroby, nie tylko wydłużenia życia pacjenta. Wybrano PSM, gdyż jest to model preferowany w chorobach, w których można zdefiniować główne stany zdrowotne. W modelu wykorzystano dojrzałe dane z krzywych przeżycia z próby klinicznej *QUAZAR®-AML-001*.

W ramach modelu PSM uwzględniono trzy główne stany zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci w trakcie przebiegu choroby:

- stan wolny od nawrotu choroby (RFS), z podstanami: w trakcie aktywnego leczenia podtrzymującego („*on treatment*”) oraz po zakończeniu aktywnego leczenia podtrzymującego („*off treatment*”),
- stan po potwierdzeniu nawrotu choroby,
- zgon pacjenta.

W każdym cyklu modelu odsetek pacjentów w stanie nawrotu choroby obliczano jako różnicę pomiędzy OS i RFS na podstawie ekstrapolacji wybranej krzywej. Stan nawrotu choroby rozumiano jako wzrost poziomu blastów od 5% do 15% (nawrót choroby) lub powyżej 15% (progresja choroby). Zdarzenia niepożądane (AE) modelowano jako zdarzenia, nie jako stany zdrowia, w związku z czym koszty związane z wystąpieniem AE zostały zastosowane do odsetka pacjentów, u których szacowano wystąpienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Ponieważ w ramieniu komparatora nie podawano aktywnego leczenia podtrzymującego remisję, wszystkich pacjentów w tym ramieniu przypisano do stanu RFS „*off treatment*” (bez aktywnego leczenia). Chorych otrzymujących w ramach aktywnej terapii azacytydynę doustną przypisano natomiast do stanu RFS „*on treatment*” (w trakcie aktywnego leczenia).

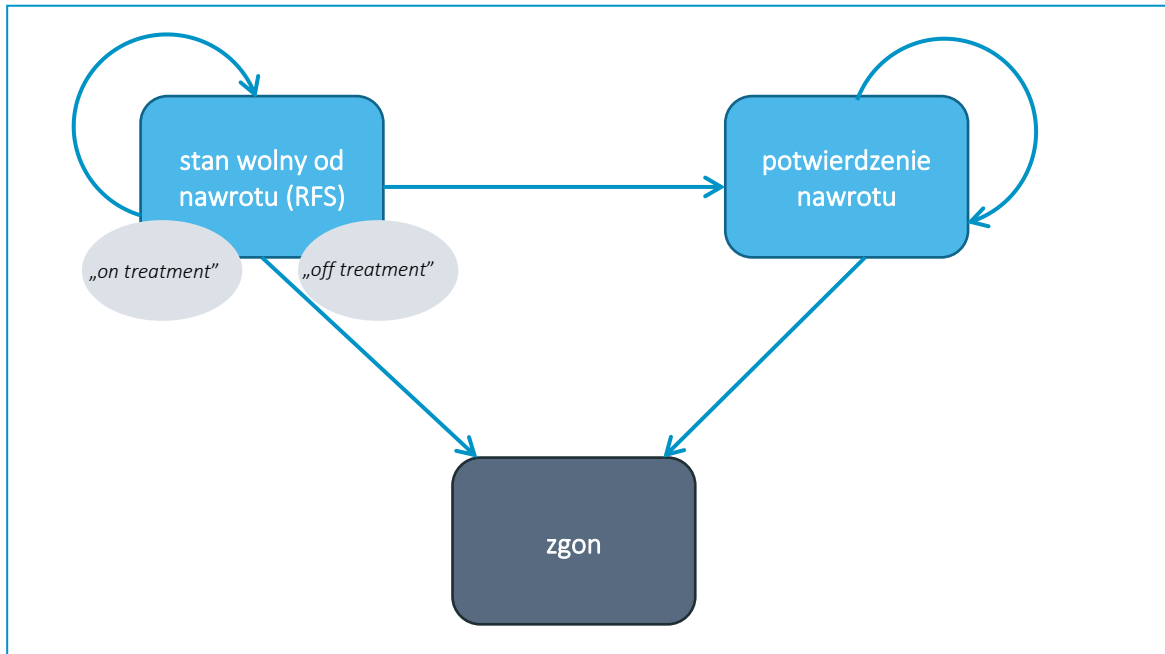
W momencie rozpoczęcia pierwszego cyklu modelu wszyscy pacjenci znajdowali się w stanie wolnym od nawrotu, przy czym chorzy otrzymujący azacytydynę doustną rozpoczynali w stanie RFS „*on treatment*”, natomiast pacjenci z ramienia BSC bez aktywnej terapii – w stanie RFS „*off treatment*”; pacjenci z ramienia AZA+BSC przechodzili do stanu RFS „*off treatment*” w przypadku zakończenia terapii przed stwierdzeniem nawrotu choroby, np. w przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności). Na koniec każdego cyklu pacjenci mogli przejść do innego stanu zdrowotnego (tj. nawrót choroby lub zgon) lub

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

pozostać w stanie RFS. Możliwe przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi można prześledzić na graficznej strukturze modelu zamieszczonej poniżej.

Wykres 2. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego, zastosowanego w analizie.



Definicje stanów zdrowotnych modelu podsumowano dodatkowo w poniższej tabeli. Do każdego ze stanów przypisano odpowiednie koszty i użyteczności (szczegóły zob. Rozdział 6.5 str. 41 oraz Rozdział 8 str. 49).

Tabela 7. Definicje stanów zdrowotnych przyjętych w modelu.

Stan zdrowotny	Definicja stanu
Stan wolny od nawrotu choroby („on treatment” lub „off treatment”)	Czas od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego do potwierdzonego nawrotu ($\geq 5\%$ blastów) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (wszyscy pacjenci wchodzą do modelu w stanie RFS w momencie rozpoczęcia leczenia podtrzymującego AZA+BSC lub BSC)
Nawrót choroby	Czas od wystąpienia nawrotu do zgonu, tj. różnica pomiędzy wynikami z krzywych OS i RFS w danym punkcie czasowym
Zgon	Zgon z jakiegokolwiek przyczyny (stan terminalny); dane pozyskiwane z krzywych OS (pacjenci mogą przechodzić do tego stanu zarówno ze stanu RFS jak i ze stanu nawrotu choroby)

Pacjenci pozostawali w stanie wolnym od nawrotu choroby do czasu wystąpienia nawrotu (rozumianego przez zaobserwowanie $\geq 5\text{-}15\%$ blastów) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Prawdopodobieństwo pozostania pacjenta w stanie RFS szacowano w oparciu o dane z krzywych RFS dla obu ramion leczenia, które ekstrapolowano z wyników badania QUAZAR[®]-AML-

Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

001, przedstawionych w postaci krzywych Kaplana-Meiera (dane z data odcięcia wrzesień 2020 r. udostępnione przez Wnioskodawcę).

W analizie podstawowej do modelowania czasu przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) wybrano rozkład **log-logistyczny z użyciem krzywych zależnych** (szczegóły zob. Rozdział 6.2.2. str. 36). Wyboru rozkładu parametrycznego dokonano w oparciu o kryteria statystyczne jakości dopasowania modelu (kryterium informacyjne Akaike [AIC] oraz bayesowskie kryterium informacyjne [BIC]), wizualną ocenę wykresów krzywych dopasowanych i danych pierwotnych (estymatora Kaplana-Meiera), oraz zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji krzywych.

Odsetek pacjentów przechodzących ze stanu wolnego od nawrotu do stanu nawrotu choroby w każdym cyklu obliczano jako różnicę odsetka żyjących pacjentów w każdym z ramion leczenia (dane z ekstrapolowanej krzywej OS) i odsetka pacjentów pozostających w stanie RFS (dane z ekstrapolowanej krzywej RFS).

Prawdopodobieństwo przeżycia szacowano z krzywych OS w obu ramionach leczenia (AZA+BSC oraz BSC), ekstrapolowanych z wyników przedstawionych w postaci wykresów Kaplana-Meyera z próby klinicznej *QUAZAR[®]-AML-001* (data odcięcia danych: wrzesień 2020 r.).

W analizie podstawowej do modelowania czasu przeżycia całkowitego (OS) wybrano rozkład **uogólniony gamma z użyciem krzywych zależnych** (szczegóły zob. Rozdział 6.2.1 str. 34). Wyboru rozkładu parametrycznego dokonano w oparciu o kryteria statystyczne jakości dopasowania modelu (kryterium informacyjne Akaike [AIC] oraz bayesowskie kryterium informacyjne [BIC]), wizualną ocenę wykresów krzywych dopasowanych i danych pierwotnych (estymatora Kaplana-Meiera), oraz zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji krzywych.

Szczegółowe omówienie modelowania przeżycia przedstawiono w rozdziale 6.2.

6 Parametry kliniczne modelu

W modelu przeprowadzono porównanie azacytydyny doustnej oraz braku aktywnej terapii w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), w oparciu o dane dotyczące efektywności klinicznej z badania rejestracyjnego RCT 3 fazy *QUAZAR[®]-AML-001* (publikacja główna *Wei 2020*). Efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY), a także niektóre kategorie kosztów (np.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

koszty leczenia) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS),
- czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS),
- czas trwania leczenia (ToT, z ang. *Time on Treatment*),
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dzięki bezpośredniemu porównaniu w ramach badania *QUAZAR[®]-AML-001* obu uwzględnionych w analizie strategii leczenia, efektywność kliniczną wyznaczono bez konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego, co ma pozytywny wpływ na wiarygodność wyników analizy.

Szczegółowe omówienie metodyki i wyników badania *QUAZAR[®]-AML-001* oraz pełny opis analizy efektywności oraz bezpieczeństwa obu ramion leczenia wraz z oceną wiarygodności badania, przedstawiono w analizie klinicznej niniejszego raportu (zob. *AKL Onureg 2022*). W kolejnych podrozdziałach ograniczono się do omówienia wyników klinicznych będących jednocześnie danymi wejściowymi modelu ekonomicznego.

6.1 Charakterystyka populacji docelowej

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi, i nie kwalifikują się do HSCT lub nie wyrazili zgody na taką procedurę. Szczegółowy opis populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 2.1 (str. 14).

Charakterystykę kliniczno-demograficzną modelowanej kohorty pacjentów badania *QUAZAR[®]-AML-001* wykorzystaną w modelu farmakoekonomicznym, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 8. Charakterystyki pacjentów włączonych do próby *QUAZAR[®]-AML-001*¹.

Charakterystyka	Wartość
Charakterystyki ogólne	
Średni wiek rozpoczęcia leczenia (SD)	██████████
Odsetek mężczyzn	████
Średnia masa ciała (SD)	██████████
Średnia powierzchnia ciała (BSA) ²	██████

¹ Źródło: Raport dla badania *QUAZAR[®]-AML-001* dostarczony przez Wnioskodawcę.

² obliczone na podstawie średniej masy ciała oraz średniej wysokości ciała chorych włączonych do badania *QUAZAR[®]-AML-001*.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

6.2 Analiza przeżycia

Zgodnie z przyjętą strukturą modelu (zob. Rozdział 5, str. 28), w celu wyznaczenia proporcji chorych przebywających w poszczególnych stanach w kolejnych cyklach konieczne było przeprowadzenie modelowania przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) dla porównywanych strategii leczenia podtrzymującego ostrej białaczki szpikowej.

W celu możliwie najbardziej precyzyjnego odzwierciedlenia wyników badania klinicznego, krzywe RFS i OS w pierwszych latach horyzontu analizy wyznaczono za pomocą krzywych Kaplana-Meiera, w oparciu o dane z poziomu pacjenta z badania *QUAZAR®-AML-001* (z datą odcięcia danych: oceny pierwotnej dla skuteczności i bezpieczeństwa azacytydyny doustnej w lipcu 2019 r., oraz analizy dodatkowej dla RFS i OS we wrześniu 2020 r.).

Na potrzeby ekstrapolacji krzywych poza horyzont badania, do danych przeżycia indywidualnych pacjentów dopasowano modele parametryczne stosowane standardowo w analizie przeżycia, tj. modele wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, gamma oraz uogólniony gamma. Dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia polegało na wyznaczeniu odpowiednich wartości parametrów rozkładów, dla których to wartości przebieg krzywej parametrycznej jest możliwie najbardziej zbliżony do przebiegu obserwowanego rozkładu przeżycia (estymatora Kaplana-Meiera).

Aby ocenić, czy proporcje hazardu między obserwacjami są stałe w czasie, testowano założenia o proporcjonalności hazardu metodą Coxa. W przypadku dopasowania modeli zależnych, krzywe przebiegające równoległe do siebie wskazują, że założenie o proporcjonalności hazardu zostało spełnione. Dla wykresów log skumulowanych hazardów, linia prosta wskazuje na stały współczynnik hazardu dla ocenianej terapii, sugerując dobre dopasowanie danych do funkcji przeżycia.

Dopasowanie z użyciem każdego z wymienionych powyżej rozkładów czasu przeżycia przeprowadzono w dwóch wariantach:

- niezależnie dla porównywanych ramion leczenia (krzywe niezależne),
- jednocześnie dla porównywanych ramion leczenia, przyjmując interwencję jako zmienną towarzyszącą modelu regresji (krzywe zależne).

Jak wspomniano przy opisie struktury modelu, wyboru najlepiej dopasowanego rozkładu dokonano w oparciu o kryteria statystyczne jakości dopasowania modelu (kryterium informacyjne Akaike [AIC] oraz

bayesowskie kryterium informacyjne [BIC]). Najniższe z otrzymanych wartości kryteriów AIC/BIC wskazywały na najlepsze dopasowanie modelu do krzywej Kaplana-Meiera.

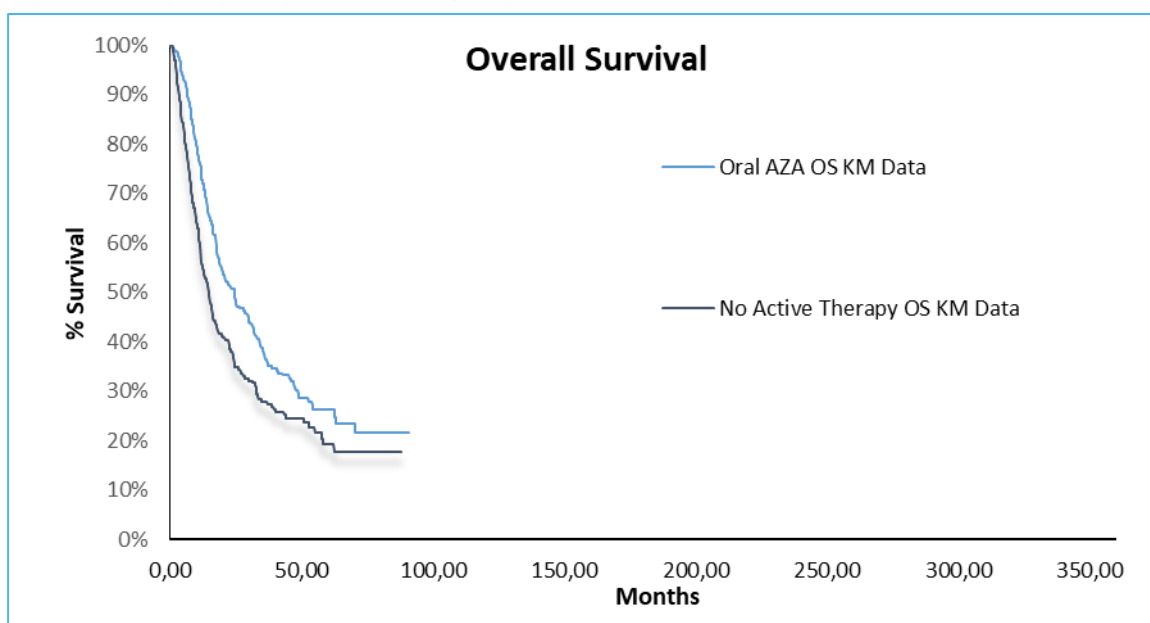
W wyborze najlepiej dopasowanego modelu istotna była także wizualna ocena wykresów krzywych dopasowanych i danych pierwotnych (estymatora Kaplana-Meiera) oraz zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji krzywych.

Zaznaczyć należy, że nawet jeżeli wartości kryteriów AIC/BIC oraz ocena wizualna wskazują, że dany typ modelowania najlepiej pasuje do oryginalnych danych z wykresu Kaplana-Meiera, jeśli ekstrapolowana krzywa nie wykazuje zasadności klinicznej i biologicznej (np. ekstrapolacja krzywej rozciąga się w czasie do nieskończoności), model taki nie powinien zostać wybrany do analizy podstawowej.

6.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)

W celu możliwie najprecyzyjniejszego odzwierciedlenia wyników badania klinicznego, krzywe przeżycia całkowitego w pierwszych latach horyzontu analizy wyznaczono w oparciu o dane z poziomu pacjenta z badania *QUAZAR[®]-AML-001*. Estymatory Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego w porównywanych ramionach badania przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 3. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w badaniu *QUAZAR[®]-AML-001*.



W tabeli poniżej (Tabela 9) przedstawiono kryteria statystyczne dopasowania testowanych modeli ekstrapolacji krzywych OS poza horyzont czasowy badania *QUAZAR[®]-AML-001* (AIC/BIC), w przyjętym

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

wariancie krzywych zależnych. Modele zależne wybrano w analizie podstawowej z następujących przesłanek:

- Zgodnie z publikowanymi wytycznymi dotyczącymi modelowania przeżycia w badaniach klinicznych (*Latimer 2011, Tremblay 2016*), w sytuacji gdy wykresy log-skumulowanego hazardu nie są równoległe lecz przebiegają relatywnie liniowo, modele z rodziny AFT (przyspieszonego czasu do wystąpienia zdarzenia, np. log-logistyczny, log-normalny, uogólniony gamma i gamma) są preferowane nad modelami spełniającymi warunek proporcjonalności hazardów (np. Weibulla, wykładniczy, Gompertza)
- Wykresy diagnostyczne dla modeli AFT wskazują na względnie liniowy przebieg, co uzasadnia przyjęcie modelu zależnego jako podstawowego.

W przypadku modeli zależnych, model parametryczny jest dopasowywany do indywidualnych danych pacjenta, przyjmując jako zmienną ocenianą terapię. Pozostałe wyniki dla modeli niezależnych dodano w załączniku (zob. Załącznik 0, str. 106).

Tabela 9. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych OS (krzywe zależne).

Model parametryczny	AIC	BIC
uogólniony gamma	3049	3066
wykładniczy	3117	3126
Weibulla	3119	3131
Gompertza	3096	3109
log-normalny	3057	3069
log-logistyczny	3065	3077
gamma	3119	3131

Na potrzeby analizy podstawowej zdecydowano się wykorzystać **model uogólniony gamma**, względem którego uzyskano najlepsze dopasowanie do krzywej OS Kaplana-Meiera. Wybór ten poparto oceną przedstawionych w powyższej tabeli wartości kryteriów statystycznych AIC/BIC oraz wizualną inspekcją otrzymanych krzywych. W przypadku pozostałych modeli różnice wartości statystycznych kryteriów dopasowania (ΔAIC , ΔBIC) wynosiły więcej niż 2, wskazując na słabsze dopasowanie pozostałych modeli (*Burnham 2004*). Najmniejsza różnica względem wybranego modelu parametrycznego oszacowano dla modelu log-normalnego ($\Delta AIC = 8$, $\Delta BIC = 3$), co potwierdza zasadność wyboru modelu uogólnionego gamma w analizie podstawowej. Dodatkowo mediana oszacowanego przeżycia w modelu uogólnionym gamma, wykorzystującym krzywe zależne, była zbliżona do mediany przeżycia całkowitego w próbie

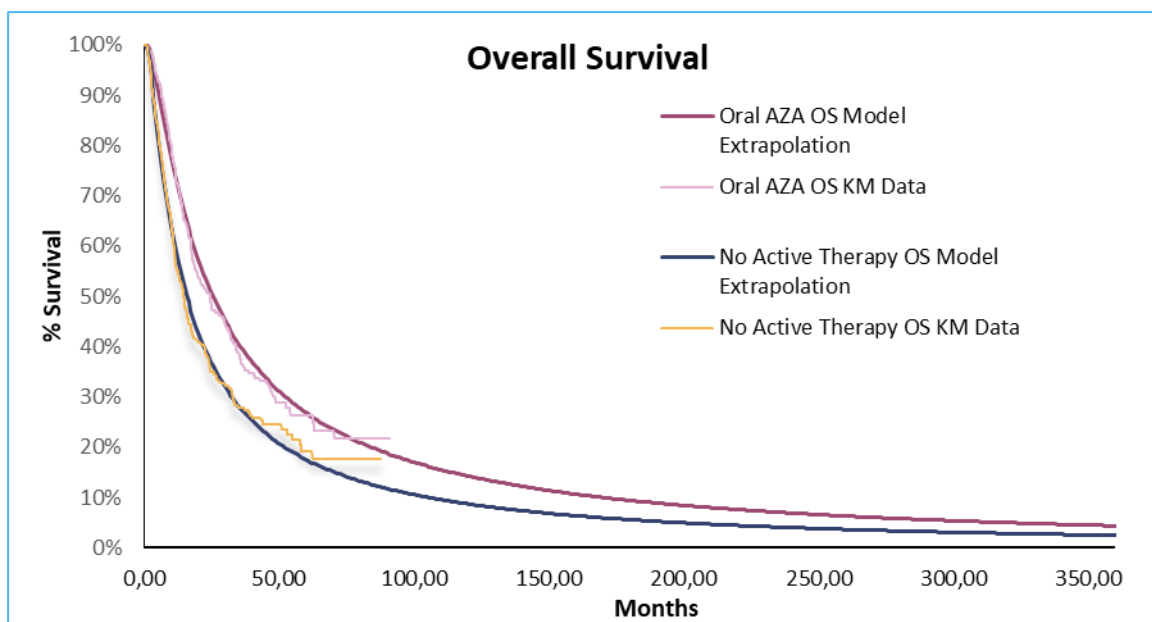
Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

klinicznej *QUAZAR®-AML-001* – odpowiednio: 2,07 lat vs 2,06 lat w ramieniu azacytydyny doustnej oraz 1,30 roku vs 1,23 roku w ramieniu BSC.

Krzywą uzyskaną przy użyciu modelu uogólnionego gamma z wykorzystaniem krzywych zależnych przedstawiono na wykresie poniżej (wykresy pozostałych krzywych zamieszczono w załączniku 15.4, str. 110).

Wykres 4. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w oparciu o model uogólniony gamma (krzywe zależne).



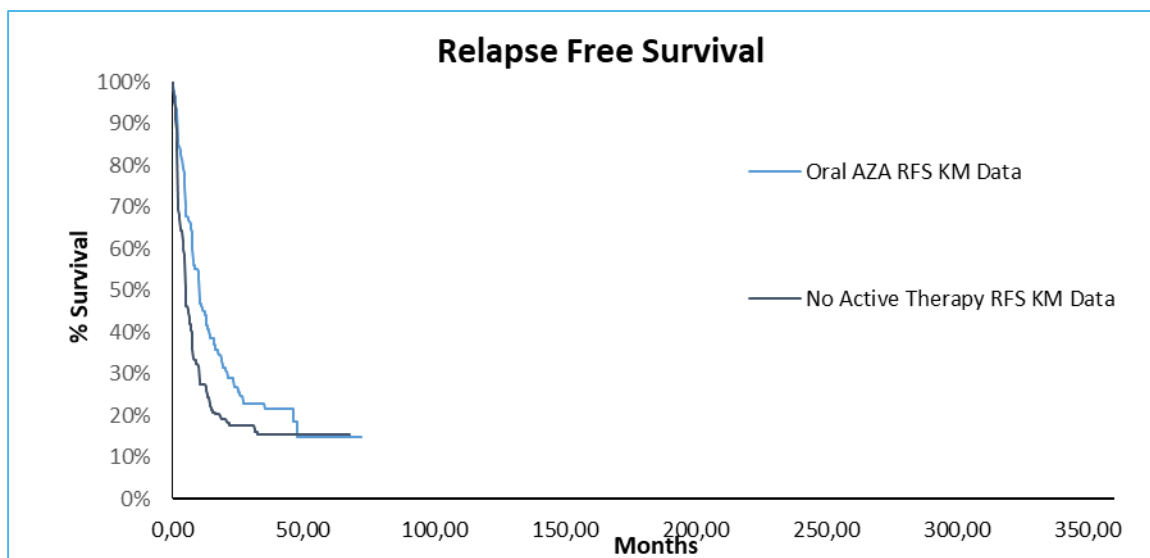
Parametry modeli przeżycia całkowitego dla ramion AZA i BSC zamieszczono w załączniku do niniejszego raportu (parametry dla krzywych zależnych zob. Tabela 57, str. 106; parametry dla krzywych niezależnych zob. Tabela 58, str. 107).

6.2.2 Krzywe czasu wolnego od nawrotu choroby (RFS)

W celu możliwie najprecyzyjniejszego odzwierciedlenia wyników badania klinicznego, krzywe czasu wolnego od nawrotu w pierwszych latach horyzontu analizy wyznaczone w oparciu o dane z poziomu pacjenta z badania *QUAZAR®-AML-001*. Krzywe RFS wyznaczone w badaniu przedstawiono na wykresie poniżej.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Wykres 5. Krzywe przeżycia wolnego od nawrotu wyznaczone w badaniu *QUAZAR®-AML-001*.

W tabeli poniżej (Tabela 10) przedstawiono parametry oraz jakość dopasowania testowanych modeli ekstrapolacji krzywych RFS poza horyzont czasowy badania *QUAZAR®-AML-001*, w przyjętym wariantcie modeli zależnych. Wyniki dla pozostałych testowanych krzywych niezależnych dodano w załączniku (zob. Załącznik 0, str. 106).

Tabela 10. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych RFS (krzywe zależne).

Model parametryczny	AIC	BIC
log-logistyczny	2488	2501
wykładniczy	2587	2596
Weibulla	2549	2561
Gompertza	2490	2502
log-normalny	2503	2516
uogólniony gamma	2505	2522
gamma	2566	2578

W analizie podstawowej wykorzystano **model log-logistyczny**, który cechował się najlepszym dopasowaniem do danych obserwacyjnych (krzywej RFS Kaplana-Meiera z badania RCT). Wybór ten poparto oceną przedstawionych w powyższej tabeli wartości kryteriów statystycznych AIC/BIC oraz wizualną inspekcją otrzymanych krzywych. Wartości zbliżone ($\Delta AIC/\Delta BIC \leq 2$) wykazano w modelu parametrycznym Gompertza, jednak po przeprowadzeniu oceny wizualnej uznano wyższość modelu log-logistycznego pod względem najlepszego dopasowania w analizie podstawowej. Dodatkowo mediana oszacowanego przeżycia wolnego od nawrotu choroby w modelu log-logistycznym, wykorzystującym krzywe zależne, była

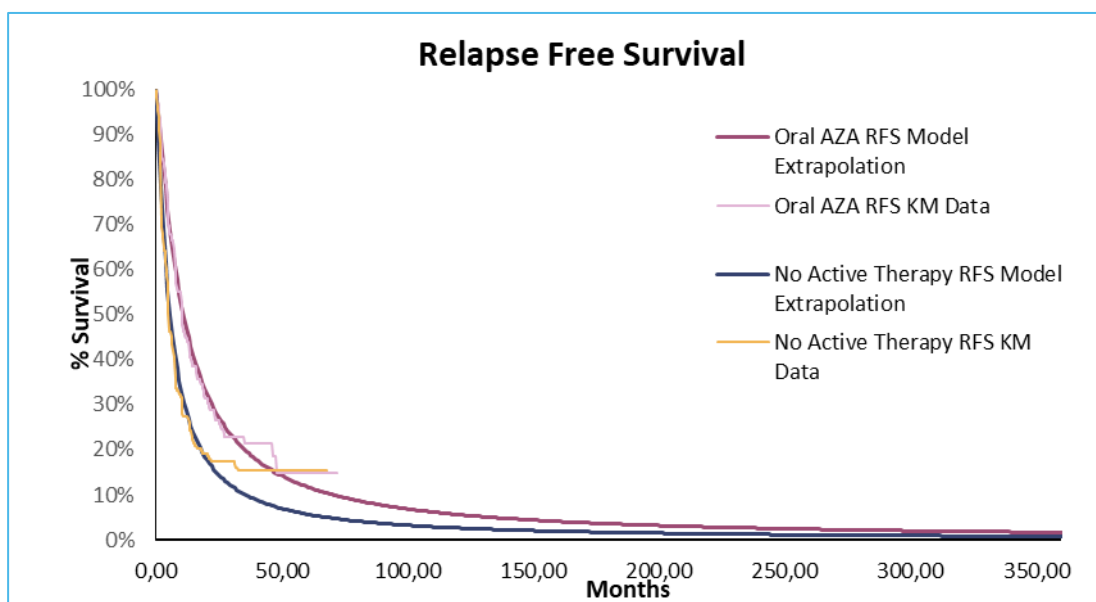
Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

zbliżona do mediany RFS w próbie klinicznej *QUAZAR®-AML-001* – odpowiednio: 0,84 roku vs 0,85 roku w ramieniu azacytydyny doustnej oraz 0,38 roku vs 0,40 roku w ramieniu BSC. Ponadto długookresowe projekcje krzywych uznano za realistyczne (krzywe wygasły w horyzoncie analizy). W wizualnej ocenie krzywych mniejszą wagę przykładano do końcowych części krzywych Kaplana-Meiera, gdyż ze względu na niewielką liczbę pacjentów *at risk* pozostających na obserwacji, wartości estymatora po pierwszym roku badania są obarczone znaczną niepewnością.

Krzywą uzyskaną przy użyciu modelu uogólnionego log-logistycznego z wykorzystaniem krzywych zależnych przedstawiono na wykresie poniżej (wykresy pozostałych krzywych zamieszczono w załączniku 15.5 str. 113).

Wykres 6. Krzywe RFS wyznaczone w oparciu o model log-logistyczny (krzywe zależne).



Parametry modeli przeżycia wolnego od nawrotu choroby dla ramion AZA i BSC zamieszczono w załączniku do niniejszego raportu (parametry dla krzywych zależnych zob. Tabela 59, str.107; parametry dla krzywych niezależnych zob. Tabela 60, str. 108).

6.3 Czas trwania leczenia podtrzymującego

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Onureg należy podawać w 28-dniowych cyklach do czasu zaobserwowania nie więcej niż 15% blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym, co jest równoznaczne z progresją choroby, bądź do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (*ChPL Onureg 2021*). Analogiczne kryteria zakończenia leczenia zawarto w projekcie proponowanego

Onureg (azacytydyna doustna)

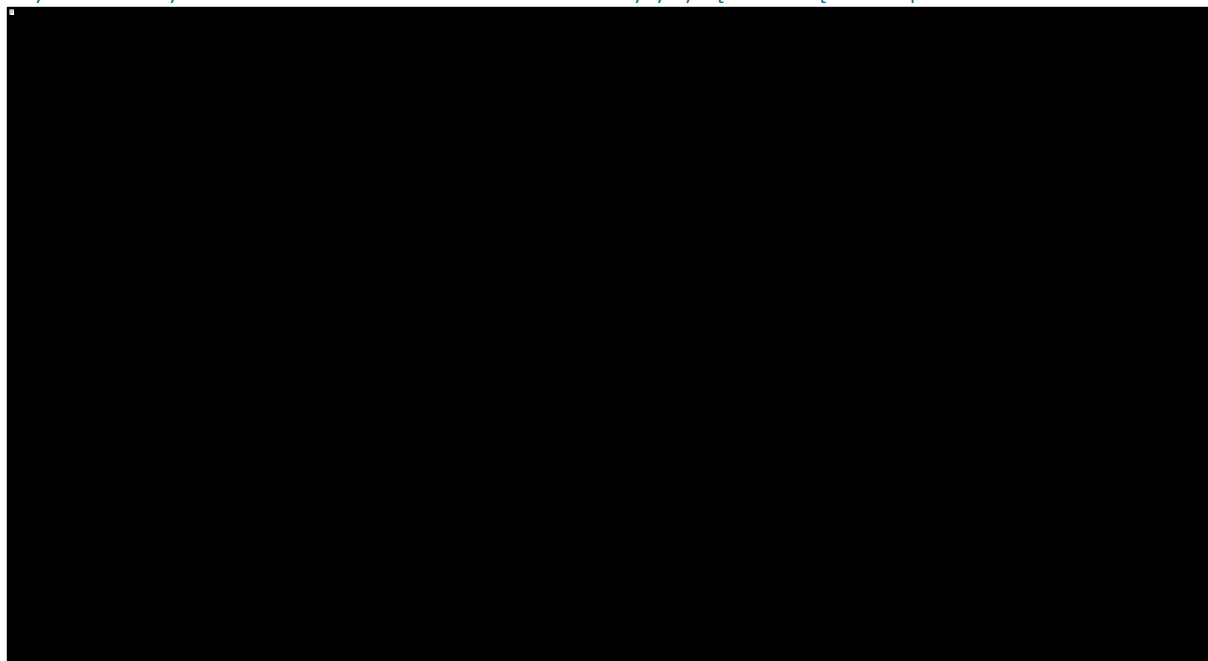
w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

programu lekowego. Schemat dawkowania produktu Onureg w poszczególnych stanach zdrowotnych przedstawiono w Rozdziale 2.2 (str. 14).

Do obliczenia liczby cykli leczenia produktem Onureg wykorzystano dane z badania *QUAZAR®-AML-001*, w którym pacjenci w ramieniu aktywnej terapii otrzymywali azacytydynę doustną zgodnie z ChPLoraz kryteriami czasu trwania leczenia w programie lekowym (tj. do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności). W analizie podstawowej czas leczenia oszacowano według krzywej Kaplana-Meiera wyznaczonej w oparciu o dane z *QUAZAR®-AML-001*, z ekstrapolacją wykładniczą poza horyzontem badania RCT. Średnia liczba 4-tygodniowych cykli leczenia wyznaczona według krzywej K-M wynosi [REDACTED] w horyzoncie dożywotnim. Należy zaznaczyć, że w momencie odcięcia danych ToT, krzywa K-M czasu leczenia osiągnęła wartość bliską zeru (1%), stąd wpływ ekstrapolowanej części krzywej na średni czas leczenia był nieznaczny.

Na wykresie poniżej przedstawiono graficzny przebieg podstawowego rozkładu czasu do zakończenia leczenia azacytydyną doustną.

Wykres 7. Krzywa czasu do zakończenia leczenia azacytydyną doustną w terapii AML.



W dostarczonym przez Wnioskodawcę globalnym modelu farmakoekonomicznym możliwe jest dodatkowo oszacowanie czasu leczenia w oparciu o średnią liczbę cykli (według CSR badania *QUAZAR®-AML-001*) lub zgodnie z krzywą czasu wolnego od nawrotu choroby (RFS). W przypadku oszacowania czasu leczenia w oparciu o średnią liczbę cykli, średnia liczba cykli terapii otrzymanej przez pacjenta

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

wynosiłaby [REDACTED], natomiast zgodnie z krzywą RFS: [REDACTED]. Warianty te uznano za mniej wiarygodne od wykorzystania krzywej Kaplana-Meiera, gdyż średnia liczba cykli wg raportu CSR mogła nieco zaniżyć rzeczywisty czas leczenia wskutek ucięcia czasu leczenia u pacjentów kontynuujących terapię w momencie odcięcia danych, natomiast liczba cykli wg RFS zawyżała rzeczywisty czas leczenia wskutek nieuwzględnienia możliwości zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W związku z powyższym, warianty te przetestowano jedynie w scenariuszowej analizie wrażliwości.

6.4 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia 3. lub wyższym. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych wyznaczono na podstawie danych badania *QUAZAR®-AML-001*. Wyłączono przy tym zdarzenia, które wystąpiły u mniej niż 5% pacjentów (tzn. dane zdarzenie niepożądane zostało uwzględnione w analizie, jeżeli w ramieniu którejkolwiek z ocenianej interwencji wystąpiło u co najmniej 5% pacjentów). Dodatkowo uwzględniono zdarzenia niepożądane zidentyfikowane przez autorów modelu globalnego jako mające istotny wpływ na jakość życia. Zaznaczyć należy, że jako istotne klinicznie zdarzenie niepożądane uznano również leukopenię, jednakże ze względu na częste współwystępowanie leukopenii z innymi (uwzględnionymi w analizie) zaburzeniami krwi, zdarzenie to nie zostało uwzględnione jako oddzielne AE celem uniknięcia podwójnego naliczania tych samych zdarzeń.

Szczegółowy opis AEs raportowanych u pacjentów włączonych do próby *QUAZAR®-AML-001* przedstawiono w analizie klinicznej (*AKL Onureg 2022*).

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3. bądź 4. przyjęte w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Częstość w ramieniu AZA	Częstość w ramieniu BSC
Neutropenia	41,1%	23,6%
Małopłytkowość	22,5%	21,5%
Niedokrwistość	14,0%	12,9%
Gorączka neutropeniczna	11,4%	7,7%
Biegunka	5,1%	1,3%
Wymioty	3,0%	0,0%
Nudności	2,5%	0,4%

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Zdarzenie niepożądane	Częstość w ramieniu AZA	Częstość w ramieniu BSC
Zmęczenie	3,0%	0,9%

Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przypisano koszty jego wystąpienia, związane z dodatkowym leczeniem i opieką nad pacjentem (zob. Rozdział 8.7, str. 66). Wystąpienie zdarzenia niepożądanego wiąże się także z naliczeniem pacjentowi obniżenia wartości użyteczności zdrowia (zob. Rozdział 7.2.1, str.47). Oba te efekty są naliczane w pierwszym cyklu modelu.

6.5 Dalsze leczenie systemowe po nawrocie AML

W analizie przyjęto, że pewien odsetek chorych otrzyma co najmniej jedną terapię kolejnej linii. Do oszacowania wykorzystano wyniki pacjentów włączonych do próby *QUAZAR[®]-AML-001*, którzy zgodnie z protokołem badania (*Wei 2020*), byli poddani obserwacji po potwierdzeniu nawrotu (ocena co miesiąc w pierwszym roku po potwierdzeniu nawrotu, następnie co 3 miesiące do czasu zgonu, utraty z obserwacji lub wycofania zgody pacjenta) – szczegóły podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Liczba pacjentów przyjmujących dalsze leczenie systemowe po nawrocie AML, badanie *QUAZAR[®]-AML-001*.

	AZA+BSC (N = 238)	PBO+BSC (N = 234)
Chorzy otrzymujący co najmniej jedną terapię kolejnej linii po nawrocie AML	137 (57,6%)	170 (72,6%)
Rodzaj leczenia		
intensywna chemioterapia	69 (29,0%)	88 (37,6%)
chemioterapia o niskiej intensywności	94 (39,5%)	110 (47,0%)

Mając na uwadze, że efekty dalszego leczenia (wpływ na przeżycie pacjenta, jakość życia itp.) zawierają się w krzywych przeżycia całkowitego (wyznaczonych w oparciu o to samo źródło danych, tj. badanie *QUAZAR[®]-AML-001*), w modelu nie uwzględniano oddzielnie wpływu dalszego leczenia na wyniki kliniczne, naliczając jedynie jego koszty (zob. Rozdział 8.5, str. 61).

Koszty dalszego leczenia systemowego naliczono w momencie przechodzenia pacjenta ze stanu RFS do stanu nawrotu choroby.

6.6 Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)

Do próby *QUAZAR[®]-AML-001* włączano pacjentów chorych na AML, którzy nie kwalifikowali się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych lub nie wyrazili zgody na ten zabieg w czasie przeprowadzania randomizacji. W trakcie badania niewielki odsetek pacjentów został poddany HSCT, a dane te uwzględniono w analizie.

Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Pacjenci, u których zastosowano kolejne terapie bez wcześniejszego udokumentowania nawrotu choroby, byli cenzurowani w dniu ostatniego badania szpiku (przed zastosowaniem kolejnego leczenia). Ze względu na brak dostępu do dalszych wyników, HSCT modelowano jak leczenie kolejnej linii, nie jako odrębny stan zdrowotny. W badaniu *QUAZAR[®]-AML-001* przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych poddano 6,3% chorych przyjmujących azacytydynę doustną oraz 13,7% otrzymujących najlepsze leczenie wspomagające (Wei 2020).

Koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych przedstawiono w rozdziale 8.6 (str. 64). Z przeprowadzeniem HSCT wiąże się tymczasowe obniżenie wartości użyteczności zdrowia pacjenta – oszacowanie do tego efektu przeprowadzono w ramach oceny użyteczności stanów zdrowia (zob. Rozdział 7.2.2, str. 48).

7 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- Okres wolny od nawrotu choroby (RFS):
 - RFS, w trakcie aktywnego leczenia („*on treatment*”),
 - RFS, bez aktywnego leczenia („*off treatment*”),
- Okres po potwierdzeniu nawrotu choroby.

Dodatkowo w modelu uwzględniono również obniżenie użyteczności (*disutility*) związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych i przeprowadzeniem HSCT.

7.1 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

7.1.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na ostrą białaczkę szpikową, wykonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość (QALY), główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (AOT-MiT 2016, MZ 08/01/2021) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

7.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono 27 stycznia 2022 r. w bazie informacji medycznych *MEDLINE (Pubmed)* w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 13. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w AML.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Populacja dorosłych chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML)	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Rodzaj badania Metoda pomiaru użyteczności	Pierwotne badanie użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D SF-6D lub HUI (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje) Analizy ekonomiczne; do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne.	Inne niż określona w kryteriach włączenia
Punkt końcowy	Wartość użyteczności dla przynajmniej jednego z następujących stanów zdrowotnych: okres wolny od nawrotu / progresji (z / bez aktywnego leczenia) lub mogące służyć do walidacji wartości użyteczności w w/w stanach.	Wartości użyteczności dla stanów innych niż w kryteriach włączenia oraz niepowiązane z nimi.
Język	Język angielski lub polski	Inny niż język angielski i polski
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej *MEDLINE* zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe oraz metodę pomiaru użyteczności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Onureg (azacytydyna doustna)	w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych
-------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed): użyteczności związane z przebiegiem leczenia AML.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	"utility scores"[tiab] OR "utility values"[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab] OR "time trade off"[tiab] OR "tto"[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "sg"[tiab]	30 114
#2	acute myeloid leukemia	84 762
#3	#1 AND #2	27

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **27 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **12 publikacji**, spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016), w przypadku odnalezienia przeglądu systematycznego, który nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania **odnaleziono przegląd systematyczny Oliva 2021**, którego autorzy skupili się na ocenie efektywności leczenia oraz wpływu ostrej białaczki szpikowej na jakość życia chorych (autorzy publikacji przeprowadzili osobne przeglądy dla oceny efektywności terapii oraz wpływu choroby na ocenę jakości życia). Założeniem przeglądu była ocena jakości życia pacjentów z chorobą oporną lub nawrotową, jednak autorzy zamieścili również wyniki dotyczące chorych nowozdiagnozowanych.

W przeglądzie systematycznym *Oliva 2021* odnaleziono wyniki użyteczności stanu RFS oraz stanu po nawrocie choroby. Wyniki uzyskane przy użyciu preferowanego przez AOTMiT kwestionariusza EQ-5D (AOTMiT 2016) zawierały **3 włączone do przeglądu analizy** w postaci dwóch pełnych publikacji (*Horvath Walsh 2019, Leunis 2014*) oraz jednego abstraktu konferencyjnego (*Mamolo 2017*) – podsumowano je w tabeli poniżej.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 15. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego *Oliva 2021*.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja, interwencja	Metodyka	Podane wartości użyteczności
<i>Horvath Walsh 2019</i>	Badanie RWE, mające na celu ocenę jakości życia chorych na AML, leczonych przez specjalistów w Stanach Zjednoczonych	Populacja: chorzy na AML (n = 75) ¹	EQ-5D-3L	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AML (n = 56): 0,75 ▪ R/R AML (n = 19): 0,71
<i>Leunis 2014</i>	Jednoośrodkowe badanie HRQoL pacjentów po leczeniu AML	Populacja: pacjenci po leczeniu AML (N = 92)	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AML (n = 75): 0,83 ▪ R/R AML (n = 17): 0,78
<i>Mamolo 2017</i>	Badanie przekrojowe RWE (<i>cross-sectional study</i>), mające na celu ocenę objawów oraz HRQoL chorych na AML	Populacja: chorzy na AML (N = 75)	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AML w trakcie leczenia 1. linii (n = 51*): 0,74 ▪ AML bez aktywnego leczenia (n = 7*): 0,76 ▪ R/R AML (n = 17*): 0,73

1 do badania włączono 457 pacjentów, jednak jedynie 82 wypełniło formularz oceny jakości życia i satysfakcji z leczenia; 7 pacjentów wykluczono z oceny ze względu na brak aktywnego leczenia;

RWE – badanie typu *real world evidence*;

RR – choroba nawrotowa lub oporna;

* obliczenia na podstawie dostępnych danych.

W przeglądzie systematycznym *Oliva 2021* odnaleziono wyniki analizy jakości życia chorych na AML, przeprowadzonych z wykorzystaniem licznych narzędzi oceny. Do niniejszego raportu włączono analizy, w których do oceny użyteczności stanów zdrowia posłużono się metodą preferowaną przez AOTMiT (kwestionariuszem EQ-5D).

Na podstawie wyników opisanych wyżej publikacji można wysunąć następujące hipotezy dotyczące użyteczności stanów zdrowia w ostrej białaczce szpikowej:

- Pacjenci nowozdiagnozowani cechują się lepszą jakością życia niż pacjenci z chorobą nawrotową lub oporną,
- Pacjenci, u których zakończono aktywne leczenie charakteryzują się podobną, nieco wyższą jakością życia w porównaniu do pacjentów otrzymujących leczenie pierwszej linii.

Proces wyboru zestawów użyteczności w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 7.2 (str. 45).

7.2 Użyteczności przyjęte w modelu

Wraz z globalnym modelem ekonomicznym autorom analizy przekazane zostały również użyteczności wyznaczone w badaniu *QUAZAR®-AML-001*.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

W badaniu *QUAZAR[®]-AML-001* oceny jakości życia dokonywano przy pomocy kwestionariuszy FACIT-Fatigue (z ang. *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) oraz EQ-5D-3L. Pacjenci wypełniali oba kwestionariusze w 1. dniu każdego cyklu modelu, rozpoczynającego się w 1. dniu 1. cyklu leczenia, a także w momencie zakończenia leczenia. Ocenę użyteczności stanów zdrowia w badaniu przeprowadzono w okresie wolnym od nawrotu, tj. pacjentów w stanie RFS „on treatment” oraz RFS „off treatment”. Badanie to nie zakładało oceny stanów zdrowia pacjentów po nawrocie choroby, w związku z czym brak w próbie *QUAZAR[®]-AML-001* danych dotyczących jakości życia związanej z tym stanem.

W analizie podstawowej użyteczności stanów zdrowia po nawrocie choroby przyjęto wartości z odnalezionego przeglądu systematycznego *Oliva 2021* (obliczono średnią ważoną z użyteczności EQ-5D odnalezionych w PS *Oliva 2021*; wyniki zestawione w Tabela 15).

Podsumowując, w analizie podstawowej wykorzystano użyteczności z próby *QUAZAR[®]-AML-001* dla stanów RFS „off treatment” i RFS „off treatment” oraz odnalezione w przeglądzie systematycznym *Oliva 2021* dla stanu po nawrocie AML.

Wraz z globalnym modelem ekonomicznym otrzymano dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia z trzech publikacji: dwóch analiz kosztów-efektywności (*Tremblay 2018, Stein 2019*) oraz analizy użyteczności stanów zdrowia u chorych na AML (*Joshi 2019*). Dane z analiz *Stein 2019* (przedstawione również w pierwotnym badaniu użyteczności stanów zdrowia pacjentów leczonych na AML w Stanach Zjednoczonych; *Stein 2018*) oraz *Joshi 2019*, wykorzystano w scenariuszowej analizie wrażliwości. W publikacjach tych szacowano użyteczności stanów zdrowia wykorzystując metodę TTO (z ang. *time trade-off*), z tego względu nie rozważano ich jako podstawowe źródło użyteczności w modelu (wytyczne *AOTMiT 2016* preferują wykorzystanie użyteczności wyznaczonych metodami pośrednimi, w szczególności za pomocą kwestionariusza EQ-5D). Biorąc jednak pod uwagę brak innych odnalezionych publikacji, które zawierałyby wyniki oceny użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia stosowanych w modelu, uznano za zasadne przetestowanie ww. zestawów TTO w ramach AW. W tabeli poniżej podsumowano wartości przyjęte w modelu w poszczególnych stanach zdrowotnych w wariacie podstawowym oraz w scenariuszach AW.

Tabela 16. Użyteczności przyjęte w modelu.

Publikacja	Stan zdrowotny	Wartość użyteczności
Analiza podstawowa		
<i>QUAZAR[®]-AML-001</i>	RFS „on treatment”	■
	RFS „off treatment”	■

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Publikacja	Stan zdrowotny	Wartość użyteczności
<i>Oliva 2021</i> ¹	Nawrót choroby	0,74
Analiza wrażliwości		
<i>Joshi 2019</i>	RFS „on treatment”	■
	RFS „off treatment”	■
	Nawrót choroby	0,51
<i>Stein 2019</i> ²	RFS „on treatment”	■
	RFS „off treatment”	■
	Nawrót choroby	0,62

1 średnia ważona z analiz *Horvath Walsh 2019, Leunis 2014, Mamolo 2017*;

2 dane odnalezione również w publikacji *Stein 2018*, nie będącej analizą ekonomiczną.

Uwzględnione w analizie podstawowej wartości użyteczności dla stanów RFS „on treatment” oraz RFS „off treatment”, wyznaczone w badaniu *QUAZAR®-AML-001* dotyczą bezpośrednio populacji zgodnej z rozważaną w analizie, a także pozwalają na bardziej precyzyjne dopasowanie wartości do stanów zdrowotnych uwzględnionych w analizie, w stosunku do wartości z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. Wartość użyteczności stanu po nawrocie choroby uzyskano przez obliczenie średniej ważonej z danych odnalezionych w przeglądzie systematycznym *Oliva 2021*. Populacje chorych opisane w analizach włączonych do PS *Oliva 2021* nie były identyczne z populacją wnioskowaną (w publikacjach *Horvath Walsh 2019, Leunis 2014* i *Mamolo 2017* przedstawiono dane dla chorych na oporną lub nawrotową AML bez wyszczególnienia wyników w podgrupach pacjentów po HSCT i tych, u których ten zabieg nie został przeprowadzony), mimo to - w świetle braku innych danych - uznano te wyniki za wystarczająco wiarygodne w odniesieniu do populacji modelu.

7.2.1 Obniżenie użyteczności związane z AEs

W modelu uwzględniono obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z możliwością wystąpienia istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii. Zdarzenia raportowane w 3. lub 4. stopniu nasilenia uwzględnione w analizie oraz częstość ich występowania przedstawiono w Rozdziale 7.2.1 (str. 47).

We włączonym przeglądzie systematycznym *Oliva 2021* nie odnaleziono źródeł danych pozwalających ocenić utratę użyteczności stanów zdrowia związanych z AEs, wobec czego wykorzystano dane udostępnione w globalnym modelu ekonomicznym – wyniki podsumowano w tabeli poniżej. Czas trwania każdego ze zdarzeń (oraz związanej z nim utraty użyteczności) został udostępniony przez Wnioskodawcę w modelu globalnym.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 17. Obniżenie użyteczności związane z poszczególnymi AEs.

Zdarzenie niepożądane	Utrata użyteczności	Źródło	Czas trwania AE [tyg.] [^]	Utrata użyteczności w przeliczeniu na pacjenta	
				AZA	BSC
Neutropenia	0,090	<i>Nafees 2008</i>	■	0,037	0,021
Małopłytkowość	0,108	<i>Tolley 2013</i>	■	0,024	0,023
Niedokrwistość	0,100	<i>Stein 2018</i>	■	0,035	0,032
Gorączka neutropeniczna	0,090	<i>Nafees. 2008</i>	■	0,003	0,002
Biegunka	0,176	<i>Stein 2018</i>	■	0,001	0,0003
Wymioty	0,048	<i>Nafees 2008</i>	■	0,0005	0,0000
Nudności	0,048	<i>Nafees 2008</i>	■	0,0004	0,0001
Zmęczenie	0,073	<i>Nafees 2008</i>	■	0,006	0,002

[^] dane z modelu globalnego, dostarczone przez Wnioskodawcę.

Uwzględniając częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zob. Rozdział 6.4), utratę użyteczności stanów zdrowia związanej z AEs oraz czas trwania obniżenia użyteczności, utratę QALY związaną z AEs oszacowano odpowiednio na [■] (cyklu 4-tyg.) w ramieniu azacytydyny doustnej oraz [■] (cyklu 4-tyg.) w ramieniu BSC.

7.2.2 Obniżenie użyteczności związane z HSCT

W badaniu *QUAZAR®-AML-001* niewielki odsetek pacjentów w trakcie próby klinicznej został poddany przeszczepowi macierzystych komórek krwiotwórczych (6,3% w ramieniu leczenia azacytydyną doustną oraz 13,7% w ramieniu BSC). W związku z tym, w modelu uwzględniono obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane SCT.

Za najbardziej wiarygodne uznano dane odnalezione w poczynionej wcześniej analizie dotyczącej leczenia ostrej białaczki szpikowej, składanej do AOTMiT (*AWA Venclyxto 2021*), według których obniżenie użyteczności związane z SCT wynosi 0,32 (źródło danych: *Castejon 2018*).

Zgodnie z założeniem modelu globalnego przyjęto, że obniżenie użyteczności związanej z SCT będzie naliczane przez 1 cykl modelu (28 dni), co oznacza, że utrata QALY u pacjenta poddanego HSCT wynosi 0,025. Redukcję tę naliczano u odsetka pacjentów, u których wykonano zabieg przeszczepienia w poszczególnych ramionach leczenia (zob. Rozdział 6.6).

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

8 Analiza kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem ostrej białaczki szpikowej.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ oraz aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (MZ 21/02/2022).

W ramach analizy kosztów interwencji oraz komparatora wykorzystano również dane z przetargów dotyczących dostawy produktów leczniczych i wyrobów medycznych, dostępnych na portalu *platformazakupowa.pl*, na podstawie których oszacowano koszty lekowe wybranych substancji czynnych stosowanych w ramach dalszego leczenia systemowego. Koszty monitorowania stanu pacjenta w trakcie leczenia, a także średni koszt innych świadczeń związanych z AML oparto o dane NFZ udostępniane w ramach portalu *statystyki.nfz.gov.pl* oraz wyceny świadczeń publikowane w rozporządzeniach Prezesa NFZ.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

8.1 Koszty azacytydyny doustnej (Onureg)

Na podstawie wniosku o objęcie refundacją produktu Onureg we wskazaniu leczenia podtrzymującego po terapii indukującej lub konsolidującej ostrej białaczki szpikowej, w analizie założono realizację leczenia azacytydyną w ramach programu lekowego, finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Szczegółowo wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Onureg zostały przedstawione w Rozdziale 2.5 (str.17).

W tabeli poniżej podsumowano informacje dotyczące produktu leczniczego Onureg.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 18. Informacje dotyczące produktu leczniczego Onureg w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Nazwa produktu	Postać farmaceutyczna	Dawka	Opakowanie	Droga podania
Onureg	tabletki powlekane	200 mg/dobę	7 tabletek powlekanych	doustna
		300 mg/dobę	7 tabletek powlekanych	

W kolejnej tabeli zebrano kluczowe informacje dotyczące cen jednostkowych opakowania leku Onureg w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 19. Warunki refundacji produktu leczniczego Onureg.

Prezentacja leku	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
z RSS			
Onureg, tabl powl. a 300 mg, 7 tabl.	████████	████████	████████
Onureg, tabl powl. a 200 mg, 7 tabl.	████████	████████	████████
bez RSS			
Onureg, tabl powl. a 300 mg, 7 tabl.	████████	████████	████████
Onureg, tabl powl. a 200 mg, 7 tabl.	████████	████████	████████

Koszt opakowania produktu Onureg (jednakowy dla obu dawek) dla płatnika publicznego wynosi ██████████ w przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz ██████████ bez uwzględnienia RSS.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Onureg (*ChPL Onureg 2021*), azacytydyna w postaci doustnej może być stosowana w ramach leczenia podtrzymującego w dawce 300 mg raz na dobę w 14-dniowych cyklach leczenia, po których następuje 14-dniowa przerwa (28-dniowy cykl leczenia). W modelu ekonomicznym przyjęto długość cyklu równą długości cyklu leczenia. Koszty lekowe naliczono od pierwszego cyklu modelu.

W przypadku nawrotu choroby lub wystąpienia istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych konieczna była modyfikacja dawki zalecanej. W tabeli poniżej podsumowano schematy dawkowania w poszczególnych stanach zdrowotnych pacjenta, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Onureg (*ChPL Onureg 2021*) i wnioskowanym programem lekowym.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 20. Schemat dawkowania produktu Onureg (azacytydyna doustna).

Stan zdrowotny pacjenta	Zalecane postępowanie	
	Dawka azacytydyny doustnej	Długość leczenia
remisja choroby	300 mg raz na dobę	28 dni: 14-dniowy cykl leczenia, 14-dniowa przerwa)
nawrót choroby (≥ 5%-15% blastów)	300 mg raz na dobę	28 dni: 21-dniowy cykl leczenia, 7-dniowa przerwa)
zmniejszenie dawki z powodu AEs	200 mg raz na dobę	28 dni: 14-dniowy cykl leczenia, 14-dniowa przerwa)

Do oszacowania kosztów leczenia podtrzymującego produktem Onureg wykorzystano względną intensywność dawkowania (RDI, z ang. *Relative Dose Intensity*), tj. parametr rozumiany jako stosunek rzeczywistej podanej dawki do dawki planowanej zgodnie ze schematem dawkowania (w jednostce czasu). W modelu przyjęto średnią wartość RDI równą [REDACTED] obserwowaną w badaniu *QUAZAR®-AML-001* (dane przedstawione w CSR). Współczynnik RDI uwzględnia zarówno redukcje i inne modyfikacje terapii azacytydyną doustną (w tym ew. zwiększenie częstości dawkowania po nawrocie), wobec czego nie było konieczne dodatkowe uwzględnianie modyfikacji dawkowania w modelu.

Ostatecznie, koszt produktu Onureg w 4-tygodniowym cyklu modelu obliczano jako $RDI \times \text{planowa liczba mg 28-dniowym cyklu} \times \text{cena za mg azacytydyny doustnej} = [REDACTED] \times 14 \times 300 \text{ mg} \times \text{cena za mg azacytydyny doustnej}$.

Zgodnie z proponowanymi warunkami refundacji, ceny produktu leczniczego Onureg w obu wnioskowanych prezentacjach (7 tabl. a 300 mg i 7 tabl. a 200 mg) są równe, wobec czego cena za miligram substancji czynnej różni się dla tabletek 200 mg i 300 mg. W związku z powyższym, średnią cenę miligrama azacytydyny doustnej obliczono jako średnią ważoną cenę za mg poszczególnych dawek, gdzie wagę stanowił udział poszczególnych dawek w łącznym zużyciu leku w badaniu *QUAZAR®-AML-001*. Na podstawie średniej dziennej dawki azacytydyny z CSR badania *QUAZAR®-AML-001*, wynoszącej [REDACTED] (w dniach przyjmowania leku), oszacowano, że udział prezentacji 300 mg i 200 mg w łącznym zużyciu leku wyniósł odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED] (w liczbie zużytych tabletek) oraz [REDACTED] i [REDACTED] (w liczbie zużytych mg). Średni ważony koszt miligrama azacytydyny doustnej oszacowano zatem jako [REDACTED] × cena za mg produktu Onureg 300 mg + [REDACTED] × cena za mg produktu Onureg 200 mg; oszacowania – oddzielnie dla wariantów bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS – przedstawiono w poniższej tabeli.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 21. Ceny jednostkowe za miligram azacytydyny doustnej.

Prezentacja leku	Koszt za 1 tabletkę	Koszt za mg
Z uwzględnieniem RSS		
Onureg, tabl powl. a 300 mg, 7 tabl.	████████	██████
Onureg, tabl powl. a 200 mg, 7 tabl.	████████	██████
Średnia ważona obu prezentacji (200/300 mg), 7 tabl.		██████
Bez uwzględnienia RSS		
Onureg, tabl powl. a 300 mg, 7 tabl.	████████	██████
Onureg, tabl powl. a 200 mg, 7 tabl.	████████	██████
Średnia ważona obu prezentacji (200/300 mg), 7 tabl.		██████

Średni koszt przypadający na jeden cykl leczenia (28 dni) został obliczony jako iloczyn RDI, liczby gramów azacytydyny doustnej, czasu podawania leczenia oraz ceny za mg leku ($RDI \times 300 \text{ mg} \times 14 \text{ dni} \times \text{████████}$ w wariantcie w uwzględnieniu RSS oraz $RDI \times 300 \text{ mg} \times 14 \text{ dni} \times \text{████████}$ w wariantcie bez uwzględnienia RSS).

W oparciu o powyższe, koszt 1 cyklu leczenia azacytydyną doustną oszacowano na ██████████ (████████ $\times 300 \text{ mg} \times 14 \text{ dni} \times \text{████████}$) z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz ██████████ (████████ $\times 300 \text{ mg} \times 14 \text{ dni} \times \text{████████}$) w wariantcie bez RSS.

Koszty leczenia z zastosowaniem produktu Onureg naliczono w każdym cyklu, w którym pacjent otrzymywał aktywne leczenie podtrzymujące. Czas trwania terapii określono na podstawie krzywej czasu leczenia uzyskanej przy użyciu estymatora Kaplana-Meiera, pochodzącej z badania *QUAZAR®-AML-001* (zob. Rozdział 6.3).

8.2 Koszty administracji leczenia

W analizie uwzględniono różne sposoby rozliczenia wizyt związanych z administracją leczenia, w zależności od drogi administracji leku oraz sposobu jego refundacji – przykładowo, w ramach programu lekowego koszt administracji ustalono zgodnie z odpowiednimi zarządzeniami Prezesa NFZ dotyczącymi rozliczania świadczeń udzielanych w ramach programów lekowych (*DGL 16/2022*). Poniżej opisane koszty naliczono dla aktywnego leczenia, terapii towarzyszącej oraz dalszego leczenia systemowego.

Dla leków, które dostępne są w formie doustnej, np. w postaci tabletek bądź kapsułek, założono, że wydanie leku będzie się odbywać w ramach wizyt ambulatoryjnych. Produkt leczniczy Onureg, dostępny jest jedynie w formie doustnej (tabletki powlekane). Przyjęto więc, że produkt będzie podawany w

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, którego koszt wynosi 108,16 zł (*DGL 16/2022*). W analizie założono, że w ramach jednej wizyty pacjentowi wydawany będzie lek w ilości pokrywającej zapotrzebowanie na jeden 28-dniowy cykl; innymi słowy, koszt wizyty ambulatoryjnej w programie naliczano jednokrotnie na każdy cykl modelu.

W przypadku leków podawanych drogą dożylną (etopozyd, mitoksantron, kladrybina) lub podskórną (azacytydyna [Vidaza], cytarabina) stosowanych w ramach dalszego leczenia po nawrocie (szczegóły dot. schematów CTH zob. Rozdział 8.5, str. 61), przy każdorazowym podaniu leku naliczano koszt świadczenia „Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych” w wysokości 686,00 zł (*DGL 17/2022*) dla leków podawanych w ramach katalogu chemioterapii. W przypadku intensywnej chemioterapii (reindukcja), koszt podania był wliczony w wycenę odpowiedniej grupy JGP (zob. Rozdział 8.5).

Koszty administracji podsumowano w Tabeli 22.

Tabela 22. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z administracją leczenia.

Sposób podania	Świadczenie	Koszt jednostkowy	Komentarz
Doustnie (w ramach PL)	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł	Jednokrotnie w każdym cyklu
Dożylnie (w ramach katalogu CTH)	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	686,00 zł	Przy każdej administracji leku

W przypadku intensywnej chemioterapii (reindukcja remisji), nie doliczano oddzielnie kosztów administracji, gdyż są one zawarte w wycenie w wycenę odpowiedniej grupy JGP (zob. Rozdział 8.5).

8.3 Koszty leczenia towarzyszącego (BSC)

W modelu uwzględniono zalecane leczenie towarzyszące, stosowane w trakcie aktywnej terapii azacytydyną doustną oraz w ramach najlepszego leczenia wspomagającego. Zgodnie z założeniami modelu globalnego w analizie uwzględniono farmakoterapię: cytostatyki (hydroksymocznik), antybiotyki (amoksylicyna), leki przeciwbakteryjne (cyprofloksacyna), leki przeciwgrzybicze (pozakonazol, flukonazol, worykonazol) oraz leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy), jak również przetoczenia preparatów krwi (koncentratu krwinek czerwonych oraz koncentratu krwinek płytkowych).

Do obliczeń wykorzystano informacje z modelu globalnego dostarczone przez Wnioskodawcę, odnośnie odsetek pacjentów przyjmujących leczenie towarzyszące w każdym ze stanów zdrowotnych (Tabela 23).

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 23. Odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne terapie w ramach leczenia towarzyszącego w poszczególnych stanach zdrowotnych (w ramionach AZA vs BSC).

Rodzaj leczenia	AZA			BSC		
	RFS „on treatment”	RFS „off treatment”	Nawrót choroby	RFS „on treatment”	RFS „off treatment”	Nawrót choroby
Hydroksymocznik	■	■	■	■	■	■
Amoksylicyna	■	■	■	■	■	■
Cyprofloksacyna	■	■	■	■	■	■
Pozakonazol	■	■	■	■	■	■
Flukonazol	■	■	■	■	■	■
Worykonazol	■	■	■	■	■	■
Kwas traneksamowy	■	■	■	■	■	■
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	■	■	■	■	■	■
Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych	■	■	■	■	■	■

Według powyższych informacji, pacjenci otrzymują leczenie wspomagające przede wszystkim w stanie po nawrocie choroby. Zasadność przyjęcia powyższych odsetków w warunkach polskich została potwierdzona przez eksperta klinicznego w ramach przeprowadzonego badania ankietowego (szczegóły przedstawiono w *BIA Onureg 2022*).

Na potrzeby wyznaczenia cen jednostkowych za miligram oraz kosztów w jednym cyklu modelu (28 dni), wykorzystano informacje z raportu refundacyjnego NFZ dla leków refundowanych w ramach listy aptecznej (*DGL 23/02/2022*) – odnaleziono tam dane potrzebne do obliczenia kosztów hydroksymocznika, amoksylicyny, cyprofloksacyny, flukonazolu, worykonazolu oraz kwasu traneksamowego. Do oszacowania kosztów dla pozakonazolu wykorzystano średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii (najnowsza publikacja dotyczy danych z listopada 2021, *DGL 31/01/2022*). Oszacowanie kosztów poszczególnych leków w przeliczeniu na 28-dniowy cykl przedstawiono poniżej.

Tabela 24. Dawkowanie oraz koszty za mg poszczególnych substancji stosowanych w ramach BSC.

Nazwa substancji	Prezentacja	Dawka stosowana na pojedynczą administrację ¹	Liczba dawek w cyklu ¹	Koszt za 1 mg substancji czynnej	Koszt/cykl
Hydroksymocznik	Hydroxycarbamid Teva, 100 kaps. a 500 mg	40 mg/kg m.c.	7	0,00158 zł	32,96 zł

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Nazwa substancji	Prezentacja	Dawka stosowana na pojedynczą administrację ¹	Liczba dawek w cyklu ¹	Koszt za 1 mg substancji czynnej	Koszt/cykl
Amoksycylina	Amotaks, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 ml a 500 mg/5 ml	500 mg	14	0,00223 zł	15,61 zł
Cyprofloksacyna	Cipronex, 10 tabl. a 500 mg	500 mg	14	0,00074 zł	5,20 zł
Pozakonazol	Posaconazole Mylan, zawiesina doustna, 105 ml a 40 mg/ml	200 mg	21	0,18525 zł	771,22 zł
Flukonazol	Flucofast, 28 kaps. a 100 mg	400 mg	1	0,01282 zł	5,05 zł
Worykonazol	Voriconazole Accord, 30 tabl. a 200 mg	200 mg	14	0,03352 zł	93,84 zł
Kwas traneksamowy	Exacyl, 20 tabl. a 500 mg	1000 mg	21	0,00080 zł	16,90 zł

1 dane z modelu globalnego.

Koszty przetoczeń preparatów krwi naliczono w stanie nawrotu choroby. Zgodnie z informacjami dostępnymi na portalu KRN (*KRN 2022*) oraz zaleceniami PTOK (*Wierzbowska 2020*), przetoczenia preparatów krwi zalecane są u chorych w złym stanie ogólnym, wynikającym z reguły z nawrotu AML.

Krwinki czerwone oraz krwinki płytkowe mogą być przetaczane w koncentraty krwi pełnej oraz koncentraty z aferezy. Do obliczenia średniego kosztu przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych oraz płytkowych wykorzystano koszty przetoczeń tychże (*DSOZ 1/2022*, zał. 1c) oraz koszt świadczenia „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin” (*DSOZ 1/2022*, zał. 1b). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Koszty przetoczenia preparatów krwi (*DSOZ 1/2022*).

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych		
5.53.01.0001512	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej.	186
5.53.01.0001513	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy.	263
Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych		
5.53.01.0001515	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy.	1 000

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa
5.53.01.0001530	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej.	558,6
Hospitalizacja związana z przetoczeniem preparatów krwi		
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270

Do oszacowania udziałów każdego z uwzględnionych preparatów w przetoczeniach posłużono się liczbami hospitalizacji związanych z przetoczeniami każdego z uwzględnionych preparatów krwi, odnalezionych w katalogu świadczeń do sumowania (dane za 2020 r., dostępne na <https://statystyki.nfz.gov.pl/>). Wyniki podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 26. Koszty przetoczenia preparatów krwi oraz średni koszt przetoczeń.

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Liczba hospitalizacji związanych z przetoczeniem	Średni koszt przetoczenia ¹
5.53.01.0001512	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej.	186	275 225	187,65 zł
5.53.01.0001513	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy.	263	6 019	
5.53.01.0001515	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy.	1 000	14 216	738,57 zł
5.53.01.0001530	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej.	558,6	20 651	

1 obliczony jako średnia ważona kosztów przetoczeń każdego z preparatów krwi; za wagi przyjęto liczby hospitalizacji związanych z przetoczeniem.

Według danych z modelu globalnego dostarczonego przez Wnioskodawcę, u pacjenta wymagającego przetoczenia odpowiednich preparatów krwi zostaną przeprowadzone (średnio na 28-dniowy cykl): 2 przetoczenia po 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych oraz 8 przetoczeń po 1 jednostce koncentratu krwinek płytkowych.

W kolejnej tabeli podsumowano koszty jednego cyklu przetoczenia preparatów krwi oraz koszty przetoczenia tychże w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczone z wykorzystaniem oszacowanych odsetek pacjentów wymagających przetoczenia koncentratu krwinek po nawrocie AML.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 27. Koszty przetoczenia preparatów krwi u jednego pacjenta w stanie zdrowotnym po nawrocie choroby.

Preparaty krwi	Koszt całkowity przetoczenia preparatu krwi	Koszt przetoczenia u jednego pacjenta po nawrocie AML	
		AZA	BSC
Koncentrat krwinek czerwonych	1 290,59 zł	292,96 zł	281,35 zł
Koncentrat krwinek płytkowych	8 068,54 zł	1 557,23 zł	1 758,94 zł

W oparciu o dane dotyczące odsetków pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające w podziale na stany zdrowotne, oszacowano koszty farmakoterapii w przyjętych w modelu stanach zdrowotnych (wyniki zamieszczono w Załączniku 15.6, str. 116).

8.4 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

W modelu wydzielono trzy rodzaje diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia, w zależności od stanu w jakim przebywa obecnie pacjent:

- w trakcie aktywnego leczenia podtrzymującego przed nawrotem AML (RFS „on treatment”),
- w trakcie najlepszego leczenia wspomagającego przed nawrotem AML (RFS „off treatment”),
- w trakcie leczenia po nawrocie AML.

Aktualnie w warunkach polskich diagnostykę w leczeniu ostrej białaczki szpikowej w ramach programu lekowego można rozliczyć w ryczałcie w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę szpikową”, realizowanym w programu lekowego „B.114. Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (C 92.0). W ramach tego programu chorzy na AML z udokumentowaną obecnością mutacji genu *FLT3* lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej mogą zostać objęci aktywnym leczeniem midostauryną. Populacja chorych wyszczególniona w PL nie pokrywa się z populacją wnioskowaną, ujętą w niniejszym raporcie. W ramach diagnostyki w aktualnym programie leczenia chorych na ostrą białaczkę szpikową (B.114) wykonuje się badania morfologiczne (w tym szeroki zakres badań biochemicznych krwi), badania obrazowe (takie jak EKG czy RTG) oraz badania na obecność mutacji *FLT3* lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (według aktualnej wyceny wspomniany ryczałt diagnostyczny wynosi 3 375,51 zł [DGL 16/2022]). Zakres badań diagnostycznych wymaganych we wnioskowanym programie dla produktu Onureg jest znacznie węższy niż w istniejącym programie (m.in. nie obejmuje kosztownej diagnostyki genetycznej), w związku z czym nie było zasadne zakładanie ryczałtu za diagnostykę podczas leczenia azacytydyną doustną na poziomie istniejącego ryczałtu w programie B.114.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Na podstawie informacji z CSR badania *QUAZAR®-AML-001* oraz danych z modelu globalnego przyjęto, że procedury wykonywane w ramach diagnostyki i monitorowania pacjentów podczas procesu kwalifikacji do PL oraz w trakcie terapii, w zależności od stanu zdrowotnego, będą obejmowały koszty:

- diagnostyki związanej z programem lekowym (badania laboratoryjne: morfologia krwi z rozmazem, test ciążowy [u kobiet w wieku rozrodczym] oraz biopsja aspiracyjna szpiku przeprowadzana w celu potwierdzenia remisji choroby); treść proponowanego programu lekowego zamieszczona w analizie problemu decyzyjnego [APD Onureg 2022],
- wizyt u lekarza specjalisty (hematolog), obejmujących m.in. diagnostykę laboratoryjną
- biopsji aspiracyjnej szpiku (poza programem lekowym).

Do oszacowania kosztów wymienionych powyżej procedur i wizyt wykorzystano odsetki pacjentów otrzymujących świadczenia związane z diagnostyką i monitorowaniem w jednym 28-dniowym cyklu (dane z modelu globalnego) – podsumowano je w tabeli poniżej.

Tabela 28. Odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne świadczenia związane z diagnostyką i monitorowaniem w jednym cyklu (28 dni).

	Ramię leczenia/ stan zdrowotny	Diagnostyka związana z PL	Wizyta u specjalisty (he- matolog)	Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego
AZA	RFS „on treatment”	1,0 *	0,0	0,0^
	RFS „off treatment”	0,0	1,0	0,0^
	Nawrót choroby	0,0	1,0	0,0^
BSC	RFS „on treatment”	0,0	0,0	-
	RFS „off treatment”	0,0	1,0	0,2
	Nawrót choroby	0,0	1,0	0,0

* ryczałt diagnostyczny;

^ częstość wykonywania biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego w ramieniu azacytydyny doustnej została pominięta, ponieważ jej koszt wliczono w ryczałt diagnostyczny związany z proponowanym programem lekowym.

Koszt diagnostyki związanej z programem lekowym (ryczałt diagnostyczny)

Wartość ryczałtu za diagnostykę we wnioskowanym programie oszacowano w oparciu o zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu przedstawiony w opisie projektu programu:

1. Badania przy kwalifikacji
 1. Badania laboratoryjne:
 - a. morfologia krwi z rozmazem;
 - b. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

2. Badanie potwierdzające remisję choroby:
 - a. biopsja aspiracyjna szpiku;
2. Monitorowanie leczenia
 1. Morfologia krwi z rozmazem
 - a. co drugi tydzień przez pierwsze 2 cykle leczenia (56 dni), a następnie przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia
 - b. w przypadku modyfikacji dawki leku konieczne dodatkowe monitorowanie morfologii co drugi tydzień przez następne 2 cykle leczenia, a następnie przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi:
 2. Biopsja aspiracyjna szpiku w przypadku podejrzenia nawrotu/ progresji choroby lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi

Średni koszt badań laboratoryjnych (morfologia i test ciążowy) obliczono w oparciu o ceny badań laboratoryjnych, odnalezionych w ramach przeszukiwania zasobów internetowych (szczegóły zob. Tabela 64 w Załączniku 15.7, str. 116). Cenę morfologii oszacowano na 11,80 zł, natomiast cenę testu ciążowego na 11,00 zł.

Zgodnie z zapisem programu lekowego, przed objęciem pacjenta terapią oraz w trakcie leczenia w stanie zdrowotnym RFS, istotna jest ocena odsetka blastów we krwi obwodowej i szpiku kostnym. W tym celu wykonywana jest biopsja aspiracyjna szpiku, której koszt przyjęto zgodnie z kosztem procedury z grup zabiegowych: „Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego”, wynoszącym 337 zł (*DSOZ 129/2021*).

W tabeli poniżej podsumowano koszty oraz liczbę procedur wykonywanych przy kwalifikacji do proponowanego programu lekowego – koszty te naliczono jednorazowo.

Tabela 29. Koszt badań przy kwalifikacji do proponowanego programu lekowego Onureg.

Badanie	Liczba wykonanych badań	Cena jednostkowa	Średni koszt na jednego pacjenta
badania laboratoryjne			
morfologia krwi z rozmazem	1	11,80 zł	11,80 zł
test ciążowy ¹	1	11,00 zł	11,00 zł
badania potwierdzające remisję choroby			
biopsja aspiracyjna szpiku kostnego	1	337,00 zł	337,00 zł
Średni koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia			359,80 zł

1 wymagany u kobiet w wieku rozrodczym.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Morfologia oraz biopsja aspiracyjna szpiku będą wykonywane również w trakcie leczenia pacjenta w programie lekowym, w ramach monitorowania stanu pacjenta. Zalecaną częstość wykonywania badań odnaleziono w proponowanym programie lekowym (zamieszczony w *APD Onureg 2022*). Wykorzystując te informacje, w kolejnym kroku obliczono koszt monitorowania leczenia w jednym cyklu (28 dni).

Tabela 30. Koszt monitorowania leczenia w cyklu.

Badanie	Liczba badań/cykl (28 dni)	Cena jednostkowa	Średni koszt na jednego pacjenta	
morfologia krwi z rozmazem	co drugi tydzień przez pierwsze 2 cykle leczenia (56 dni), a następnie przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia	1,15	11,80 zł	13,62 zł
	co drugi tydzień przez następne 2 cykle leczenia, a następnie przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi w przypadku modyfikacji dawki leku	0,15	11,80 zł	1,82 zł
Biopsja aspiracyjna szpiku w przypadku podejrzenia nawrotu/ progresji choroby lub zgodnie ze wskazaniami medycznymi	0,30 *	337,00 zł		101,10 zł
Średni koszt monitorowania leczenia (w 28-dniowym cyklu)			116,53 zł	

* zgodnie z założeniem modelu globalnego (opartym na opinii eksperta klinicznego), częstość wykonywania biopsji aspiracyjnej szpiku w stanie RFS podczas leczenia wynosi 0,3/cykl 4-tygodniowy

Średni koszt monitorowania leczenia w jednym cyklu oszacowano na 116,53 zł. Koszty monitorowania naliczono w każdym cyklu. W modelu przyjęto, że w ciągu roku pacjent może otrzymać 13 pełnych cykli leczenia.

Podsumowując, ryczałt za diagnostykę związaną z proponowanym programem lekowym oszacowano na **144,21 zł** ($359,80 \text{ zł} + 13 \cdot 116,53 \text{ zł} / 13$), w przeliczeniu na jeden (4-tygodniowy) cykl modelu.

Koszt wizyty u specjalisty

W okresie przed nawrotem AML przy braku aktywnego leczenia oraz po nawrocie choroby, kiedy pacjent zostaje pod stałą obserwacją lekarza specjalisty przyjęto, że w trakcie każdego cyklu u każdego chorego zostanie jednokrotnie rozliczona wizyta w ramach świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu” o wycenie 75,00 zł (*DSOZ 129/2021*). W ramach świadczenia możliwe jest wykonanie m.in. standardowej diagnostyki laboratoryjnej.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Koszty diagnostyki i monitorowania – podsumowanie

W tabeli poniżej podsumowano koszty diagnostyki i monitorowania względem odsetek pacjentów w przeliczeniu na jeden cykl, u których, zgodnie z informacjami dostarczonymi przez Wnioskodawcę w modelu globalnym, należy te zabiegi przeprowadzić.

Tabela 31. Koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem w jednym cyklu (28 dni).

Kategorie diagnostyki i monitorowania	AZA	BSC
W trakcie aktywnego leczenia przed nawrotem AML (RFS „on treatment”) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnostyka związana z programem lekowym 	144,21 zł	0,00 zł
W trakcie najlepszego leczenia wspomagającego przed nawrotem AML (RFS „off treatment”) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wizyta u specjalisty (hematolog) ▪ Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego 	75,00 zł	132,29 zł
W trakcie leczenia po nawrocie AML <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wizyta u specjalisty (hematolog) 	75,00 zł	75,00 zł

W modelu nie doliczono oddzielnie kosztów wizyt monitorujących w programie zakładając, że badania diagnostyczne mogą być zlecane w ramach wizyt związanych z wydaniem leków pacjentom, naliczanym oddzielnie w każdym 4-tygodniowym cyklu (zob. Rozdział 8.2).

8.5 Koszty dalszego leczenia systemowego

W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono dalsze leczenie systemowe, następujące po nawrocie AML. Oszacowanie przeprowadzono dla terapii w podziale na:

- leczenie pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii:
 - cytarabina w niskich dawkach (LDArac),
 - azacytydyna podskórna (Vidaza),
 - schemat etopozyd+mitoksantron+cytarabina (Vep+Mit+ARAc),
 - schemat kladrybina+LDArac;
- leczenie pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii:
 - standardowe połączenie daunorubicyny i cytarabiny (3+7),
 - schemat idarubicyna+cytarabina (3+7),
 - kladrybina+cytarabina+mitoksantron w połączeniu z G-CSF (CLAG-M),
 - fludarabina+idarubicyna+cytarabina w połączeniu z G-CSF (FLAG-IDA).

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Odsetki pacjentów otrzymujących dalsze leczenie w badaniu *QUAZAR®-AML-001*, z wyszczególnieniem intensywnej i nieintensywnej CTH, przedstawiono w Rozdziale 6.5. Udziały schematów CTH stosowanych u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii oraz u pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii określono w oparciu o wyniki przeprowadzonego badania ankietowego (zob. Rozdział 15.8; treść badania ankietowego oraz wyniki przedstawiono również w analizie wpływu na budżet, zob. *BIA Onureg 2022*). Uwzględniając odsetki pacjentów otrzymujących dalsze leczenie oraz udziały poszczególnych schematów CTH wg polskich ekspertów, struktura dalszego leczenia pacjentów po wystąpieniu nawrotu przedstawia się następująco (zob. Tabela 32)

Tabela 32. Odsetki pacjentów otrzymujących terapie stosowanych po nawrocie w ramach dalszego leczenia systemowego (w oparciu o badanie *QUAZAR®-AML-001* i wyniki badania ankietowego).

Ramie leczenia	Nieintensywna CTH				Intensywna chemioterapia
	LDArac	azacytydyna s.c.	kladrybina+LDArac	Vep+Mit+ARAc	
AZA+BSC	■	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■	■

Tabela 33 przedstawia schematy dawkowania substancji czynnych w poszczególnych schematach dalszego leczenia u pacjentów nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii.

Tabela 33. Schematy dawkowania terapii stosowanych w dalszym leczeniu systemowym u pacjentów nie kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii.

Substancja czynna	Droga podania	Dawka *	Dni cyklu leczenia	Długość cyklu leczenia	
leczenie pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii					
LDArac	s.c.	20 mg (<i>fixed dose</i>)	1.-10., jedna dawka co 12 godz.	28	
azacytydyna s.c. (Vidaza)	s.c.	75 mg/m ² [^]	1.-7.	28	
Vep+Mit+ARAc	etopozyd	i.v.	80 mg/m ² [^]	1.-6.	
	mitoksantron	i.v.	6 mg/m ² [^]	1.-6.	-
	cytarabina	s.c.	1 000 mg/m ² [^]	1.-6.	
Kladrybina +LDArac	kladrybina	i.v.	5 mg/m ² [^]	cykl 1.: dni 1.5. cykl 2.: dni 1.-3.	28
	cytarabina	s.c.	40 mg/m ² [^]	1.-10.	

[^] do oszacowania właściwych dawek azacytydyny doustnej, daunorubicyny oraz cytarabiny wykorzystano średnią powierzchnię ciała chorych na AML (średnia BSA = 1,85 m², obliczona w oparciu o dane z badania *QUAZAR®-AML-001*).

* schematy dawkowania zaczerpnięto z dostępnej literatury (*PALG-AML 2/2016, Amadori 1991*) i założeń modelu globalnego

Koszty intensywnej chemioterapii (również stosowanej w reindukcji remisji) można rozliczyć w ramach dedykowanej grupy JGP „S01. Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.”. W związku z powyższym,

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

koszty lekowe oraz koszty administracji schematów intensywnej chemioterapii wskazywanych przez ekspertów w badaniu ankietowym (daunorubicyna i cytarabina [3+7], idarubicyna+cytarabina [3+7], FLAG-M, FLAG-IDA) przyjęto na poziomie średniej wyceny jednostek hospitalizacji w ramach grupy S01 (50 280,70 zł; dane dostępne na portalu statystyki.nfz.gov.pl).

W następnej tabeli przedstawiono oszacowania kosztów jednostkowych (za mg) poszczególnych leków wchodzących w skład terapii opcjonalnych. Wybierając źródło ceny jednostkowej dla danej substancji w pierwszej kolejności korzystano z publikowanych przez NFZ średnich kosztów rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych bądź chemioterapii (najnowsza publikacja dotyczy danych z listopada 2021, *DGL 31/01/2022*). W przypadku braku danych dla poszukiwanej terapii w kolejnym kroku korzystano z katalogu refundowanych substancji czynnych (części A – zawierającej substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, *DGL 171/2021*) oraz odnalezionych postępowań przetargowych (platformazakupowa.pl, dane z ostatniego odnalezionego rozstrzygniętego przetargu na dostawy danej substancji czynnej).

Tabela 34. Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach dalszego leczenia systemowego.

Lek/Prezentacja	Cena za miligram substancji czynnej	Źródło oszacowania kosztów jednostkowych
cytarabina	0,08757 zł	Średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii (<i>DGL 31/01/2022</i>)
azacytydyna s.c.	5,62580 zł	Średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii (<i>DGL 31/01/2022</i>)
kladrybina	24,29675 zł	Dane przetargowe dotyczących dostawy produktów leczniczych i wyrobów medycznych ¹
etopozyd	0,15550 zł	Dane przetargowe dotyczących dostawy produktów leczniczych i wyrobów medycznych ¹
mitoksantron	11,34000 zł	Dane z katalogu refundowanych substancji czynnych (część A – substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP; <i>DGL 171/2021</i>)

¹ dostęp on-line pod adresem: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/563126>; data ostatniego dostępu: 24.02.2022 r.

W modelu przyjęto, że po nawrocie AML pacjent niekwalifikujący się do terapii intensywnej może otrzymać:

- 4 cykle leczenia LDARac,
- 3 cykle leczenia azacytydyną podskórną,
- 2 cykle leczenia kladrybiną w skojarzeniu z LDARac,

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

- 1 cykl leczenia schematem Vep+Mit+ARAc.

Założono także, że pacjenci kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii mają rozliczona jedną hospitalizację w ramach grupy S01.

Koszty całkowite dalszego leczenia systemowego, wyznaczono poprzez przemnożenie sumy kosztów jednego cyklu terapii i kosztów administracji leczenia (szczegóły zob. Rozdział 8.2, str. 52), oraz średniej liczby cykli terapii podawanych pacjentowi po nawrocie choroby – podsumowanie w poniższej tabeli.

Tabela 35. Koszty dalszego leczenia systemowego w przeliczeniu na 1 cykl.

Schemat leczenia	Koszt 1 cyklu	Koszt administracji 1 cyklu	Łączny koszt
LDArac	35,03 zł	6 860,00	6 895,03
azacytydyna s.c. (Vidaza)	5 475,22 zł	4 802,00	10 277,22
kladrybina+LDArac	1 931,51	13 720,00	15 651,51
Vep+Mit+ARAc	1 869,21	4 116,00	5 985,21
intensywna chemioterapia	-	-	50 280,70

Ostatecznie, uwzględniając odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne schematy dalszego leczenia, koszty cyklu leczenia oraz liczbę podanych cykli, średni koszt dalszego leczenia systemowego, stosowanego po nawrocie ostrej białaczki szpikowej, oszacowano odpowiednio na 19 440,02 zł w ramieniu azacytydyny doustnej oraz 26 460,88 zł w ramieniu BSC, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

8.6 Koszty przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)

W analizie oszacowano koszty przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych dla odsetka pacjentów, u których ostatecznie mogło dojść do przeprowadzenia tego zabiegu (szczegóły zob. Rozdział 6.5, str. 41).

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów związanych z HSCT:

- koszt procedury przeszczepienia,
- koszt badania zgodności tkankowej,
- koszt procedury doboru dawcy niespokrewnionego i/lub haploidentycznego.

Do obliczeń wykorzystano dane statystyczne publikowane przez NFZ, dotyczące świadczeń grupowych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (portal statystyki.nfz.gov.pl, dane za 2020 r.). Koszt

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

procedury obliczono jako średnią ważoną, za wagi przyjmując liczby wskazań do przeszczepienia w AML, publikowane w biuletynach informacyjnych Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant" za 2020 rok (*Poltransplant 2021*). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Koszty przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych i odsetki związanych z nimi hospitalizacji.

JGP	Kod świadczenia	Średnia wartość jednostek hospitalizacji	Liczba hospitalizacji związanych z przeszczepieniem
S21 – Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	5.51.01.0016021	57 646 zł	3
S22 – Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	5.51.01.0016022	149 802 zł	62
S23 – Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	5.51.01.0016023	306 299 zł	188*
Średni koszt przeszczepienia komórek krwiotwórczych		264 999 zł	

* zsumowano liczby wskazań do alotransplantacji od dawcy niespokrewnionego i alotransplantacji od dawcy haploidentycznego.

Do kosztów przeszczepienia doliczono koszt badania zgodności tkankowej, a w przypadku dawców niespokrewnionych dodano również koszt procedury doboru dawcy – posłużono się danymi odnalezionymi w analizie wnioskodawcy dotyczącej zastosowania wenetoklaksu w leczeniu AML, ocenianej przez AOT-MiT (*AWB Venclxyto 2021*), którą uznano za najbardziej wiarygodne i aktualne źródło. Odnośnie procedury przeszczepienia komórek krwiotwórczych oraz badania zgodności tkankowej przyjęto założenie, że 100% pacjentów zakwalifikowanych do HSCT zostanie poddanych tym procedurom. Odsetek pacjentów, u których uwzględniono koszt procedury doboru dawcy niespokrewnionego i/lub haploidentycznego obliczono w oparciu o liczby hospitalizacji związanych z HSCT u chorych na AML, publikowane w biuletynach „Poltransplant” za 2020 rok (*Poltransplant 2021*). Wyniki podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 37. Średnie koszty całkowite przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Nazwa procedury	Koszt procedury	Odsetek pacjentów, u których uwzględniono koszt procedur	Koszt z uwzględnieniem odsetka pacjentów	Źródło oszacowania
Przeszczepienie komórek krwiotwórczych	264 999 zł	100,0%	264 999,29 zł	https://statystyki.nfz.gov.pl/
Badania zgodności tkankowej	566,66 zł	100,0%	566,66 zł	<i>AWB Venclxyto 2021</i>
Procedura doboru dawcy niespokrewnionego i/lub haploidentycznego	15 000,00 zł	74,3%	11 146,25 zł	<i>AWB Venclxyto 2021</i>
Łączny średni koszt HSCT			276 712,19 zł	

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Uwzględniając odsetki pacjentów, którzy zostali poddani HSCT (zob. Rozdział 6.5, str. 41), średni koszt przeszczepienia komórek krwiotwórczych oszacowano na 17 432,87 zł w ramieniu azacytydyny doustnej oraz 37 909,57 zł w ramieniu BSC, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących rozkładu czasu do zastosowania HSCT w badaniu RCT, koszty związane z przeszczepieniem modelowano jak leczenie kolejnej linii, tj. naliczono w momencie przejścia chorego do stanu potwierdzenia nawrotu AML.

8.7 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AEs)

W analizie uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. obserwowanych w badaniu *QUAZAR[®]-AML-001* (zob. Rozdział 6.4). W analizie podstawowej założono, że AEs w stopniu 3.-4. wymagają hospitalizacji, tj. koszty jednostkowych zdarzeń oszacowano poprzez dopasowanie do poszczególnych zdarzeń niepożądanych odpowiednich świadczeń grupowanych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (portal *statystyki.nfz.gov.pl*, dane za 2020 r.), w ramach których możliwe jest rozliczenie hospitalizacji związanej z danym typem AE oraz oszacowanie średniego kosztu jednostki hospitalizacji w tej grupie. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie AEs oraz przypisane do nich koszty świadczeń JGP.

Tabela 38. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego w ramach JGP.

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia zdarzenia	Źródło oszacowania
Neutropenia	2 324,05 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI, S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA, S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI w 2020 roku
Małopłytkowość	1 242,76 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: S13 SKAZY KRWOTOCZNE- KOMPLEKSOWA OCENA STANU ZDROWIA >1 DNIA, S15 SKAZY KRWOTOCZNE- ROZSZERZONA OCENA STANU ZDROWIA < 2 DNI, S16 SKAZY KRWOTOCZNE- OCENA STANU ZDROWIA < 2 DNI w 2020 roku
Niedokrwistość	2 324,05 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI, S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA, S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI w 2020 roku
Gorączka neutropeniczna	5 866,41 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI w 2020 roku
Biegunka	1 783,61 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ w 2020 roku

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia zdarzenia	Źródło oszacowania
Wymioty	1 783,61 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ w 2020 roku
Nudności	1 783,61 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ w 2020 roku
Zmęczenie	1 783,61 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie JGP F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ w 2020 roku

[^] za wagi przyjęto liczby hospitalizacji w każdej z uwzględnionych JGP (dane dostępne na statystyki.nfz.gov.pl).

Przyjmując powyższe koszty jednostkowe oraz częstotliwości występowania zdarzeń opisane w Rozdziale 6.4 (str. 40) wyznaczono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w uwzględnionych w modelu ramionach leczenia – przedstawiono je w kolejnej tabeli.

Tabela 39. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (analiza podstawowa).

Interwencja	Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
Azacetydyna doustna	2 471,47 zł
BSC	1 613,54 zł

Łączne koszty leczenia AEs naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

W deterministycznej analizie wrażliwości (zob. Warianty analizy uwzględnione w analizie scenariuszowej Tabela 43, str. 76) przyjęto odsetki epizodów AEs wymagających opieki szpitalnej lub leczenia ambulatoryjnego w oparciu o założenia modelu globalnego oraz potwierdzone przez polskiego eksperta klinicznego w ramach badania ankietowego (szczegóły dot. badania ankietowego zamieszczono w *BIA Onureg 2022*). Szczegóły, wraz z kosztami leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego przedstawia kolejna tabela.

Tabela 40. Odsetki przypadków leczenia AEs w warunkach ambulatoryjnych i w warunkach hospitalizacji (w oparciu o wyniki badania ankietowego) oraz koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego (leczenie szpitalne i ambulatoryjne).

Zdarzenie niepożądane	% przypadków leczonych w warunkach hospitalizacji	% przypadków leczonych w warunkach ambulatoryjnych	Średni koszt leczenia pojedynczego wystąpienia AE
Neutropenia	0%	100%	75,00 zł
Małopłytkowość	5%	95%	133,39 zł
Niedokrwistość	0%	100%	75,00 zł
Gorączka neutropeniczna	95%	5%	5 576,84 zł
Biegunka	5%	95%	130,98 zł
Wymioty	5%	95%	130,98 zł

Onureg (azacetydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Zdarzenie niepożądane	% przypadków leczonych w warunkach hospitalizacji	% przypadków leczonych w warunkach ambulatoryjnych	Średni koszt leczenia pojedynczego wystąpienia AE
Nudności	0%	100%	44,00 zł
Zmęczenie	5%	95%	130,86 zł

Koszty leczenia ambulatoryjnego szacowano według kosztów jednostkowych świadczeń „W11. Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu” o wycenie jednostkowej 44,00 zł lub „W12. Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu”, o wycenie jednostkowej 75,00 zł (DSOZ 129/2021).

Oszacowany w tym wariancie średni łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wynosi 722.73 zł (AZA p.o.) i 488,53 zł (BSC) w przeliczeniu na jednego pacjenta. Oszacowanie podstawowe oparte na założeniu hospitalizacji u 100% pacjentów stanowi zatem podejście konserwatywne (prowadzące do zwiększenia inkrementalnych kosztów ocenianej interwencji).

8.8 Koszty opieki końca życia

W modelu naliczano jednorazowo u każdego pacjenta koszt opieki paliatywnej prowadzonej u schyłku życia chorego. W analizie wykorzystano dane odnalezione w poczynionej wcześniej analizie dotyczącej leczenia AML, składanej do AOTMiT – koszt ten wynosił 5 892,67 zł (AWB Venclyxto 2021). Najnowsze dane dotyczące wskaźnika CPI w kategorii „Zdrowie” pochodzą z 2020 roku, w związku z czym oszacowanie to uznano za aktualne na chwilę obecną.

Koszt opieki końca życia naliczano w momencie zgonu pacjenta, niezależnie od stosowanego leczenia.

9 Walidacja modelu

9.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 11.4 (str. 83).

9.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania azacytydyny doustnej we wskazaniu leczenia ostrej białaczki szpikowej (Rozdział 3, str. 19). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 13, str. 103).

9.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej porównano krzywą przeżycia całkowitego (OS) uzyskaną w modelu ekonomicznym w ramieniu BSC do krzywej przeżycia modelowanej w oparciu o dane z badania *Baer 2008*, odnalezionego w ramach niesystematycznego przeglądu i uznanego za najbardziej zbliżone po względem wskazania klinicznego do populacji docelowej niniejszej analizy. Należy zaznaczyć, że dane OS z badania zostały również wykorzystane na potrzeby wyznaczenia liczebności próby w badaniu rejestracyjnym dla produktu Onureg (*QUAZAR®-AML-001*), co dodatkowo uzasadnia uznanie go za wiarygodne źródło walidacji.

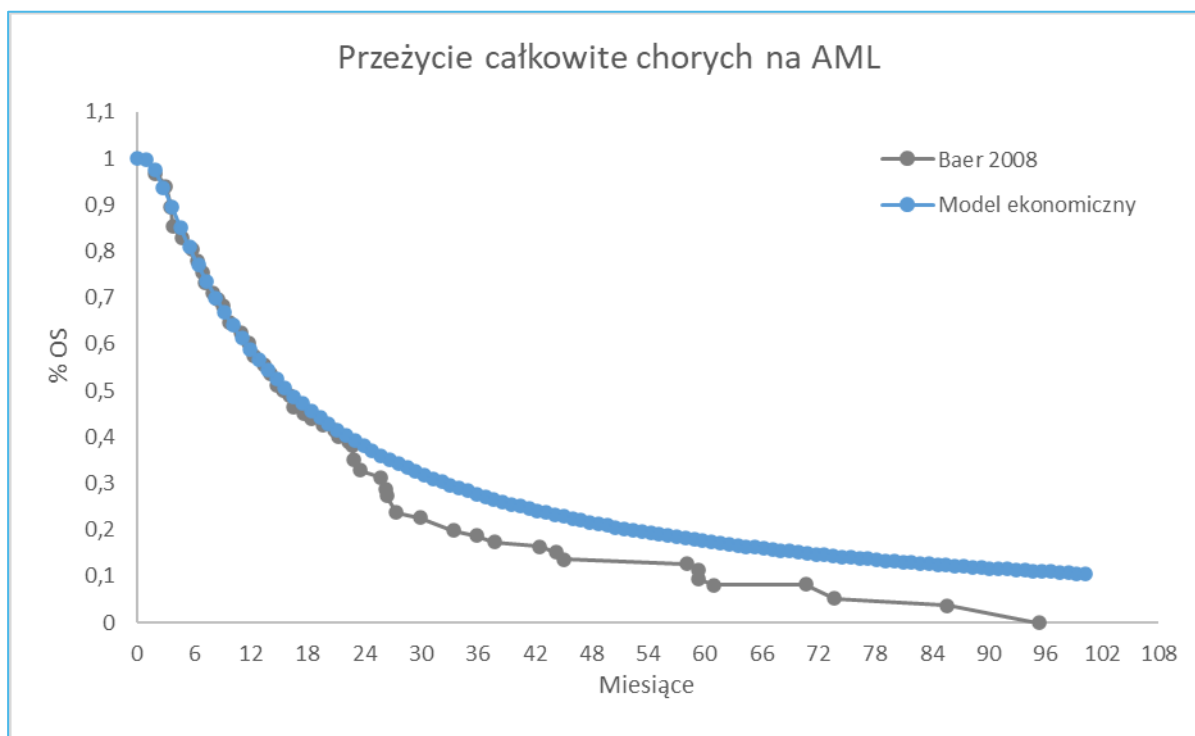
Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Autorzy publikacji *Baer 2008* przeprowadzili analizę dotyczącą oceny przeżycia chorych na ostrą białaczkę szpikową w wieku 60 lat lub starszych, u których po uzyskaniu pierwszej remisji choroby stosowano immunoterapię (leczenie niskimi dawkami IL-2 vs brak aktywnej terapii).

Na wykresie poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo przeżycia według oszacowań modelu (ramię BSC) w porównaniu do odczytanych z wykresu danych z ramienia BSC (brak aktywnego leczenia podtrzymującego) z analizy *Baer 2008*.

Wykres 8. Porównanie krzywych przeżycia: z analizy *Baer 2008* oraz uzyskanej w modelu.



Wyniki modelu w zakresie czasu przeżycia całkowitego chorych na AML należy uznać za pozytywnie zwalidowane – na podstawie oceny wizualnej stwierdzono, że uzyskane krzywe pokrywają się do około 18 miesięcy przeżycia, a mediany OS dla obu krzywych były bardzo zbliżone (16 vs 15 mies.).

W dalszych punktach czasowych odsetki przeżycia chorych opisanych w analizie *Baer 2008* są niższe od odsetków uzyskanych w modelu ekonomicznym o około 10 punktów procentowych, co może wynikać z małej liczby pacjentów obserwowanych w dalszym etapie analizy w badaniu *Baer 2008* ($n = 82$ na początku analizy, $n = 49$ po roku obserwacji, $n = 15$ po 3 latach obserwacji) i w konsekwencji – dużą niepewnością długookresowych estymacji po dwóch latach obserwacji.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Warto również zwrócić uwagę na fakt, że analiza *Baer 2008* została przeprowadzona w oparciu o próbę kliniczną *CALGB 9720*, do której włączano pacjentów od marca 1998 roku do stycznia 1999 roku (*Baer 2002*). Z dużym prawdopodobieństwem można wysnuć wniosek, że obecnie, w efekcie ogólnej poprawy opieki nad pacjentów, leczenie wspomagające chorych na AML może prowadzić do uzyskania dłuższego przeżycia pacjentów w porównaniu do BSC stosowanego w czasie prowadzenia badania *CALGB 9720*.

10 Zestawienie parametrów modelu

10.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 41.

Tabela 41. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMIT 2016
Horyzont czasowy	Dożywni (30 lat)	Założenie własne
Długość cyklu modelu	28 dni	Założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5%	AOTMIT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	AOTMIT 2016
Charakterystyka populacji docelowej		
Średni wiek	■	CSR badania QUAZAR®-AML-001
Odsetek mężczyzn	■	CSR badania QUAZAR®-AML-001
Średnia masa ciała	■	CSR badania QUAZAR®-AML-001
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	■	CSR badania QUAZAR®-AML-001
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywe OS dla schematów AZA i BSC	model uogólniony gamma (krzywe zależne; parametry modeli OS zob. Tabela 57, str. 106)	Analiza przeżycia na podstawie indywidualnych danych OS pacjentów z badania QUAZAR®-AML-001
Krzywe RFS dla schematów AZA i BSC	model log-logistyczny (krzywe zależne; parametry modeli RFS zob. Tabela 59, str. 107)	Analiza przeżycia na podstawie indywidualnych danych RFS pacjentów z badania QUAZAR®-AML-001
Średni czas trwania leczenia	Według krzywej Kaplana-Meiera wyznaczonej w oparciu o czas leczenia z badania	Analiza przeżycia na podstawie indywidualnych danych ToT pacjentów z badania QUAZAR®-AML-001
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w stanie RFS „on treatment”	■	CSR badania QUAZAR®-AML-001

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Użyteczność w stanie RFS „off treatment”	■	CSR badania QUAZAR®-AML-001
Użyteczność w stanie nawrotu choroby	0,74	Oliva 2021 (średnia ważona z analiz Horvath Walsh 2019, Leunis 2014, Marmola 2017)
Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z AEs (AZA i BSC)	AZA: ■ BSC: ■ (cyklu 4-tyg.)	CSR badania QUAZAR®-AML-001
Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z HSCT	0,025	AWA Venclxyto 2021; założenie własne
Koszty i zużyte zasoby		
Cena efektywna za opakowanie Onureg 7 tabl. a 300 mg	cena z RSS: ■ cena bez RSS: ■	Dane od Wnioskodawcy
Cena efektywna za opakowanie Onureg 7 tabl. a 200 mg	cena z RSS: ■ cena bez RSS: ■	Dane od Wnioskodawcy
Udziały dawek azacytydyny doustnej 200/300 mg (w mg)	Onureg 300 mg: ■ Onureg 200 mg: ■	Oszacowania własne w oparciu o dane z CSR badania QUAZAR®-AML-001
Koszt 1 cyklu leczenia azacytydyną doustną	cena z RSS: ■ cena bez RSS: ■	Obliczenia własne w oparciu o dane od Wnioskodawcy
Odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne terapie w ramach leczenia towarzyszącego (BSC) w poszczególnych stanach zdrowotnych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 23, str. 54)	Globalny model farmakoekonomiczny
Koszt 1 cyklu leczenia towarzyszącego	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 24 str. 54)	Obliczenia własne w oparciu o informacje z raportu refundacyjnego NFZ dla leków refundowanych w ramach listy aptecznej (DGL 23/02/2022) oraz średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii (DGL 31/01/2022)
Koszty związane z przyjęciem pacjenta w trybie ambulatoryjnym (leczenie AZA)	108,16 zł	DGL 16/2022
Koszty hospitalizacji hematologicznej u dorosłych	686,00 zł	DGL 17/2022
Koszty intensywnej chemioterapii podawanych dożylnie poza programem lekowym	50 280,70 zł	Średni koszt jednostek hospitalizacji w ramach JGP „S01. Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.” (statystyki.nfz.gov.pl)
Ryczałt za diagnostykę związaną z proponowanym programem lekowym (w przeleczeniu na 1 cykl)	144,21 zł	Oszacowania własne w oparciu o ceny badań laboratoryjnych (przeszukiwanie zasobów internetowych), koszt biopsji aspiracyjnej szpiku (DSOZ 129/2021), zalecenia ad. częstości wykonywania procedur (APD Onureg 2022)
Koszt wizyty u specjalisty	75,00 zł	DSOZ 129/2021
Koszt przetoczeń preparatów krwi	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 27, str. 57)	Obliczenia własne w oparciu o koszty przetoczeń preparatów krwi oraz koszt

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
		hospitalizacji związanej z przetoczeniem (DSOZ 1/2022)
Koszty 1 cyklu diagnostyki i monitorowania (RFS „on treatment”)	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 31, str. 61)	Obliczenia własne w oparciu o wytyczne dotyczące diagnostyki w projekcie programu lekowego (APD Onureg 2022) oraz ceny badań laboratoryjnych
Koszty 1 cyklu diagnostyki i monitorowania AZA i BSC (RFS „off treatment”)	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 31, str. 61)	Obliczenia własne w oparciu o wytyczne dotyczące diagnostyki w projekcie programu lekowego (APD Onureg 2022) oraz ceny badań laboratoryjnych
Koszty 1 cyklu diagnostyki i monitorowania AZA i BSC (nawrót AML)	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 31, str. 61)	Obliczenia własne w oparciu o wytyczne dotyczące diagnostyki w projekcie programu lekowego (APD Onureg 2022) oraz ceny badań laboratoryjnych
Odsetki poszczególnych terapii u pacjentów otrzymujących dalsze leczenie systemowe	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 65, str. 117)	CSR badania QUAZAR®-AML-001
Średni koszt dalszego leczenia systemowego w przeliczeniu na 1 pacjenta (AZA i BSC)	AZA: 19 440,02 zł BSC: 26 460,88 zł	Obliczenia własne w oparciu o koszty jednostkowe uwzględnionych preparatów (DGL 31/01/2022, DGL 171/2021, platformazakupowa.pl, statystyki.nfz.gov.pl) oraz odsetki chorych otrzymujących dalsze leczenie systemowe po nawrocie AML (wyniki badania ankietowego [BIA Onureg 2022])
Odsetki pacjentów, u których przeprowadzono HSCT (AZA i BSC)	AZA: 6,3% BSC: 13,7%	Badanie QUAZAR®-AML-001
Średni koszt HSCT w przeliczeniu na 1 pacjenta	AZA: 17 432,87 zł BSC: 37 909,57 zł	Obliczenia własne w oparciu o statystyki.nfz.gov.pl, AWB Venclxyto 2021 oraz Poltransplant 2021
Łączny średni koszt HSCT	276 712,19 zł	Obliczenia własne w oparciu o dane z AWB Venclxyto 2021 oraz Poltransplant 2021
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopnia dla schematów AZA+BSC i PBO+BSC	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 11, str. 40)	CSR badania QUAZAR®-AML-001
Sposób szacowania kosztów związanych z leczeniem AEs	Leczenie AEs jedynie w ramach hospitalizacji (zob. Tabela 38, str. 66)	Obliczenia własne w oparciu o koszty świadczeń grupowanych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (portal statystyki.nfz.gov.pl)
Koszty leczenia AEs (AZA i BSC)	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 38, str. 66)	Średni koszt hospitalizacji w wybranych grupach JGP (statystyki.nfz.gov.pl)
Koszty opieki końca życia	5 892,67 zł	AWB Venclxyto 2021
Wskaźnik RDI	■	CSR badania QUAZAR®-AML-001

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

10.2 Analiza wrażliwości

10.2.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia testowane w analizie wrażliwości scenariusze. Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy. Analizę rozbito na **analizę jednokierunkową** (w której testowane są alternatywne wartości pojedynczych parametrów) oraz **analizę scenariuszową** (w której testowane są alternatywne założenia modelu). Założenia przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 42, Tabela 43).

Analiza jednokierunkowa

Tabela 42. Warianty analizy uwzględnione w analizie jednokierunkowej.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
1	Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	0,0%	5,0%	Założenia własne oparte na wytycznych AOTMiT 2016
2	Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	0,0%	5,0%	Założenia własne oparte na wytycznych AOTMiT 2016
3	Średnia powierzchnia ciała (BSA)	■	■	■	Założenie własne: zmniejszenie/zwiększenie BSA o 20%
4	Koszty leczenia AEs (AZA)	2 471,47 zł	1 977,17 zł	2 965,76 zł	Założenie własne: zmniejszenie/zwiększenie kosztów o 20%
5	Koszty leczenia AEs (BSC)	1 613,54 zł	1 290,83 zł	1 936,25 zł	Założenie własne: zmniejszenie/zwiększenie kosztów o 20%
6	Koszty opieki końca życia	5 892,67 zł	4 714,14 zł	7 071,20 zł	Założenie własne: zmniejszenie/zwiększenie kosztów o 20%
7	Koszty 1 cyklu diagnostyki i monitorowania (RFS „on treatment”)	144,21 zł	115,37 zł	173,05 zł	Założenie własne: zmniejszenie/zwiększenie kosztów o 20%
8	Koszty 1 cyklu diagnostyki i monitorowania AZA (RFS „off treatment”)	75,00 zł	60,00 zł	90,00 zł	Założenie własne: zmniejszenie/zwiększenie kosztów o 20%
9	Koszty 1 cyklu diagnostyki i monitorowania BSC (RFS „off treatment”)	132,29 zł	105,83 zł	158,75 zł	Założenie własne: zmniejszenie/zwiększenie kosztów o 20%
10	Koszty 1 cyklu diagnostyki, monitorowania i przetoczeń AZA (nawrót AML)	1 950,20 zł	1 560,16 zł	2 340,24 zł	Założenie własne: zmniejszenie/zwiększenie kosztów o 20%

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
11	Koszty 1 cyklu diagnostyki, monitorowania i przetoczeń BSC (nawrót AML)	2 140,30 zł	1 712,24 zł	2 568,36 zł	Założenie własne: zmniejszenie/zwiększenie kosztów o 20%
12	Średni koszt dalszego leczenia systemowego w przeliczeniu na 1 pacjenta (AZA)	■	■	■	Założenie własne: zmniejszenie/zwiększenie kosztów o 20%
13	Średni koszt dalszego leczenia systemowego w przeliczeniu na 1 pacjenta (BSC)	26 460,88 zł	21 168,70 zł	31 753,05 zł	Założenie własne: zmniejszenie/zwiększenie kosztów o 20%
14	Średni koszt HSCT	276 712,19 zł	221 369,76 zł	332 054,63 zł	Założenie własne: zmniejszenie/zwiększenie kosztów o 20%
15	Koszty związane z przyjęciem pacjenta w trybie ambulatoryjnym (leczenie AZA)	108,16 zł	86,53 zł	129,79 zł	Założenie własne: zmniejszenie/zwiększenie kosztów o 20%
16	Odsetki pacjentów, u których przeprowadzono HSCT (AZA)	6,3%	3,2%	9,4%	95% przedział ufności oszacowany w oparciu o dane z badania QUAZAR®-AML-001
17	Odsetki pacjentów, u których przeprowadzono HSCT (BSC)	13,7%	9,3%	18,1%	95% przedział ufności oszacowany w oparciu o dane z badania QUAZAR®-AML-001
18	Użyteczność w stanie RFS „on treatment”	■	■	■	Zmniejszenie/zwiększenie wartości użyteczności o przedział ufności oszacowany w oparciu o dane z CSR badania QUAZAR®-AML-001
19	Użyteczność w stanie RFS „off treatment”	■	■	■	Zmniejszenie/zwiększenie wartości użyteczności o przedział ufności oszacowany w oparciu o dane z CSR badania QUAZAR®-AML-001
20	Użyteczność w stanie nawrotu choroby	0,74	0,71	0,77	Zmniejszenie/zwiększenie wartości użyteczności o przedział ufności oszacowany w oparciu o dane z <i>Leunis 2014</i>
21	Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z AEs (AZA)	0,106	0,085	0,128	Założenie własne: zmniejszenie/zwiększenie kosztów o 20%
22	Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z AEs (BSC)	0,080	0,064	0,097	Założenie własne: zmniejszenie/zwiększenie kosztów o 20%
23	Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z HSCT	0,025	0,020	0,029	Założenie własne: zmniejszenie/zwiększenie spadku użyteczności o 20%
24	Wskaźnik RDI	■	■	■	95% przedział ufności oszacowany w oparciu o dane z CSR badania QUAZAR®-AML-001

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Analiza scenariuszowa

Tabela 43. Warianty analizy uwzględnione w analizie scenariuszowej.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Scenariusz analizy wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S1	Brak uwzględnienia kosztów leczenia AEs i obniżenia użyteczności związanych z AEs	Koszty leczenia AEs (AZA): 2 471,47 zł Koszty leczenia AEs (BSC): 1 613,54 zł Obniżenie użyteczności związane z AEs (AZA): ██████ Obniżenie użyteczności związane z AEs (BSC): ██████	Koszty leczenia AEs (AZA): 0,00 zł Koszty leczenia AEs (BSC): 0,00 zł Obniżenie użyteczności związane z AEs (AZA): 0,00 Obniżenie użyteczności związane z AEs (BSC): 0,00	Założenie własne – brak uwzględnienia kosztów i efektów związanych z AEs
S2	Brak uwzględnienia kosztów HSCT i obniżenia użyteczności związanych z HSCT	Łączny średni koszt HSCT: 276 712,19 zł Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z HSCT: 0,025	Łączny średni koszt HSCT: 0,00 zł Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z HSCT: 0,00	Założenie własne – brak uwzględnienia kosztów i efektów związanych z HSCT
S3	Brak uwzględnienia kosztów dalszego leczenia systemowego w przeliczeniu na 1 pacjenta (AZA i BSC)	AZA: ██████ BSC: ██████	AZA: 0,00 zł BSC: 0,00 zł	Założenie własne – brak uwzględnienia kosztów
S4	Roczna stopa dyskonta dla kosztów i efektów	Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	Założenie własne – brak uwzględnienia kosztów
S5	Średni czas trwania leczenia (zgodnie z krzywą RFS)	Według krzywej Kaplana-Meiera wyznaczonej w oparciu o czas leczenia z badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>)	Zgodnie z krzywą czasu do nawrotu choroby (RFS)	Założenie własne w oparciu o krzywą RFS (dane z CSR do badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>)
S6	Średni czas trwania leczenia (wg średniej liczby cykli w badaniu <i>QUAZAR®-AML-001</i>)	Według krzywej Kaplana-Meiera wyznaczonej w oparciu o czas leczenia z badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>)	Według średniej liczby cykli w badaniu <i>QUAZAR®-AML-001</i>	Założenie własne w oparciu o dane z CSR do badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>
S7	Krzywe OS dla schematów AZA i BSC (log-normalny)	Krzywe parametryczne modelu uogólnionego gamma (krzywe zależne), dopasowane do danych z badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>	Krzywe parametryczne modelu log-normalnego (krzywe zależne), dopasowane do danych z badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>	Założenie własne w oparciu o dane z CSR do badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>
S8	Krzywe OS dla schematów AZA i BSC (log-logistyczny)	Krzywe parametryczne modelu uogólnionego gamma (krzywe zależne), dopasowane do danych z badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>	Krzywe parametryczne modelu log-logistycznego (krzywe zależne), dopasowane do danych z badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>	Założenie własne w oparciu o dane z CSR do badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>
S9	Sposób modelowania OS	Krzywe zależne	Modelowanie według krzywej Kaplana-Meiera z ekstrapolacją modelem uogólnionym gamma	Założenie własne w oparciu o dane z CSR do badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>
S10	Krzywe RFS dla schematów AZA i BSC (Gompertz)	Krzywe parametryczne modelu log-logistycznego (krzywe zależne), dopasowane do danych z badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>	Krzywe parametryczne modelu Gompertza (krzywe zależne), dopasowane do danych z badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>	Założenie własne w oparciu o dane z CSR do badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Scenariusz analizy wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S11	Krzywe RFS dla schematów AZA i BSC (uogólniony gamma)	Krzywe parametryczne modelu log-logistycznego (krzywe zależne), dopasowane do danych z badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>	Krzywe parametryczne modelu uogólnionego gamma (krzywe zależne), dopasowane do danych z badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>	Założenie własne w oparciu o dane z CSR do badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>
S12	Sposób modelowania RFS	Krzywe zależne	Modelowanie według krzywej Kaplana-Meiera z ekstrapolacją log-logistyczną	Założenie własne w oparciu o dane z CSR do badania <i>QUAZAR®-AML-001</i>
S13	Horyzont czasowy (15 lat)	Dożywni (30 lat)	15 lat	Założenie własne
S14	Horyzont czasowy (35 lat)	Dożywni (30 lat)	35 lat	Założenie własne
S15	Użyteczności stanów zdrowotnych (zestaw użyteczności: <i>Stein 2019</i>)	RFS „on treatment”: █████ RFS „off treatment”: █████ Nawrót AML: 0,74	RFS „on treatment”: █████ RFS „off treatment”: █████ Nawrót AML: 0,62	Założenie własne w oparciu o dane z analizy <i>Stein 2019</i>
S16	Użyteczności stanów zdrowotnych (zestaw użyteczności: <i>Joshi 2019</i>)	RFS „on treatment”: █████ RFS „off treatment”: █████ Nawrót AML: 0,74	RFS „on treatment”: █████ RFS „off treatment”: █████ Nawrót AML: 0,51	Założenie własne w oparciu o dane z analizy <i>Joshi 2019</i>
S17	Sposób szacowania kosztów związanych z leczeniem AEs	Leczenie AEs jedynie w ramach hospitalizacji (zob. Tabela 38, str. 66)	Leczenie AEs przy założeniu możliwości leczenia ambulatoryjnego (zob. Tabela 40, str. 67)	Założenie własne w oparciu o wyniki badania ankietowego (<i>BIA Onureg 2022</i>)
S18	Wskaźnik RDI	█████	100%	Wariant z założeniem planowanego dawkowania
S19	Obniżenie użyteczności po HSCT naliczane przez jeden rok	█████	█████	Założenie własne

10.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W kolejnej tabeli zebrano zestawienie parametrów oraz przypisanych im rozkładów probabilistycznych na potrzeby przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości, w ramach której parametrom wejściowym przypisano, w zależności od oczekiwanego przebiegu zmienności, odpowiednie rozkłady probabilistyczne – beta, gamma, log-normalny, normalny bądź Dirichleta. Do łącznego zróżnicowania parametrów krzywej OS i RFS zastosowano rozkład Choleskiego.

W celu zdefiniowania niepewności parametrów tam, gdzie było to możliwe, wykorzystywano błąd standardowy ze źródeł przyjmowanych wartości, a w przypadku braku takich danych, odchylenie standardowe lub 95% przedziały ufności.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

W poniższej tabeli przedstawiono główne założenia tej analizy, natomiast pełny zestaw danych wejściowych modelu, przypisanych im rozkładów probabilistycznych oraz parametrów tychże rozkładów przedstawiono w ramach arkusza Microsoft Excel 2019 zawierającego model ekonomiczny, stanowiącego załącznik do niniejszego dokumentu.

Tabela 44. Założenia analizy probabilistycznej.

Grupa parametrów	Założenia przyjęte w ramach analizy probabilistycznej
Parametry krzywej przeżycia całkowitego (OS)	Parametrom modelu OS przypisano rozkład wielowymiarowy normalny , z macierzą kowariancji wyznaczoną poprzez rozkład Choleskiego
Parametry krzywej wolnego od nawrotu (RFS)	Parametrom modelu RFS przypisano rozkład wielowymiarowy normalny , z macierzą kowariancji wyznaczoną poprzez rozkład Choleskiego
Parametry kosztowe (zdarzenia niepożądane, opieka końca życia, dalsze leczenie systemowe, diagnostyka i monitorowanie, administracja leczenia, HSCT)	Kosztom leczenia zdarzeń niepożądanych przypisano rozkłady gamma , których parametry wyznaczono w oparciu o założenie o 20% błędzie standardowym oszacowania wartości w ramach analizy podstawowej.
Użyteczności stanów zdrowia	Wartościom użyteczności stanów zdrowia przypisano rozkłady beta , których parametry wyznaczono w oparciu o odnalezione w ramach przeglądu literatury wartości błędów standardowych.
Utrata użyteczności	Wartościom utraty użyteczności związanej z AEs i HSCT przypisano rozkłady normalne , których parametry wyznaczono w oparciu o założenie o 20% błędzie standardowym oszacowania wartości w ramach analizy podstawowej.
Odsetki otrzymujących HSCT	Odsetkom HSCT przypisano rozkład beta , którego parametry wyznaczono w oparciu o średnią i SE zaczerpniętą z badania <i>QUAZAR[®]-AML-001</i> .
RDI	Parametrowi względnej intensywności dawki przypisano rozkład beta , którego parametry wyznaczono w oparciu o średnią i SE zaczerpniętą z badania <i>QUAZAR[®]-AML-001</i> .

11 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na niewielkie koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia AML, w szczególności brak współpłacenia pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz komparator w pierwszej linii leczenia ostrej białaczki szpikowej, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń z perspektywy łączonej płatnika oraz pacjentów.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnym, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5% dla ponoszonych kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Zgodnie z wymaganiami stawianymi analizom HTA, obliczenia przedstawiono w dwóch równorzędnych wariantach: z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez jego uwzględnienia. Należy jednak zaznaczyć, że wariant bez RSS rozważany jest ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021). Przedstawia on jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy i kształtuje cenę efektywną produktu leczniczego Onureg.

Część wyników prezentowanych w kolejnych podrozdziałach zaokrąglono, celem zachowania przejrzystości prezentacji. W arkuszu kalkulacyjnym zawierającym model ekonomiczny wszystkie obliczenia przeprowadzono na wartościach niezaokrąglonych.

11.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych na leczenie ostrej białaczki szpikowej, w podziale na główne kategorie.

Tabela 45. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.

Kategoria	AZA+BSC	BSC	Koszty inkrementalne
Koszty całkowite w stanie przed nawrotem (z RSS)	████████		████████
Koszty całkowite w stanie przed nawrotem (bez RSS)	████████	3 710 zł	████████
Koszty w stanie RFS „on treatment” (z RSS):	████████		████████
Koszty w stanie RFS „on treatment” (bez RSS):	████████	1 614 zł	████████
• Koszty lekowe Onureg (z RSS)	████████		████████
• Koszty lekowe Onureg (bez RSS)	████████	0,00 zł	████████
• Koszty administracji leczenia	2 051 zł	0,00 zł	2 051 zł
• Koszty diagnostyki, monitorowania i BSC	2 665 zł	0,00 zł	2 665 zł
• Koszty leczenia AEs	2 471 zł	1 614 zł	858 zł
Koszty w stanie RFS „off treatment”:	618 zł	2 097 zł	-1 479 zł
• Koszty diagnostyki, monitorowania i BSC	618 zł	2 097 zł	-1 479 zł
Koszty w stanie nawrotu AML	78 948 zł	104 651 zł	-25 703 zł
• Koszty diagnostyki, monitorowania i BSC	44 865 zł	42 869 zł	1 996 zł

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Kategoria	AZA+BSC	BSC	Koszty inkrementalne
• Koszty dalszego leczenia systemowego	17 827 zł	25 239 zł	-7 411 zł
• Koszty HSCT	16 255 zł	36 544 zł	-20 288 zł
Koszty opieki końca życia	4 896 zł	5 220 zł	-324 zł
Całkowite koszty (z RSS)	██████████	113 582 zł	██████████
Całkowite koszty (bez RSS)	██████████		██████████

W przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, łączne koszty terapii w ramieniu azacytydyny doustnej dla jednego pacjenta oszacowano na ██████████ z czego zdecydowana większość przypada na koszty lekowe aktywnego leczenia (██████████).

Całkowite koszty w ramieniu komparatora są niższe i wynoszą 113,6 tys. zł. Największy udział przypada na koszty diagnostyki, monitorowania i BSC (42,9 tys. zł).

W kolejnej tabeli przedstawiono zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Tabela 46. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Kategoria	AZA+BSC	BSC	Inkrementalne
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)			
RFS, w tym:	1,72	1,01	0,71
RFS „on treatment”	1,14	0,00	1,14
RFS „off treatment”	0,58	1,01	-0,43
Potwierdzenie nawrotu AML	1,43	1,23	0,21
Obniżenie związane z AEs	-0,0082	-0,0062	0,00
Obniżenie związane z HSCT	-0,0015	-0,0033	0,00
Całkowite QALY	3,15	2,23	0,92
Uzyskane lata życia (LYG)			
RFS, w tym:	2,17	1,27	0,90
RFS „on treatment”	1,44	0,00	1,44
RFS „off treatment”	0,73	1,27	-0,54
Potwierdzenie nawrotu AML	1,94	1,66	0,28
Całkowite LY	4,11	2,93	1,17

Wyniki modelu wskazują, że stosowanie azacytydyny doustnej w leczeniu podtrzymującym prowadzi do wzrostu liczby lat życia skorygowanych o jakość o **0,92 QALY**, z czego 0,71 QALY przypada na okres przed potwierdzeniem progresji ostrej białaczki szpikowej.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

11.2 Wyniki analizy podstawowej

11.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej – różnice kosztów i efektów zdrowotnych leczenia AML (z uwzględnieniem RSS).

Kategoria	AZA+BSC	BSC	Inkrementalne
Całkowite koszty	██████████	113 582 zł	██████████
Uzyskane QALY	3,15	2,23	0,92
Uzyskane LY	4,11	2,93	1,17
ICUR [za QALY]		██████████	
ICER [za LYG]		██████████	

Całkowity koszt leczenia ponoszony przez płatnika publicznego w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi ██████████ w ramieniu leczenia aktywnego azacytydyną doustną oraz 114 tys. zł w ramieniu BSC, przy uwzględnieniu zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka.

Włączenie azacytydyny doustnej do leczenia podtrzymującego po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej w ramach leczenia ostrej białaczki szpikowej wiąże się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego wynoszącymi ██████████ w przeliczeniu na jednego leczonego.

Efekt zdrowotny netto terapii aktywnej azacytydyną doustną, przypadający na jednego chorego, wynosi 3,15 QALY oraz 4,11 LY. W przypadku stosowania wyłącznie BSC wynosi on 2,23 QALY oraz 2,93 LY. Średnio u jednego chorego można zatem oczekiwać dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci **0,92 QALY** oraz **1,17 LYG**.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania leczenia aktywnego w postaci azacytydyny doustnej w leczeniu podtrzymującym chorych na AML oszacowano na ██████████. Wynik ICER wyniósł natomiast ██████████. ██████████ (166 758 zł/QALY).

11.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli zestawiono wyniki analizy podstawowej w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim w wariantcie nie uwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 48. Wyniki analizy podstawowej – różnice kosztów i efektów zdrowotnych leczenia AML (bez uwzględnienia RSS).

Kategoria	AZA+BSC	BSC	Inkrementalne
Całkowite koszty	██████████	113 582 zł	██████████
Uzyskane QALY	3,15	2,23	0,92
Uzyskane LY	4,11	2,93	1,17
ICUR [za QALY]		██████████	
ICER [za LYG]		██████████	

Przy braku uwzględnienia RSS różnica kosztów całkowitych, wynikająca ze stosowania azacytydyny dostawnej w ramach leczenia podtrzymującego u chorych na AML wzrasta do ██████████.

Wartość wskaźnika ICUR w wariancie bez uwzględnienia RSS wyniosła ██████████
██████████ 166 758 zł/QALY.

Należy pamiętać, że wariant bez RSS rozważany jest ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021). Przedstawia on jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzieloną częścią analizy i kształtuje cenę efektywną produktu leczniczego Onureg.

11.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Onureg, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (166 758 zł/QALY).

Ceny progowe wyznaczono przy założeniu, że koszty wnioskowanych prezentacji produktu leczniczego Onureg (7 tabl. a 300 mg i 7 tabl. a 200 mg) są równe. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowane ceny progowe za jedną tabletkę leku oraz za jedno opakowanie, zawierające 7 tabletek (200/300 mg).

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 49. Wyniki analizy progowej.

	Progowa cena hurtowa brutto ¹	Progowa cena zbytu netto
cena za 1 opakowanie Onureg (7 tabl. 200/300 mg)		
1 Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).		

11.4 Wyniki analiz wrażliwości

11.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego dla leczenia podtrzymującego po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej chorych na AML przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, na którą składają się analizy:

- **Jednokierunkowa:** testująca wpływ zmiany wartości kluczowych parametrów modelu, takich jak na przykład długość horyzontu czasowego;
- **Scenariuszowa:** testująca wpływ zmiany kluczowych założeń modelu, takich jak na przykład wybór krzywej parametrycznej w analizie OS i RFS.

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla analizy kosztów-żyteczności, oddzielnie w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Testowane parametry oraz założenia przedstawiono szczegółowo w Rozdziale 10.2.1 (str.74).

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

11.4.1.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Analiza jednokierunkowa

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 50. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (AZA vs BSC).

Wariant	Koszt AZA [zł]	W tym koszty Onureg [zł]	Koszt BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AZA)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Onureg (7 tabl. 200/300 mg) [zł]
Podstawowy	████	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	-	████
Warianty analizy wrażliwości										
Roczna stopa dyskonta dla efektów	min	████	113 582	████	3,90	2,68	1,22	████	-24,6%	████
	max	████	113 582	████	2,92	2,09	0,83	████	10,5%	████
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	min	████	131 896	████	3,15	2,23	0,92	████	7,0%	████
	max	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	min	████	113 009	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
	max	████	114 155	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
Koszty leczenia AEs (AZA)	min	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
	max	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
Koszty leczenia AEs (BSC)	min	████	113 259	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
	max	████	113 904	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
Koszty opieki końca życia	min	████	112 538	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
	max	████	114 626	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████

Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Wariant		Koszt AZA [zł]	W tym koszty Onureg [zł]	Koszt BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AZA)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Onureg (7 tabl. 200/300 mg) [zł]
Koszty 1 cyklu diagnostyki i monitorowania (RFS „on treatment”)	min	████	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
	max	████	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
Koszty 1 cyklu diagnostyki i monitorowania AZA (RFS „off treatment”)	min	████	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
	max	████	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
Koszty 1 cyklu diagnostyki i monitorowania BSC (RFS „off treatment”)	min	████	████	113 162	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
	max	████	████	114 001	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
Koszty 1 cyklu diagnostyki i monitorowania AZA (nawrót AML)	min	████	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	-2,9%	████
	max	████	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	2,9%	████
Koszty 1 cyklu diagnostyki i monitorowania BSC (nawrót AML)	min	████	████	105 008	████	3,15	2,23	0,92	████	2,7%	████
	max	████	████	122 156	████	3,15	2,23	0,92	████	-2,7%	████
Średni koszt dalszego leczenia systemowego w przeliczeniu na 1 pacjenta (AZA)	min	████	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	-1,1%	████
	max	████	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	1,1%	████
Średni koszt dalszego leczenia systemowego w przeliczeniu na 1 pacjenta (BSC)	min	████	████	108 534	████	3,15	2,23	0,92	████	1,6%	████
	max	████	████	118 629	████	3,15	2,23	0,92	████	-1,6%	████
Łączny średni koszt HSCT	min	████	████	106 273	████	3,15	2,23	0,92	████	1,3%	████
	max	████	████	120 890	████	3,15	2,23	0,92	████	-1,3%	████

Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Wariant	Koszt AZA [zł]	W tym koszty Onureg [zł]	Koszt BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AZA)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Onureg (7 tabl. 200/300 mg) [zł]
Koszty związane z przyjęciem pacjenta w trybie ambulatoryjnym (leczenie AZA)	min	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
	max	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
Odsetki pacjentów, u których przeprowadzono HSCT (AZA)	min	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	-2,6%	████
	max	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	2,6%	████
Odsetki pacjentów, u których przeprowadzono HSCT (BSC)	min	████	101 830	████	3,15	2,23	0,92	████	3,9%	████
	max	████	125 334	████	3,15	2,23	0,92	████	-3,9%	████
Użyteczność w stanie RFS „on treatment”	min	████	113 582	████	3,13	2,23	0,90	████	1,8%	████
	max	████	113 582	████	3,16	2,23	0,93	████	-1,7%	████
Użyteczność w stanie RFS „off treatment”	min	████	113 582	████	3,14	2,21	0,92	████	-0,7%	████
	max	████	113 582	████	3,16	2,24	0,91	████	0,7%	████
Użyteczność w stanie nawrotu choroby	min	████	113 582	████	3,09	2,18	0,91	████	1,0%	████
	max	████	113 582	████	3,21	2,28	0,93	████	-1,0%	████
Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z AEs (AZA)	min	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
	max	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z AEs (BSC)	min	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
	max	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z HSCT	min	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
	max	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
Wskaźnik RDI	min	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	-3,1%	████
	max	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	3,1%	████

Onureg (azacytydyna doustna)

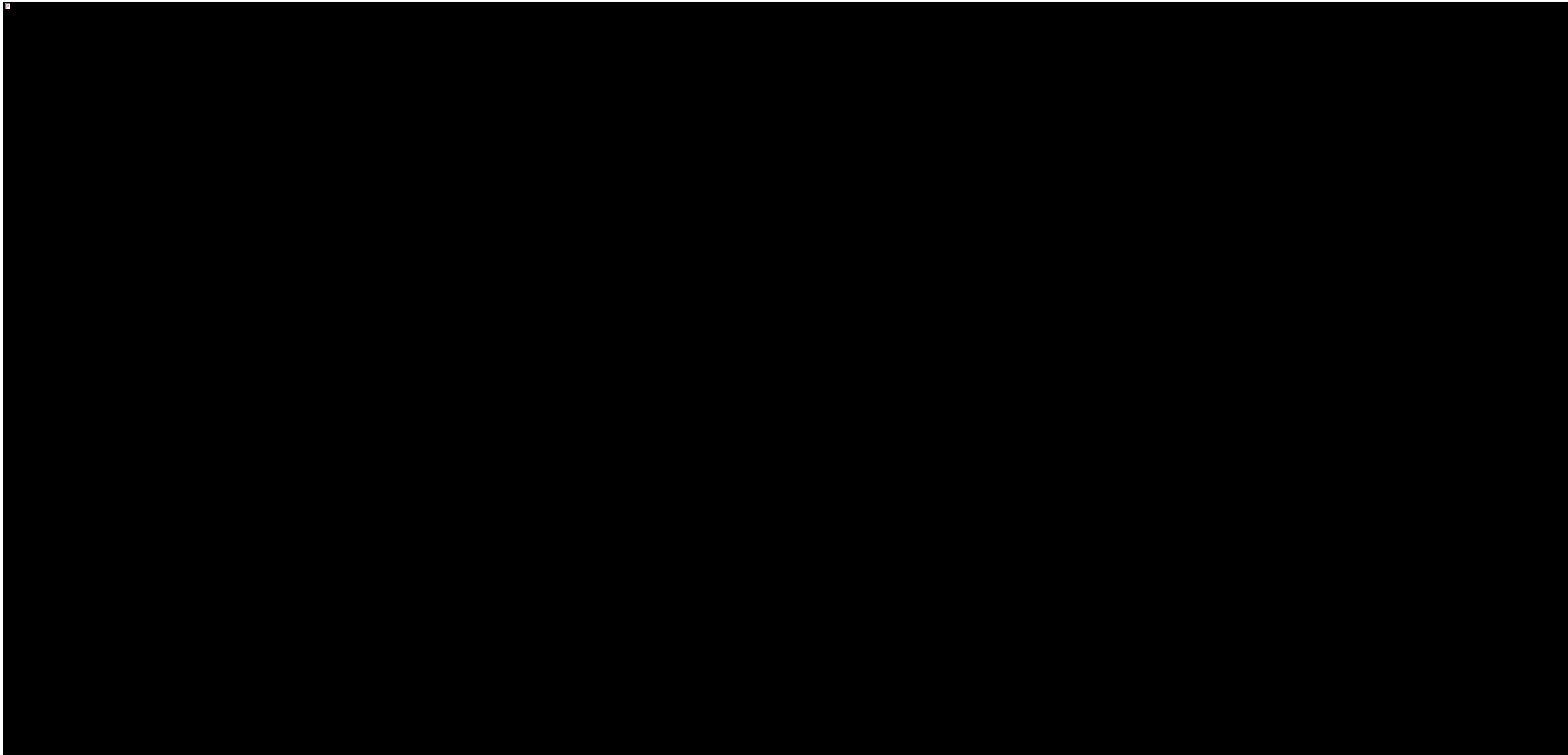
w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

W jednokierunkowej analizie wrażliwości odnotowano rozrzut wartości ICUR od [REDACTED] do [REDACTED] (wartość podstawowa: [REDACTED]), tj. zmianę od **-24,6%** do **10,5%** względem oszacowania podstawowego, w wariancie dotyczącym **rocznej stopy dyskontowania dla efektów**.

Żaden z testowanych wariantów nie doprowadził do zmiany wnioskowania – azacytydyna doustna [REDACTED] [REDACTED] (167 tys. zł/QALY).

Na kolejnej stronie przedstawiono w sposób graficzny na wykresie typu tornado wyniki kierunkowej analizy wrażliwości

Wykres 9. Wykres tornado - zmiany wartości ICUR względem analizy podstawowej.



Jak już zaznaczono powyżej, przygotowany model ekonomiczny okazał się być czuły na wysokość stóp dyskontowych dla efektów zdrowotnych.

Onureg (azacytydyna doustna) | w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Analiza scenariuszowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej (wielokierunkowej), w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 51. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (AZA vs BSC).

Wariant	Koszt AZA [zł]	W tym koszty Onureg [zł]	Koszt BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AZA)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Onureg (7 tabl. 200/300 mg) [zł]
Podstawowy	████	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	-	████
Warianty analizy wrażliwości										
S1- Brak uwzględnienia kosztów leczenia AEs i obniżenia użyteczności związanych z AEs	████	████	111 968	████	3,16	2,23	0,92	████	< 1%	████
S2- Brak uwzględnienia kosztów HSCT i obniżenia użyteczności związanych z HSCT	████	████	77 038	████	3,15	2,23	0,92	████	6,7%	████
S3- Brak uwzględnienia kosztów dalszego leczenia systemowego w przeliczeniu na 1 pacjenta (AZA i BSC)	████	████	88 343	████	3,15	2,23	0,92	████	2,4%	████
S4- Roczna stopa dyskonta dla kosztów i efektów	████	████	131 896	████	3,90	2,68	1,22	████	-19,3%	████
S5- Średni czas trwania leczenia (zgodnie z krzywą RFS)	████	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	43,6%	████
S6- Średni czas trwania leczenia (wg średniej liczby cykli w badaniu QUAZAR®-AML-001)	████	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	-3,0%	████
S7- Krzywe OS dla schematów AZA i BSC (log-normalny)	████	████	104 869	████	2,82	1,95	0,88	████	4,8%	████

Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Wariant	Koszt AZA [zł]	W tym koszty Onureg [zł]	Koszt BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AZA)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Onureg (7 tabl. 200/300 mg) [zł]
S8- Krzywe OS dla schematów AZA i BSC (log-logistyczny)	████	████	104 500	████	2,81	1,96	0,85	████	7,9%	████
S9- Sposób modelowania OS	████	████	113 089	████	3,04	2,21	0,82	████	10,4%	████
S10- Krzywe RFS dla schematów AZA i BSC (Gompertz)	████	████	97 855	████	3,20	2,26	0,94	████	-4,7%	████
S11- Krzywe RFS dla schematów AZA i BSC (uogólniony gamma)	████	████	115 486	████	3,14	2,22	0,92	████	< 1%	████
S12- Sposób modelowania RFS	████	████	115 486	████	3,14	2,22	0,92	████	< 1%	████
S13- Horyzont czasowy (15 lat)	████	████	109 547	████	2,79	2,03	0,77	████	18,9%	████
S14- Horyzont czasowy (35 lat)	████	████	114 031	████	3,20	2,26	0,94	████	-2,3%	████
S15- Użyteczności stanów zdrowotnych (zestaw użyteczności: Stein 2019)	████	████	113 582	████	3,08	2,12	0,95	████	-3,5%	████
S16- Użyteczności stanów zdrowotnych (zestaw użyteczności: Joshi 2019)	████	████	113 582	████	2,91	1,97	0,94	████	-2,2%	████
S17- Sposób szacowania kosztów związanych z leczeniem AEs	████	████	112 457	████	3,15	2,23	0,92	████	< 1%	████
S18- Wskaźnik RDI	████	████	113 582	████	3,15	2,23	0,92	████	6,7%	████
S19- Obniżenie użyteczności po HSCT naliczane przez jeden rok	████	████	113 582	████	3,13	2,19	0,94	████	-5,7%	████

Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

W analizie scenariuszowej odnotowano rozrzut wartości ICUR od [REDACTED] do [REDACTED] (wartość podstawowa: [REDACTED]), tj. zmianę od **-19,3%** do **43,6%** względem oszacowania podstawowego. Największy wpływ na wyniki analizy miał scenariusz, w którym zmieniono sposób modelowania krzywej czasu leczenia chorych na AML z modelowania według krzywej Kaplana-Meiera wyznaczonej w oparciu o czas leczenia z badania QUAZAR®-AML-001 na szacowanie zgodnie z krzywą czasu do nawrotu choroby (RFS) u chorych w tej samej próbie klinicznej (zmiana wartości ICUR o 43,6% względem oszacowania podstawowego). Należy jednak zauważyć, że założenie czasu leczenia na poziomie RFS mogła znacząco zawyżać rzeczywisty czas leczenia wskutek nieuwzględnienia możliwości zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Model wykazał również wrażliwość na zmianę wysokości stóp dyskontowych dla kosztów oraz efektów zdrowotnych (zmiana wartości ICUR o -19,3% względem oszacowania podstawowego).

11.4.1.1 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Analiza jednokierunkowa

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 52. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (AZA vs BSC).

Wariant		Koszt AZA [zł]	W tym koszty Onureg [zł]	Koszt BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AZA)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Onureg (7 tabl. 200/300 mg) [zł]
Podstawowy				113 582		3,15	2,23	0,92		-	
Warianty analizy wrażliwości											
Roczna stopa dyskonta dla efektów	min			113 582		3,90	2,68	1,22		-24,6%	
	max			113 582		2,92	2,09	0,83		10,5%	
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	min			131 896		3,15	2,23	0,92		5,5%	
	max			113 582		3,15	2,23	0,92		< 1%	
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	min			113 009		3,15	2,23	0,92		< 1%	
	max			114 155		3,15	2,23	0,92		< 1%	
Koszty leczenia AEs (AZA)	min			113 582		3,15	2,23	0,92		< 1%	
	max			113 582		3,15	2,23	0,92		< 1%	
Koszty leczenia AEs (BSC)	min			113 259		3,15	2,23	0,92		< 1%	
	max			113 904		3,15	2,23	0,92		< 1%	
Koszty opieki końca życia	min			112 538		3,15	2,23	0,92		< 1%	
	max			114 626		3,15	2,23	0,92		< 1%	

Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Wariant		Koszt AZA [zł]	W tym koszty Onureg [zł]	Koszt BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AZA)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Onureg (7 tabl. 200/300 mg) [zł]
Koszty 1 cyklu diagnostyki i monitorowania (RFS „on treatment”)	min	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
	max	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
Koszty 1 cyklu diagnostyki i monitorowania AZA (RFS „off treatment”)	min	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
	max	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
Koszty 1 cyklu diagnostyki i monitorowania BSC (RFS „off treatment”)	min	██████	██████	113 162	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
	max	██████	██████	114 001	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
Koszty 1 cyklu diagnostyki i monitorowania AZA (nawrót AML)	min	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	-0,7%	██████
	max	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	0,7%	██████
Koszty 1 cyklu diagnostyki i monitorowania BSC (nawrót AML)	min	██████	██████	105 008	██████	3,15	2,23	0,92	██████	0,6%	██████
	max	██████	██████	122 156	██████	3,15	2,23	0,92	██████	-0,6%	██████
Średni koszt dalszego leczenia systemowego w przeliczeniu na 1 pacjenta (AZA)	min	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
	max	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
Średni koszt dalszego leczenia systemowego w przeliczeniu na 1 pacjenta (BSC)	min	██████	██████	108 534	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
	max	██████	██████	118 629	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
Łączny średni koszt HSCT	min	██████	██████	106 273	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
	max	██████	██████	120 890	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
Koszty związane z przyjęciem pacjenta w	min	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
	max	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████

Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Wariant		Koszt AZA [zł]	W tym koszty Onureg [zł]	Koszt BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AZA)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Onureg (7 tabl. 200/300 mg) [zł]
trybie ambulatoryjnym (leczenie AZA)											
Odsetki pacjentów, u których przeprowadzono HSCT (AZA)	min	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	-0,7%	██████
	max	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	0,7%	██████
Odsetki pacjentów, u których przeprowadzono HSCT (BSC)	min	██████	██████	101 830	██████	3,15	2,23	0,92	██████	1,0%	██████
	max	██████	██████	125 334	██████	3,15	2,23	0,92	██████	-1,0%	██████
Użyteczność w stanie RFS „on treatment”	min	██████	██████	113 582	██████	3,13	2,23	0,90	██████	1,8%	██████
	max	██████	██████	113 582	██████	3,16	2,23	0,93	██████	-1,7%	██████
Użyteczność w stanie RFS „off treatment”	min	██████	██████	113 582	██████	3,14	2,21	0,92	██████	-0,7%	██████
	max	██████	██████	113 582	██████	3,16	2,24	0,91	██████	0,7%	██████
Użyteczność w stanie nawrotu choroby	min	██████	██████	113 582	██████	3,09	2,18	0,91	██████	1,0%	██████
	max	██████	██████	113 582	██████	3,21	2,28	0,93	██████	-1,0%	██████
Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z AEs (AZA)	min	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
	max	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z AEs (BSC)	min	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
	max	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z HSCT	min	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
	max	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
Wskaźnik RDI	min	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	-2,9%	██████
	max	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	2,9%	██████

Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Interpretacja wyników kierunkowej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia RSS jest analogiczna do wariantu z uwzględnieniem RSS, przedstawionej w poprzednim rozdziale (Rozdział 11.4.1.1, str. 84).

Analiza scenariuszowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej (wielokierunkowej), w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Tabela 53. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (AZA vs BSC).

Wariant	Koszt AZA [zł]	W tym koszty Onureg [zł]	Koszt BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AZA)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Onureg (7 tabl. 200/300 mg) [zł]
Podstawowy	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	-	██████
Warianty analizy wrażliwości										
S1- Brak uwzględnienia kosztów leczenia AEs i obniżenia użyteczności związanych z AEs	██████	██████	111 968	██████	3,16	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
S2- Brak uwzględnienia kosztów HSCT i obniżenia użyteczności związanych z HSCT	██████	██████	77 038	██████	3,15	2,23	0,92	██████	1,7%	██████
S3- Brak uwzględnienia kosztów dalszego leczenia systemowego w przeliczeniu na 1 pacjenta (AZA i BSC)	██████	██████	88 343	██████	3,15	2,23	0,92	██████	0,6%	██████
S4- Roczna stopa dyskonta dla kosztów i efektów	██████	██████	131 896	██████	3,90	2,68	1,22	██████	-20,5%	██████
S5- Średni czas trwania leczenia (zgodnie z krzywą RFS)	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	41,0%	██████

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Wariant	Koszt AZA [zł]	W tym koszty Onureg [zł]	Koszt BSC [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (AZA)	QALY (BSC)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Onureg (7 tabl. 200/300 mg) [zł]
S6- Średni czas trwania leczenia (wg średniej liczby cykli w badaniu QUAZAR®-AML-001)	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	-2,8%	██████
S7- Krzywe OS dla schematów AZA i BSC (log-normalny)	██████	██████	104 869	██████	2,82	1,95	0,88	██████	4,8%	██████
S8- Krzywe OS dla schematów AZA i BSC (log-logistyczny)	██████	██████	104 500	██████	2,81	1,96	0,85	██████	8,1%	██████
S9- Sposób modelowania OS	██████	██████	113 089	██████	3,04	2,21	0,82	██████	11,3%	██████
S10- Krzywe RFS dla schematów AZA i BSC (Gompertz)	██████	██████	97 855	██████	3,20	2,26	0,94	██████	-2,9%	██████
S11- Krzywe RFS dla schematów AZA i BSC (uogólniony gamma)	██████	██████	115 486	██████	3,14	2,22	0,92	██████	< 1%	██████
S12- Sposób modelowania RFS	██████	██████	115 486	██████	3,14	2,22	0,92	██████	< 1%	██████
S13- Horyzont czasowy (15 lat)	██████	██████	109 547	██████	2,79	2,03	0,77	██████	19,4%	██████
S14- Horyzont czasowy (35 lat)	██████	██████	114 031	██████	3,20	2,26	0,94	██████	-2,3%	██████
S15- Użyteczności stanów zdrowotnych (zestaw użyteczności: Stein 2019)	██████	██████	113 582	██████	3,08	2,12	0,95	██████	-3,5%	██████
S16- Użyteczności stanów zdrowotnych (zestaw użyteczności: Joshi 2019)	██████	██████	113 582	██████	2,91	1,97	0,94	██████	-2,2%	██████
S17- Sposób szacowania kosztów związanych z leczeniem AEs	██████	██████	112 457	██████	3,15	2,23	0,92	██████	< 1%	██████
S18- Wskaźnik RDI	██████	██████	113 582	██████	3,15	2,23	0,92	██████	6,4%	██████
S19- Obniżenie użyteczności po HSCT naliczane przez jeden rok	██████	██████	112 473	██████	3,12	2,19	0,93	██████	-2,3%	██████

Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Interpretacja wyników scenariuszowej analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia RSS jest analogiczna do wariantu z uwzględnieniem RSS, przedstawionej w poprzednim rozdziale (Rozdział 11.4.1.1, str. 84).

Onureg (azacytydyna doustna) | w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

11.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 10.2.2 (str.77). Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 5 000 niezależnych symulacji modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

11.4.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (oszacowania średnich wartości, wraz z 95% przedziałem ufności wyznaczonym w oparciu o wartości 2,5 i 97,5% percentyla z próbki 5 000 wyników PSA) w wariacie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

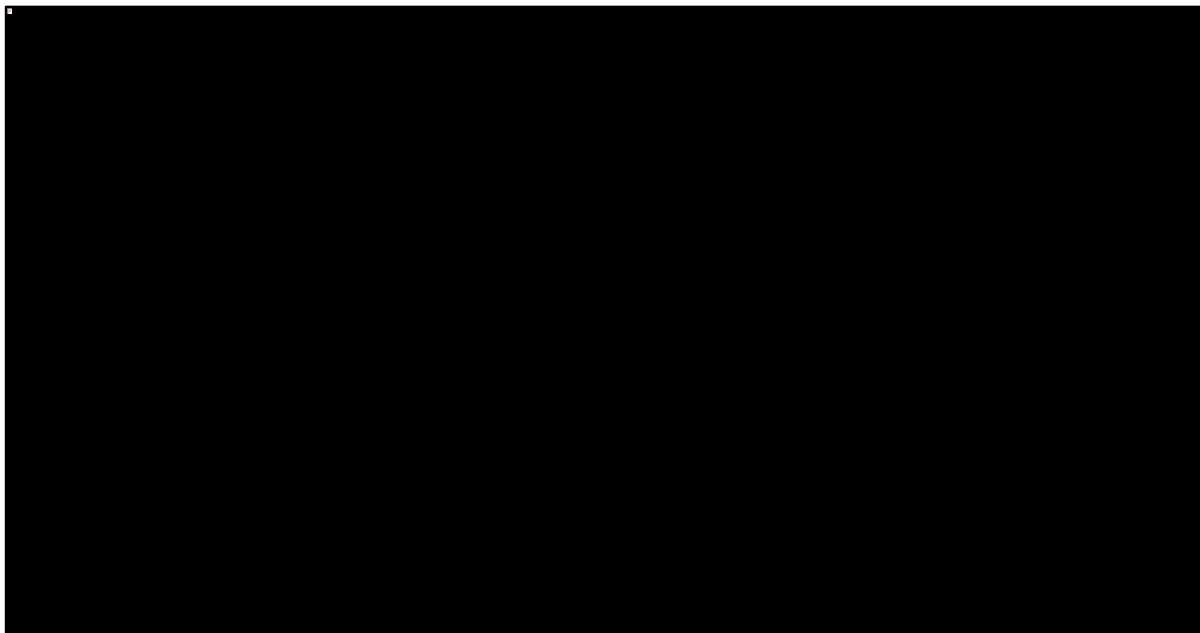
Tabela 54. Wyniki analizy probabilistycznej, AZA vs BSC, z uwzględnieniem RSS.

	AZA (Onureg)	BSC (brak aktywnego leczenia)
Całkowite koszty [zł]: średnia (95% CI)	████████████████████	113 863 (85 068; 148 843)
Całkowite QALY: średnia (95% CI)	3,17 (2,34; 3,92)	2,25 (1,56; 2,91)
Inkrementalne koszty [zł]: średnia (95% CI)	████████████████████	
Inkrementalne QALY: średnia (95% CI)		0,92 (0,49; 1,41)
ICUR [zł/QALY/		████████

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są bardzo zbliżone do wyników analizy podstawowej. Wskaźnik ICUR wyniósł ██████████ i jest zbliżony do wyznaczonego w wariacie podstawowym analizy (██████████).

Na poniższym wykresie przedstawiono rozrzut symulacji probabilistycznych na płaszczyźnie kosztów-użyteczności.

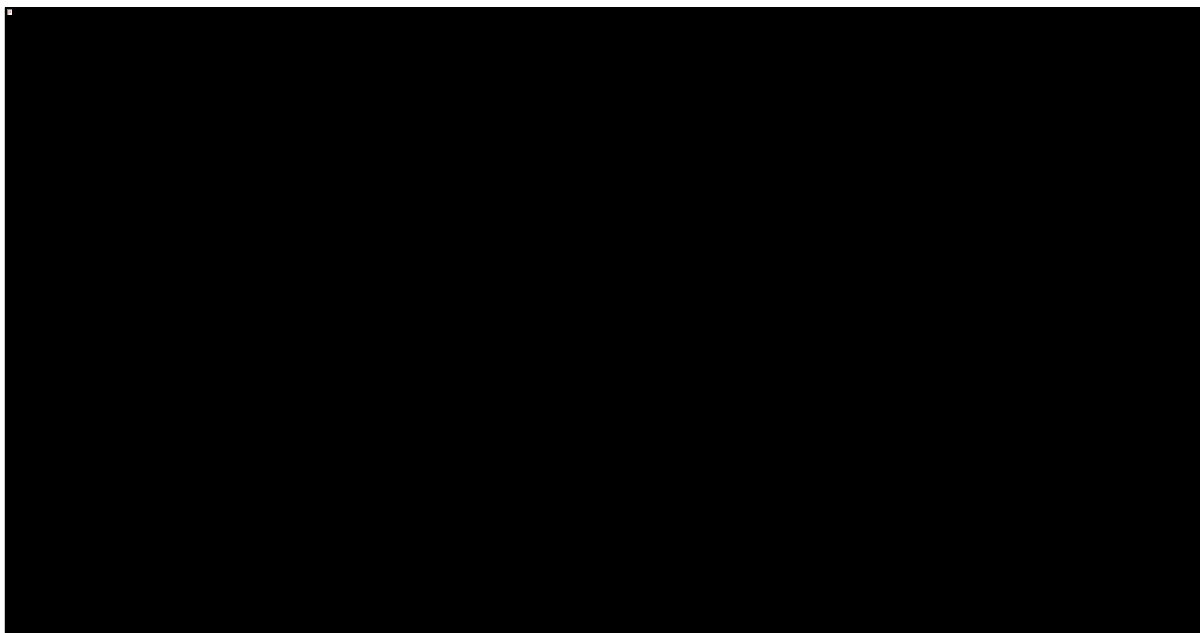
Wykres 10. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z uwzględnieniem RSS).



Większość iteracji zawiera się w obszarze wyników inkrementalnych w postaci efektów 0,3-1,7 QALY oraz kosztów [REDAKTOWANE], aczkolwiek odnotowano również pojedyncze iteracje wykraczające poza ten obszar.

Na kolejnym wykresie przedstawiono prawdopodobieństwo kosztowej efektywności azacytydyny doustnej oraz komparatora w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 11. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności, AZA vs BSC, z uwzględnieniem RSS.



Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (166 758 zł/QALY) prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji wynosi [REDACTED].

11.4.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Podobnie jak miało to miejsce w przypadku deterministycznej analizy wrażliwości, opis wyników w wariantcie bez uwzględnienia RSS jest podobny jak w wariantcie z uwzględnieniem RSS. W poniższym rozdziale jedynie skrótowo opisano otrzymane wyniki, szczegółowy opis jest analogiczny do przedstawionego w poprzednim podrozdziale.

Tabela 55. Wyniki analizy probabilistycznej, AZA vs BSC, bez uwzględnienia RSS.

	AZA (Onureg)	BSC (brak aktywnego leczenia)
Całkowite koszty [zł]: średnia (95% CI)	[REDACTED]	114 165 (84 818; 149 059)
Całkowite QALY: średnia (95% CI)	3,16 (2,32; 3,92)	2,25 (1,54; 2,88)
Inkrementalne koszty [zł]: średnia (95% CI)	[REDACTED]	
Inkrementalne QALY: średnia (95% CI)		0,91 (0,48; 1,40)
ICUR [zł/QALY]		[REDACTED]

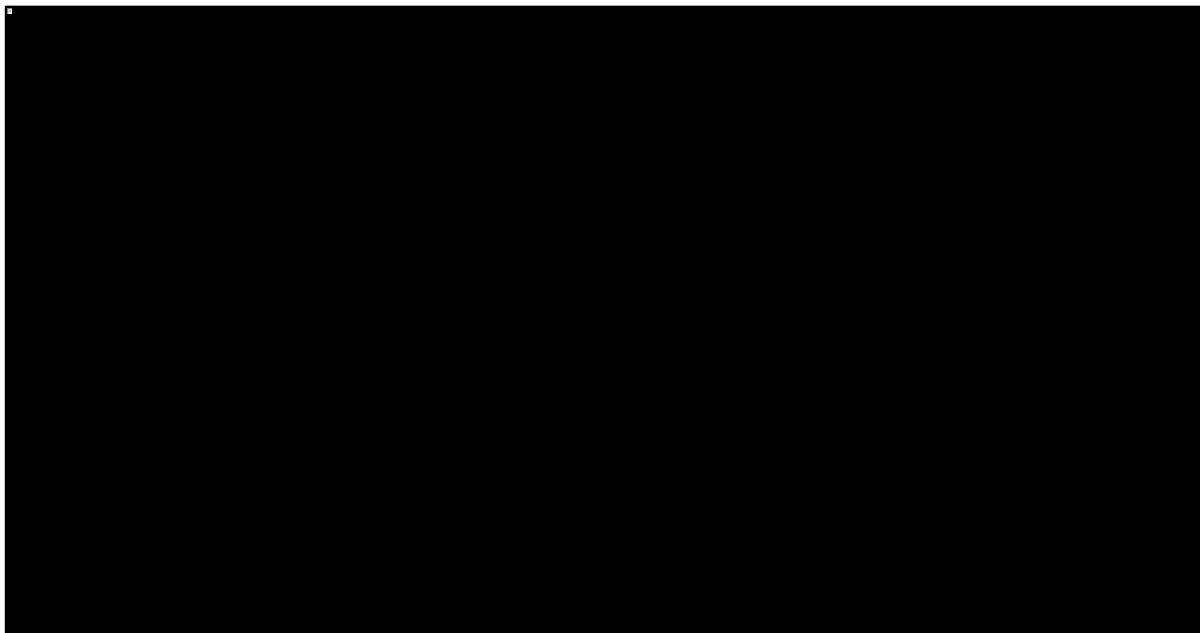
Wskaźnik ICUR wyniósł [REDACTED] i był bardzo zbliżony do wyznaczonego w wariantcie podstawowym analizy deterministycznej ([REDACTED]).

Na poniższym wykresie przedstawiono rozrzut symulacji probabilistycznych na płaszczyźnie kosztów-użyteczności.

Onureg (azacytydyna doustna)

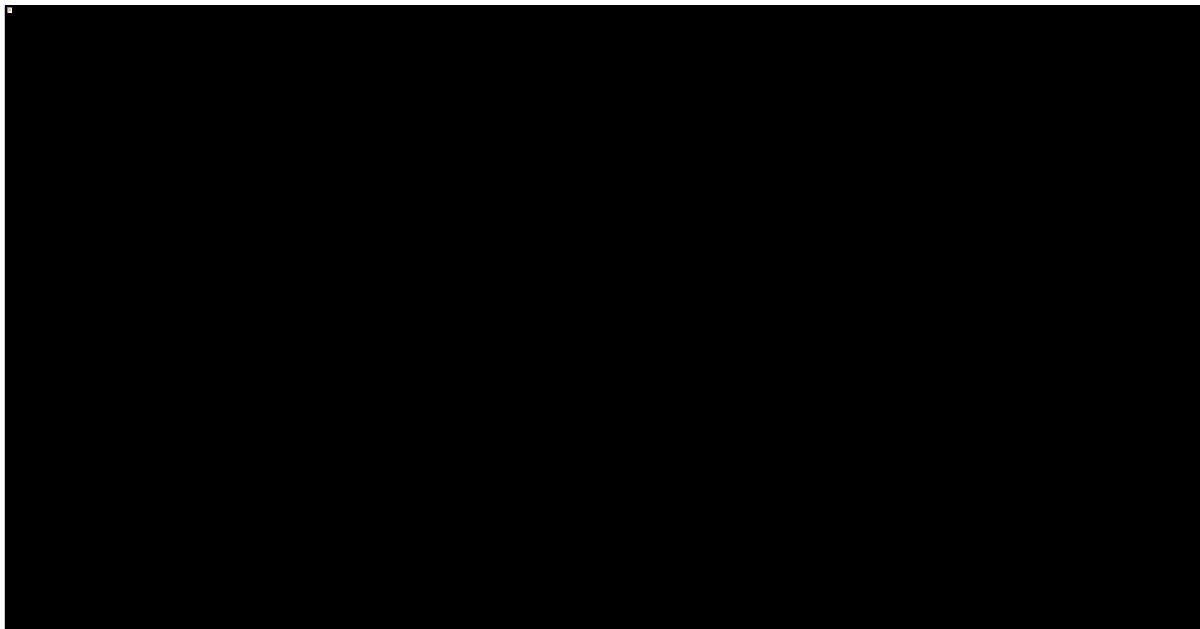
w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Wykres 12. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant bez uwzględnienia RSS).



Na kolejnym wykresie przedstawiono prawdopodobieństwo kosztowej efektywności azacytydyny doustnej oraz komparatora w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 13. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności, AZA vs BSC, bez uwzględnienia RSS.



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (166 758 zł/QALY) prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji wynosi ■■■■

Onureg (azacytydina doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

12 Ograniczenia analizy

Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów chorych na ostrą białaczkę szpikową w przyjętym dożywotnim horyzoncie czasowym. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji, czego naturalną konsekwencją jest występowanie pewnych ograniczeń, które należy brać pod uwagę podczas interpretacji wyników analizy. Poniżej przedstawiono wybrane ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania, które uznano za szczególnie istotne.

Dopasowanie krzywych parametrycznych

W ramach modelowania przebiegu życia, czas trwania przeżycia bez nawrotu choroby (RFS, z ang. *Relapse-Free Survival*) oraz czas trwania przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) wyznaczono przy pomocy zależnych krzywych parametrycznych dopasowanych do danych z badania *QUAZAR®-AML-001*. Szacowanie długoterminowe oceny przeżycia pacjentów w oparciu o krótkoterminowe badanie kliniczne jest często występującym ograniczeniem w modelach przyjmujących dożywotni horyzont czasowy. Krzywe OS i RFS uzyskane na podstawie badania *QUAZAR®-AML-001* (dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem globalnym, z datą odcięcia wrzesień 2020 r.) były dojrzałe, co pomogło złagodzić część wynikającą z tego ograniczenia niepewności.

W ramach przygotowywania modelu globalnego, na etapie wyboru krzywej parametrycznej, która posłuży do ekstrapolacji danych z badania przeprowadzono dodatkową walidację zewnętrzną, porównując modelowany przy ich pomocy czas OS i PFS z wynikami długotrwałych badań obserwacyjnych (zob. Rozdział 9.3, str. 69).

Wyniki przeprowadzonej dodatkowo deterministycznej analizy wrażliwości wskazują, że model ekonomiczny jest umiarkowanie czuły na dobór krzywej parametrycznej wykorzystywanej do ekstrapolacji danych z badania *QUAZAR®-AML-001* na horyzont dożywotni.

Użyteczności stanów zdrowia

W badaniu *QUAZAR®-AML-001* przeprowadzono ocenę użyteczności stanów zdrowia wśród pacjentów w stanie RFS „on treatment” oraz RFS „off treatment”. Badanie to nie zakładało oceny stanów zdrowia pacjentów po nawrocie choroby, w związku z czym brak w próbie *QUAZAR®-AML-001* danych

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

dotyczących jakości życia związanej z tym stanem. Wobec powyższego, użyteczności stanów zdrowia po nawrocie przyjęto z analiz wyszczególnionych w odnalezionym przeglądzie systematycznym *Oliva 2021* (zob. Rozdział 7.2, str. 45).

Ograniczenie analizy stanowi brak użyteczności wszystkich stanów zdrowia modelu (zestawu użyteczności) pochodzących z jednego źródła. Przyjęta z PS *Oliva 2021* wartość użyteczności w stanie nawrotu choroby jest obarczona niepewnością, gdyż w populacji pacjentów, w której przeprowadzano ocenę, znajdowali się również chorzy, u których przeprowadzono HSCT (w analizach *Horvath Walsh 2019*, *Leunis 2014*, *Mamolo 2017* nie przedstawiono wyników w podgrupach względem przeprowadzenia lub braku SCT).

W deterministycznej analizie wrażliwości testowano zestawy użyteczności z analiz *Stein 2019* oraz *Joshi 2019*, w których oceniano użyteczności stanów zdrowia wykorzystujących metodę TTO (z ang. *time trade-off*). Wartości ICUR w tych wariantach były bardzo zbliżone do analizy podstawowej (zob. 11.4.1, str. 83).

Koszt przetoczeń preparatów krwi

Przy ocenie kosztów przetoczeń preparatów krwi przyjęto, że koszty te są naliczane tylko w stanie nawrotu AML, powołując się na informacje dostępnymi na portalu KRN (*KRN 2022*) oraz zalecenia PTOK (*Wierzbowska 2020*). Jednakże, zgodnie z zawartymi tam informacjami, przetoczenia preparatów krwi zalecane są u chorych w złym stanie ogólnym – nie można więc wykluczyć, że wśród wszystkich chorych na AML stan wymagający przetoczenia zostanie stwierdzony również u pewnego odsetka pacjentów z chorobą pierwotną.

W oszacowaniu kosztów przetoczeń preparatów krwi wykorzystano informacje dotyczące schematów przetoczeń (liczby przetoczeń oraz liczby jednostek koncentratu krwinek) z modelu globalnego, ze względu na brak takich informacji odnośnie warunków polskich.

13 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej leczenia azacytydyną doustną w terapii podtrzymującej po leczeniu indukującym lub indukującym i konsolidującym u chorych na AML, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi, i nie kwalifikują się do HSCT lub nie wyrazili zgody na taką procedurę.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Przeprowadzono analizę przy pomocy preferowanej przez AOTMiT metodyki analizy kosztów-użyteczności (CUA, z ang. *Cost-Utility Analysis*). W ramach analizy konieczne było modelowanie przebiegu terapii poza okres, dla którego dostępne są dane o efektywności klinicznej porównywanych interwencji. Wykorzystano w tym celu szeroko stosowany w ramach ocen HTA, w szczególności w przypadku problemów zdrowotnych z zakresu onkologii, model przeżycia podzielonego.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskonta wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5% rocznie dla kosztów. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentów w oszacowanych kosztach całkowitych. Dobór horyzontu czasowego, jak i przyjętej w analizie perspektywy oparto o wytyczne AOTMiT (*AOTMiT 2016*)

Do obliczenia średniej liczby cykli wykorzystano dane z badania *QUAZAR[®]-AML-001*, w którym pacjenci w ramieniu aktywnej terapii otrzymywali azacytydynę doustną zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Onureg 2021*). Czas trwania leczenia podtrzymującego oszacowano według krzywej Kaplana-Meiera wyznaczonej w badaniu *QUAZAR[®]-AML-001* (zob. Rozdział 6.3, str. 38). Parametry dotyczące efektywności klinicznej zestawionych ramion leczenia wyznaczono na podstawie dojrzałych wyników badania *QUAZAR[®]-AML-001*, w ramach którego interwencje były bezpośrednio porównywane w populacji ściśle związanej z wnioskowaną. Działania te stanowią mocną stronę analizy, znacząco podwyższając wiarygodność wyznaczonych efektów zdrowotnych. Dostęp do danych *head-to-head* pozwala na przeprowadzenie porównania bez wykorzystywania metod pośrednich takich jak metaanaliza sieciowa bądź metoda MAIC (z ang. *Matching-Adjusted Indirect Comparison*), które wiążą się z dodatkowymi ograniczeniami.

Według oszacowań, stosowanie azacytydyny doustnej w leczeniu podtrzymującym wiąże się z inkrementalnym efektem zdrowotnym w postaci 0,92 QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta, uwzględniając horyzont dożywotni. Wyniki te porównano z danymi z odszukanej w ramach przeglądu systematycznego analizy ekonomicznej *Bewersdorf 2021* oraz wynikami raportów Agencji HTA: *CADTH 2022* oraz *HAS 2021*. Zakres inkrementalnego QALY w wymienionych dokumentach wynosił od 0,48 do 0,91, co stawia otrzymany w przeprowadzonej analizie wynik w górnej granicy zakresu.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

14 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza wykazała, że wnioskowane leczenie aktywne azacytydyną doustną w terapii podtrzymującej jest interwencją skuteczniejszą, ale także droższą w porównaniu do stosowanego obecnie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), w skład którego zalicza się m.in. procedury stosowane w ramach leczenia wspomagającego: przetoczenie produktów krwiopochodnych, podawanie leków stymulujących erytropoezę, podawanie czynników stymulujących formowanie się kolonii granulocytów (G-CSF), suplementację składnikami odżywczymi, podanie antybiotyków, leków przeciwwirusowych, przeciwgrzybiczych, przeciwwymiotnych oraz leków przeciwbiegunkowych (szczegóły zob. *APD Onureg 2022*).

Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR), będący głównym wynikiem analizy w formie CUA, wyniósł [REDAKTOWANE] (równy 166 758 zł/QALY).

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują jednakże na korzyść zdrowotną wynikającą z refundacji azacytydiny doustnej jako terapii aktywnej w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej w leczeniu chorych na AML. Stosowanie azacytydiny doustnej w leczeniu podtrzymującym wiąże się z inkrementalnym efektem zdrowotnym w postaci **0,92 QALY** oraz **1,17 LY** w przeliczeniu na jednego pacjenta, uwzględniając horyzont dożywności. Wartości całkowite efektów zdrowotnych osiągniętych przez uwzględnione w analizie interwencje wyniosły odpowiednio 3,15 QALY i 4,11 LY dla azacytydiny doustnej oraz 2,23 QALY i 2,93 LY dla BSC.

Objęcie refundacją leku Onureg umożliwi polskim chorym na AML nie kwalifikującym się do HSCT lub nie wyrażającym zgody na taką procedurę dostęp do skutecznego i wygodnego dla pacjentów leczenia podtrzymującego remisję, przy umiarkowanym wpływie na budżet płatnika publicznego. Produkt leczniczy Onureg jest lekiem doustnym i, jako jedyny zarejestrowany w tym wskazaniu lek, nie wymaga oznaczenia mutacji FLT3, wykazując korzyści kliniczne bez względu na jej obecność. Dodatkowo, administracja doustna poprawia komfort chorych, umożliwiając stosowanie w warunkach domowych i ograniczając miejscowe zdarzenia niepożądane często towarzyszące terapiom w postaci wlewu dożylnego.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

15 Załączniki

15.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 56. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOWANE]	ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTOWANE]	opis metodyki analizy, przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, przegląd systematyczny użyteczności, analiza kosztów, walidacja modelu, przeprowadzenie obliczeń i opis wyników, przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości, opis ograniczeń analizy, dyskusja
[REDAKTOWANE]	modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich, bieżące konsultacje
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje, ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

15.2 Parametry modeli przeżycia wykorzystane w modelu farmakoekonomicznym

Tabela 57. Parametry modeli przeżycia całkowitego (OS) wykorzystane w modelu ekonomicznym (krzywe zależne).

Model parametryczny	Wartość parametru		
	Parametr 1 (λ)	Parametr 2 (γ)	Parametr 3 (σ)
Azacytydyna doustna (Onureg)			
wykładniczy	0,024298843	-	-
Weibulla	0,96306	0,027787148	-
Gompertza	-0,01605	0,033494985	-
log-normalny	3,2809	1,2219	-
log-logistyczny	1,3845	25,82419446	-
uogólniony gamma	3,0136	1,2536	-0,5337
gamma	1,03446	0,025344356	-
Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)			
wykładniczy	0,03354	-	-
Weibulla	0,96306	0,03814	-
Gompertza	-0,01605	0,04493	-
log-normalny	2,8369	1,2219	-
log-logistyczny	1,3845	16,4005	-
uogólniony gamma	2,5365	1,2536	-0,5337
gamma	1,03446	0,03493	-

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Tabela 58. Parametry modeli przeżycia całkowitego (OS) wykorzystane w modelu ekonomicznym (krzywe niezależne).

Model parametryczny	Wartość parametru		
	Parametr 1 (λ)	Parametr 2 (ψ)	Parametr 3 (σ)
Azacytydyna doustna (Onureg)			
wykładniczy	0,0243	-	-
Weibulla	1,05414	0,01994	-
Gompertza	-0,008782	0,02922	-
log-normalny	3,2662	1,16	-
log-logistyczny	1,4651	25,5827	-
uogólniony gamma	3,1431	1,1952	-0,2548
gamma	1,17329	0,02962	-
Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)			
wykładniczy	0,03354	-	-
Weibulla	0,89566	0,04811	-
Gompertza	-0,02453	0,05113	-
log-normalny	2,8476	1,277	-
log-logistyczny	1,3163	16,5286	-
uogólniony gamma	2,3633	1,2556	-0,8501
gamma	0,93141	0,03075	-

Tabela 59. Parametry modeli przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) wykorzystane w modelu ekonomicznym (krzywe zależne).

Model parametryczny	Wartość parametru		
	Parametr 1 (λ)	Parametr 2 (ψ)	Parametr 3 (σ)
Azacytydyna doustna (Onureg)			
wykładniczy	0,051479986	-	-
Weibulla	0,7756	0,100801402	-
Gompertza	-0,05796	0,093948556	-
log-normalny	2,3808	1,5233	-
log-logistyczny	1,1744	10,79785031	-
uogólniony gamma	2,416	1,5106	0,055
gamma	0,74507	0,035620459	-
Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)			
wykładniczy	0,08202	-	-
Weibulla	0,7756	0,1523	-
Gompertza	-0,05796	0,14077	-

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Model parametryczny	Wartość parametru		
	Parametr 1 (λ)	Parametr 2 (γ)	Parametr 3 (σ)
log-normalny	1,7545	1,5233	-
log-logistyczny	1,1744	5,4753	-
uogólniony gamma	1,7903	1,5106	0,055
gamma	0,74507	0,05774	-

Tabela 60. Parametry modeli przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) wykorzystane w modelu ekonomicznym (krzywe niezależne).

Model parametryczny	Wartość parametru		
	Parametr 1 (λ)	Parametr 2 (γ)	Parametr 3 (σ)
Azacytydyna doustna (Onureg)			
wykładniczy	0,05148	-	-
Weibulla	0,8349	0,0847	-
Gompertza	-0,03819	0,07927	-
log-normalny	2,3829	1,5331	-
log-logistyczny	1,1765	10,8001	-
uogólniony gamma	2,5849	1,4172	0,3364
gamma	0,8159	0,04	-
Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)			
wykładniczy	0,08202	-	-
Weibulla	0,7335	0,17	-
Gompertza	-0,0842	0,1653	-
log-normalny	1,753	1,5144	-
log-logistyczny	1,1725	5,4751	-
uogólniony gamma	1,617	1,539	-0,202
gamma	0,68989	0,05255	-

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

15.3 Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych RFS i OS (krzywe niezależne)

Tabela 61. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych OS (krzywe niezależne).

Model parametryczny	AIC		BIC	
	AZA+BSC	BSC	AZA+BSC	BSC
wykładniczy	1568	1549	1572	1553
Weibulla	1570	1548	1576	1555
Gompertza	1566	1527	1573	1534
log-normalny	1546	1512	1553	1519
log-logistyczny	1548	1517	1555	1524
uogólniony gamma	1546	1503	1557	1514
gamma	1568	1550	1574	1557

Tabela 62. Wartości kryteriów statystycznych dopasowania krzywych RFS (krzywe niezależne).

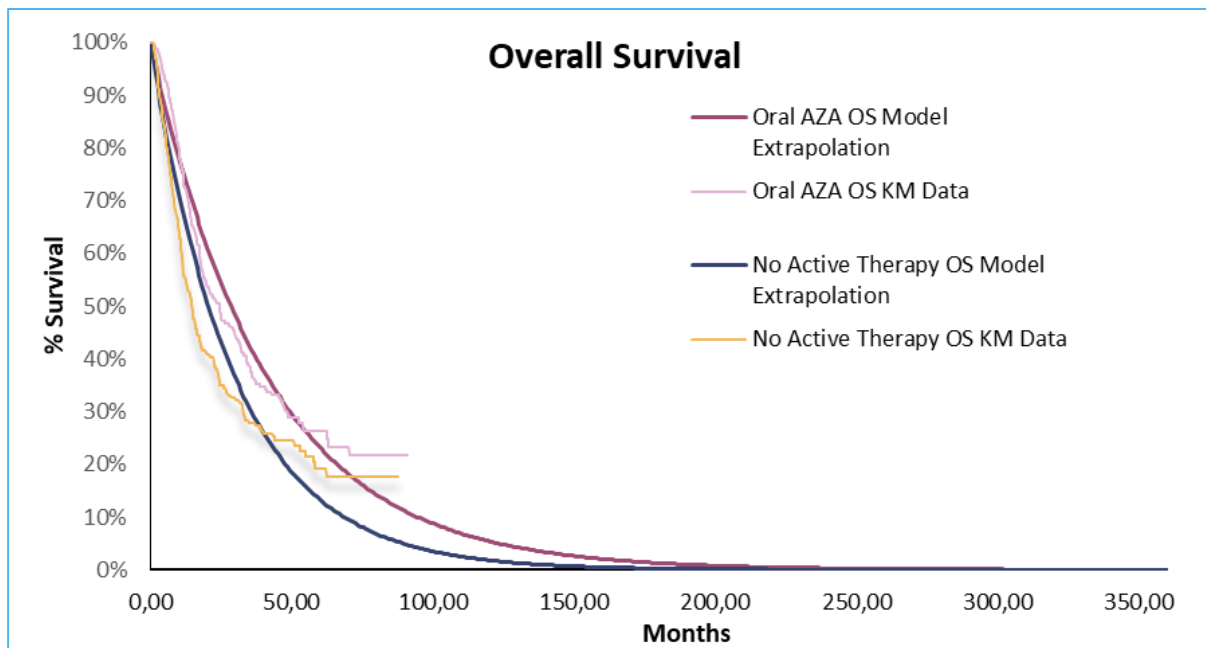
Model parametryczny	AIC		BIC	
	AZA+BSC	BSC	AZA+BSC	BSC
wykładniczy	1311	1276	1314	1280
Weibulla	1304	1244	1311	1251
Gompertza	1288	1193	1295	1200
log-normalny	1297	1208	1304	1215
log-logistyczny	1288	1202	1295	1209
uogólniony gamma	1296	1209	1307	1219
gamma	1308	1258	1315	1265

Onureg (azacytydyna doustna)

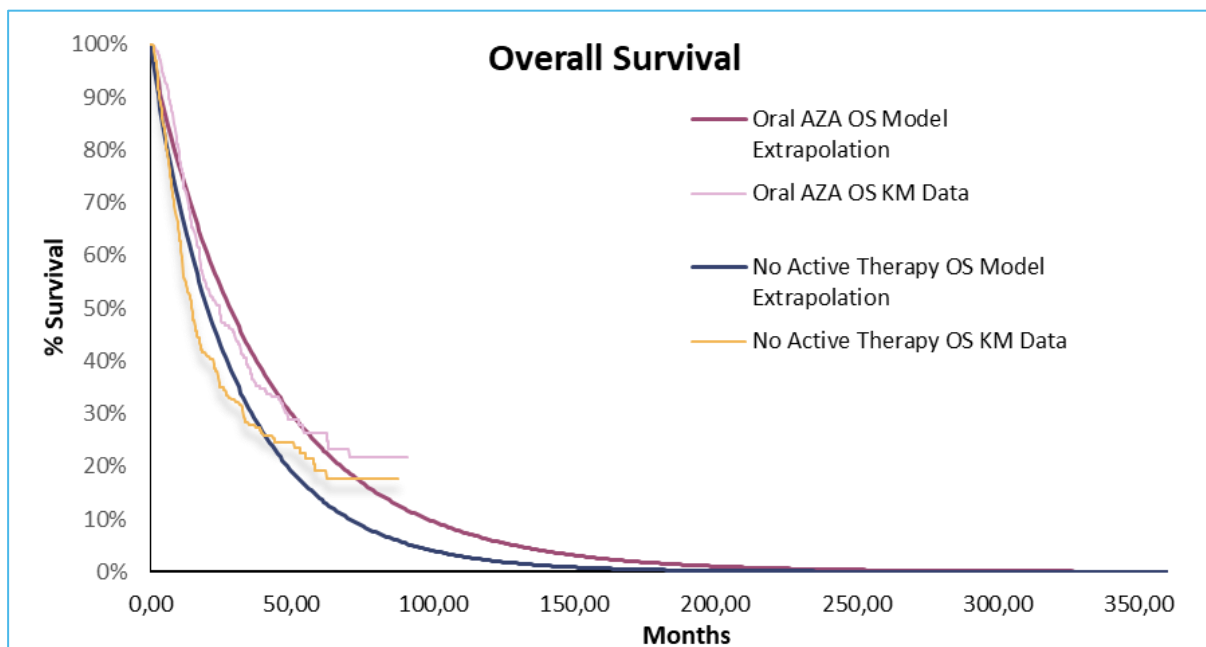
w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

15.4 Krzywe przeżycia całkowitego (OS)

Wykres 14. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w oparciu o model wykładniczy (krzywe zależne).



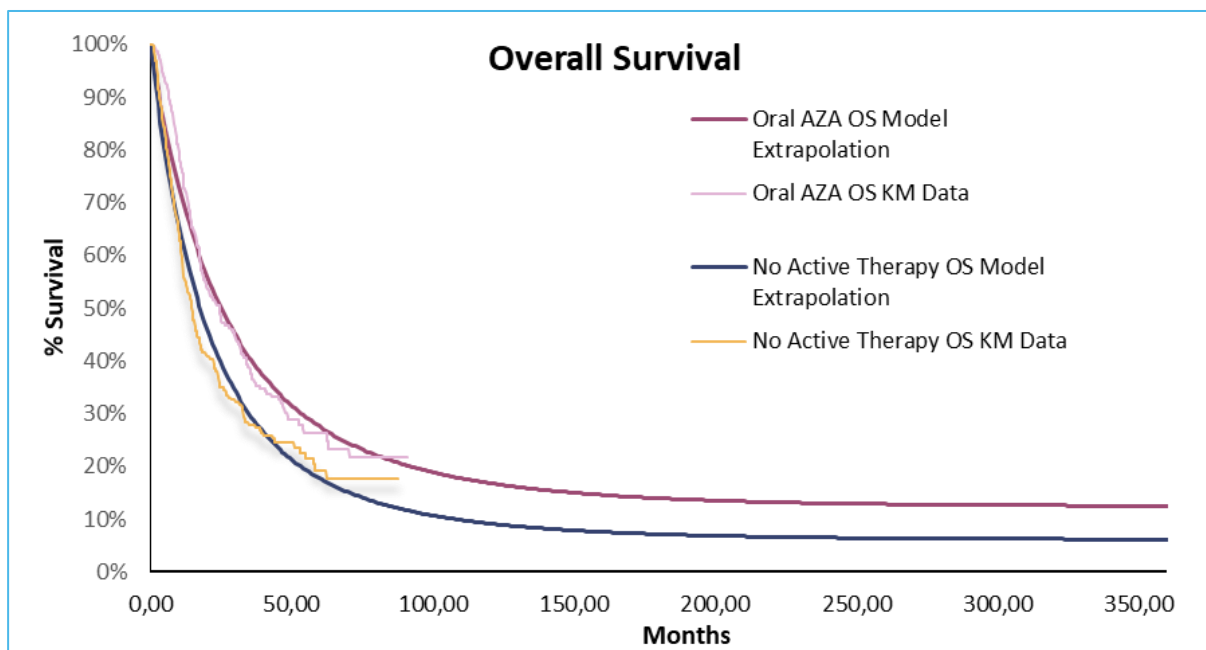
Wykres 15. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w oparciu o model Weibulla (krzywe zależne).



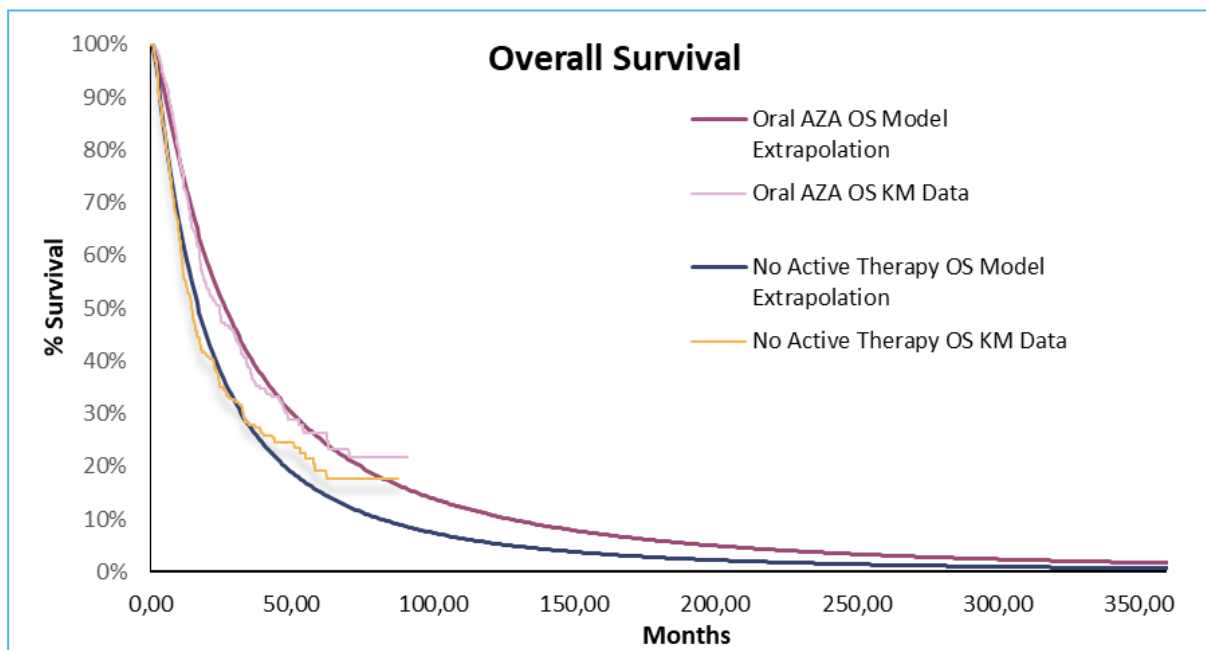
Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Wykres 16. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w oparciu o model Gompertza (krzywe zależne).



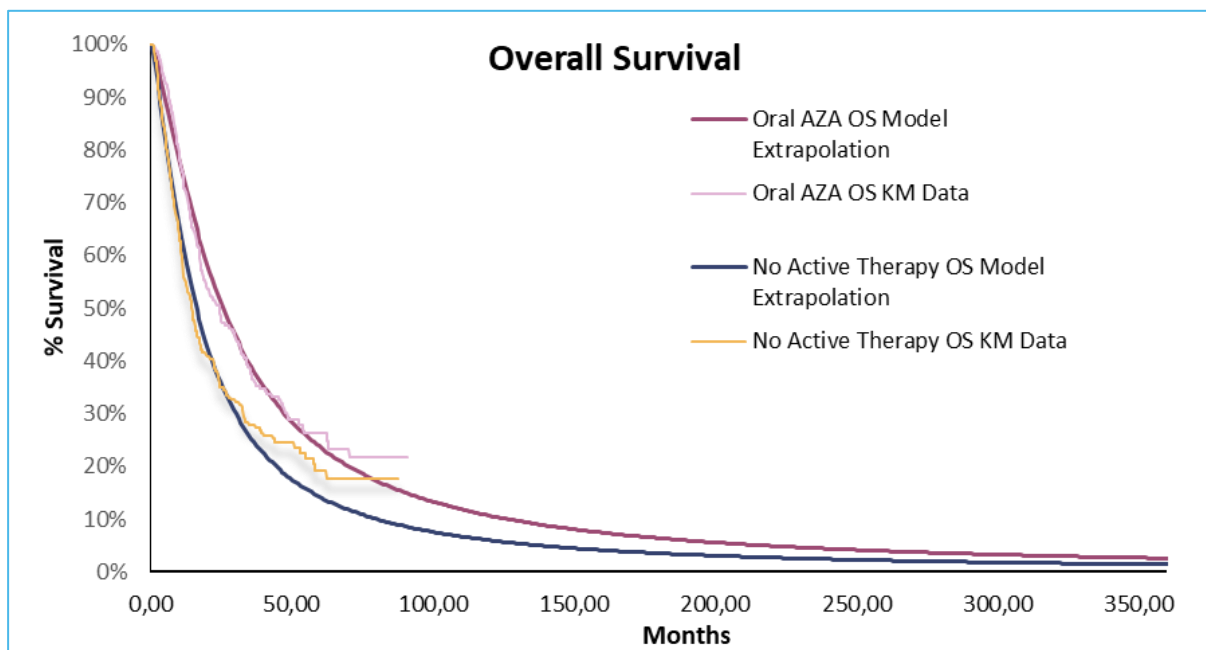
Wykres 17. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w oparciu o model log-normalny (krzywe zależne).



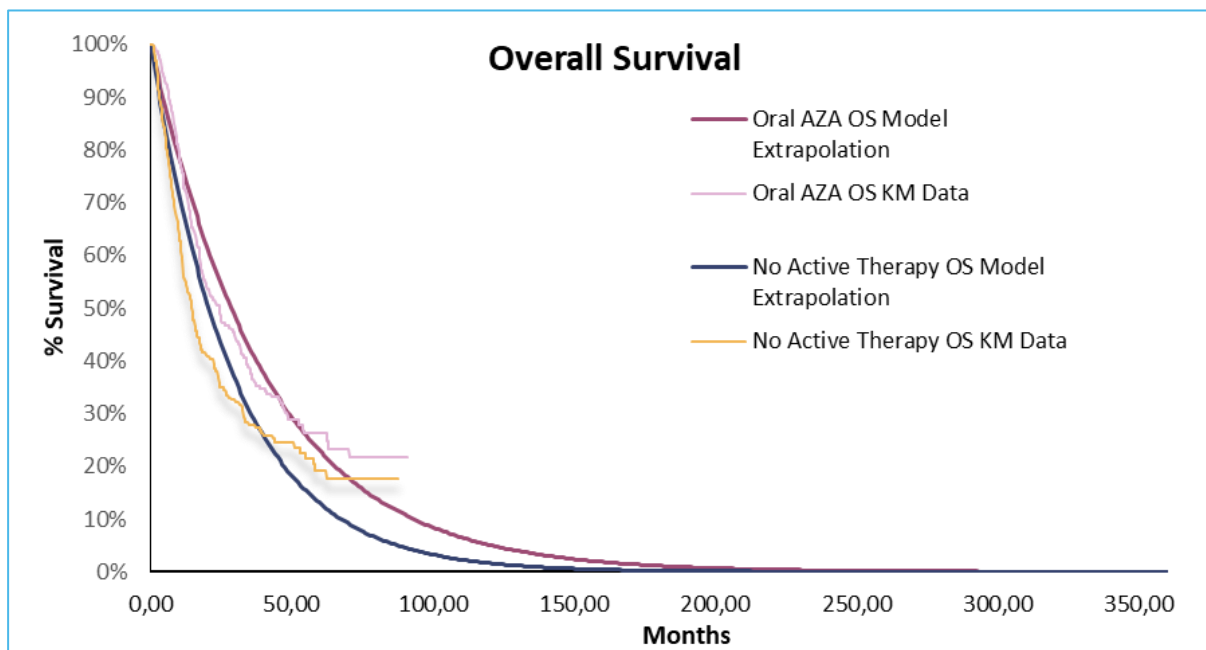
Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Wykres 18. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w oparciu o model log-logistyczny (krzywe zależne).



Wykres 19. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w oparciu o model gamma (krzywe zależne).

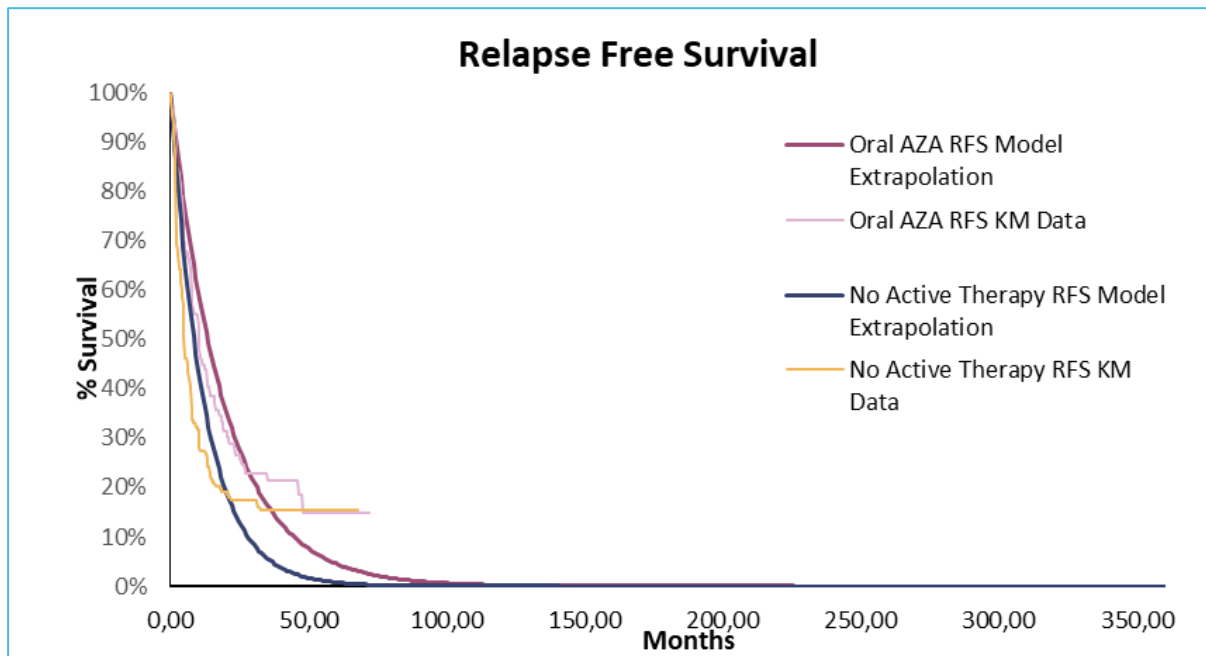


Onureg (azacytydyna doustna)

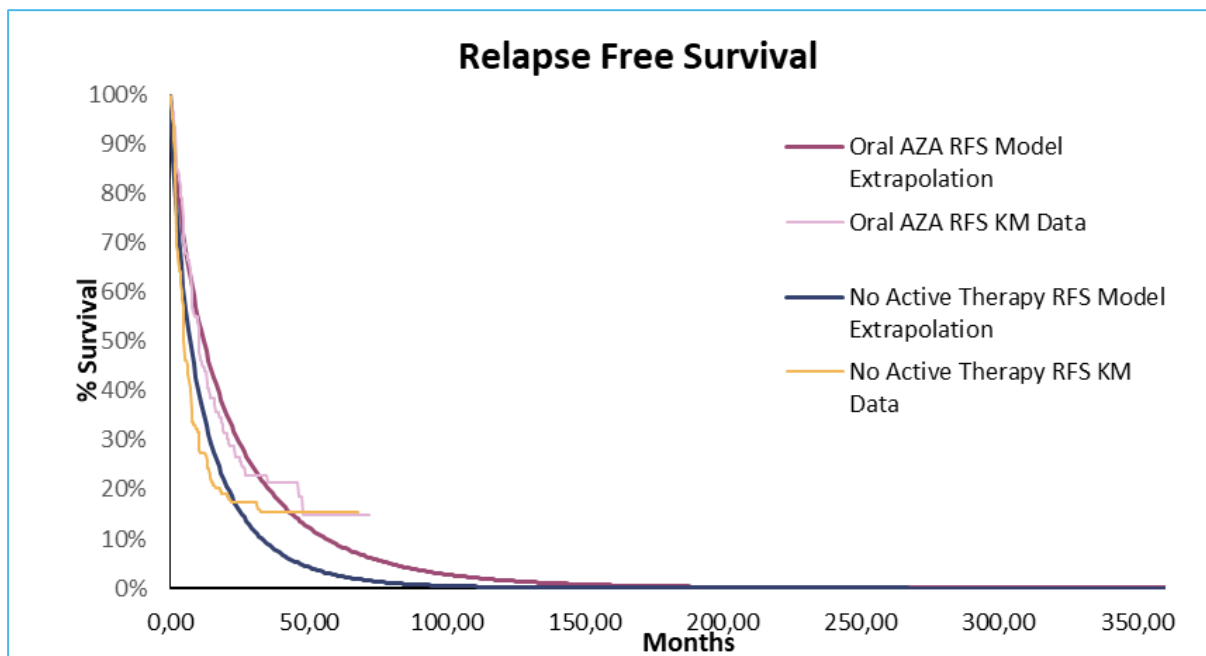
w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

15.5 Krzywe czasu wolnego od nawrotu choroby (RFS)

Wykres 20. Krzywe RFS wyznaczone w oparciu o model wykładniczy (krzywe zależne).



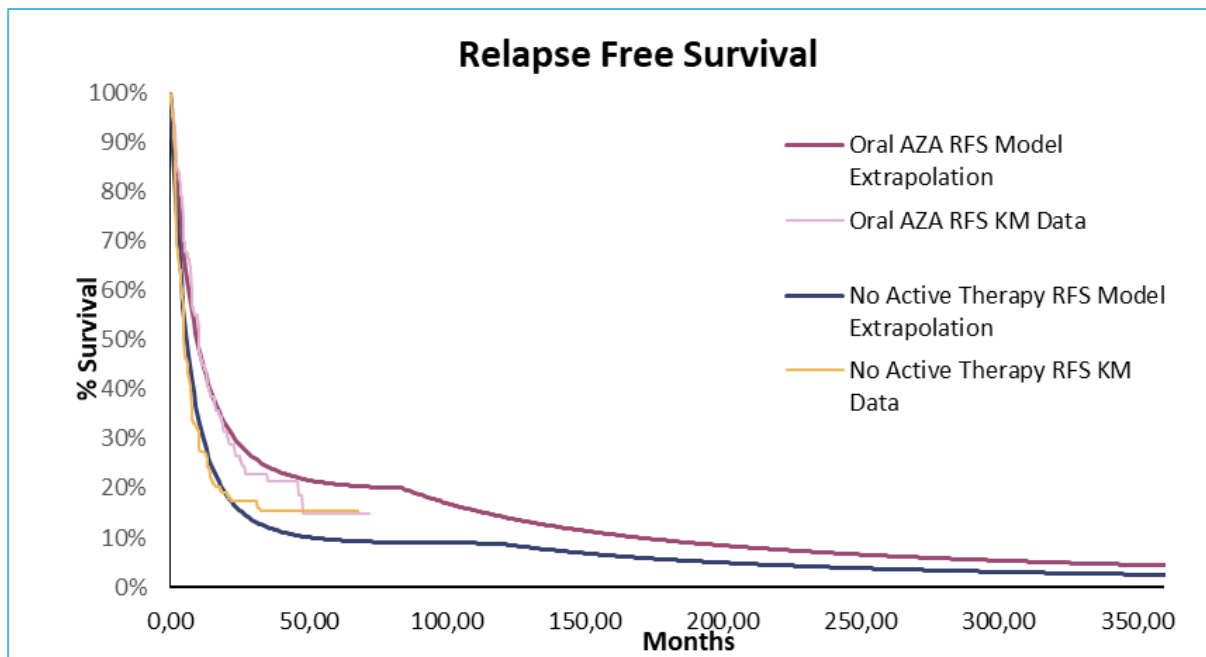
Wykres 21. Krzywe RFS wyznaczone w oparciu o model Weibulla (krzywe zależne).



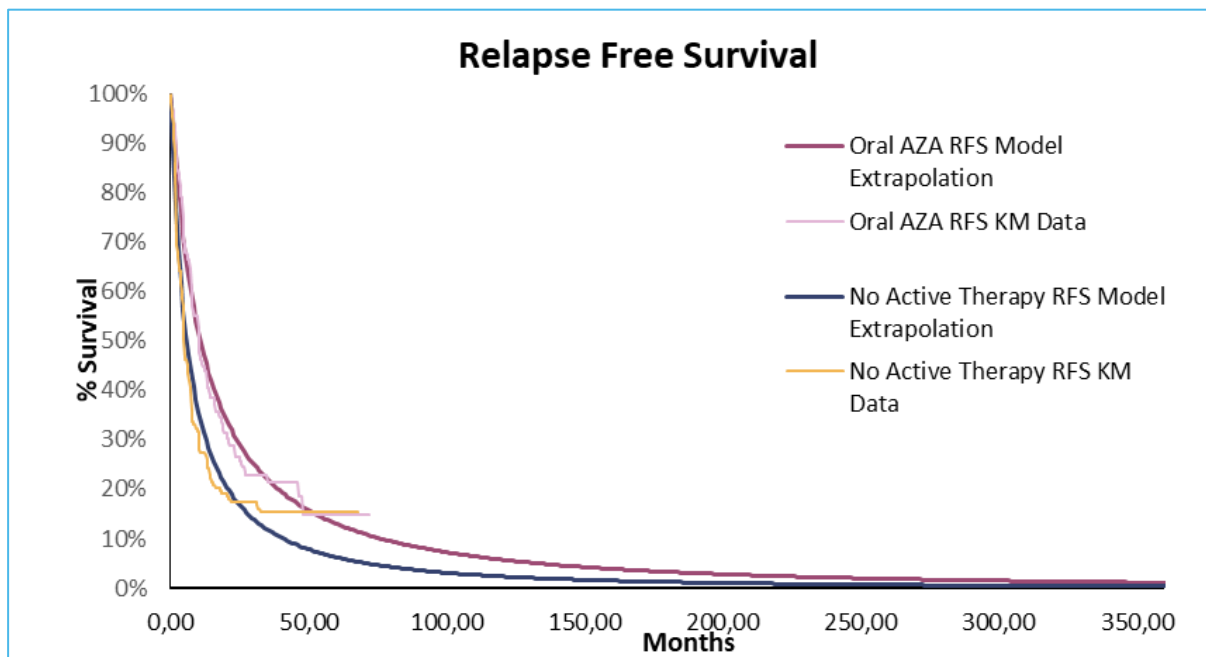
Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Wykres 22. Krzywe RFS wyznaczone w oparciu o model Gompertza (krzywe zależne).



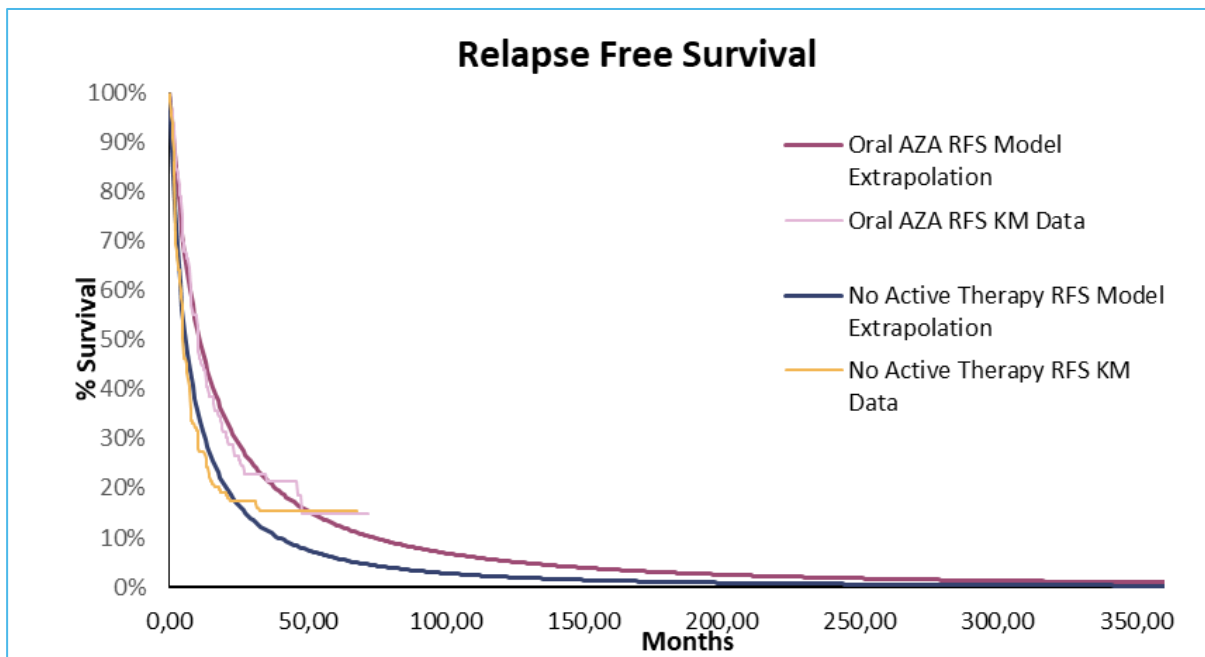
Wykres 23. Krzywe RFS wyznaczone w oparciu o model log-normalny (krzywe zależne).



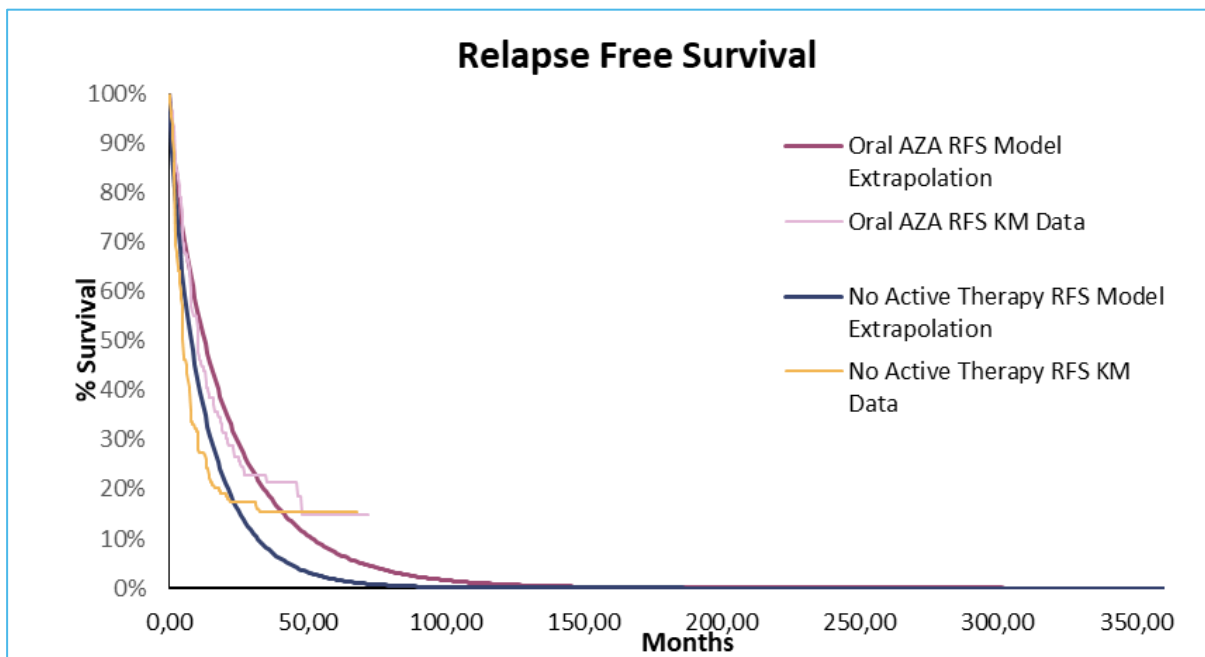
Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Wykres 24. Krzywe RFS wyznaczone w oparciu o model uogólniony gamma (krzywe zależne).



Wykres 25. Krzywe RFS wyznaczone w oparciu o model gamma (krzywe zależne).



Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

15.6 Oszacowanie kosztów leczenia towarzyszącego

Tabela 63. Koszt leczenia towarzyszącego (w ramionach AZA vs BSC) po uwzględnieniu odsetek pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające, w zależności od stanu zdrowotnego.

Ramię leczenia/ stan zdrowotny	Hydroksy- mocznik	Amoksy- cylina	Cyproflo- ksacyna	Pozakonazol	Flukonazol	Worykona- zol	Kwas tra- neksamowy	Łączny koszt
AZA RFS „on treat- ment”	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
AZA RFS „off treat- ment”	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Nawrót cho- robny	13,18 zł	0,00 zł	1,56 zł	0,00 zł	0,51 zł	4,69 zł	5,06 zł	25,01 zł
BSC RFS „on treat- ment”	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
BSC RFS „off treat- ment”	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Nawrót cho- robny	13,18 zł	0,00 zł	1,56 zł	0,00 zł	0,51 zł	4,69 zł	5,06 zł	25,01 zł

15.7 Oszacowanie kosztów diagnostyki i monitorowania

Tabela 64. Ceny badań laboratoryjnych odnalezione w ramach przeszukiwania zasobów internetowych.

Morfologia krwi z rozmazem	Test ciążowy ¹	Źródło
10,00 zł	10,00 zł	https://szpital.mielec.pl/files/dokumenty/podstrony/cennik_uslug_medycznych.pdf
10,00 zł	10,00 zł	https://mediq.pl/wp-content/uploads/2018/06/cennik-badan-laboratoryjnych-luty-2021.pdf
8,00 zł	8,00 zł	https://www.gcm.pl/uploads/pub/pages/page_100/text_images/CennikInformacjaDlaPacjenta.pdf
16,00 zł	12,00 zł	http://www.zoz.chelmno.pl/page/39261463/edytor/file/cennik-1-03-2021.pdf
15,00 zł	15,00 zł	https://www.szpitalrydygier.pl/wp-content/uploads/2022/01/Cennik-10.01.2022.pdf
11,80 zł	11,00 zł	Cena średnia

1 wymagany u kobiet w wieku rozrodczym.

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

15.8 Struktura dalszego leczenia systemowego po nawrocie AML (wyniki badania ankietowego)

Tabela 65. Struktura dalszego leczenia systemowego po nawrocie AML, leczeni wcześniej azacytydyną doustną.

Schemat leczenia	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Średnia
pacjenci niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii					
Cytarabina w niskich dawkach	■	■	■	■	■
Azacytydyna s.c.	■	■	■	■	■
Vep+Mit+ARAc	■	■	■	■	■
Kladrybina+LDArac	■	■	■	■	■
pacjenci kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii					
3+7: daunorubicyna + cytarabina	■	■	■	■	■
3+7: idarubicyna + cytarabina	■	■	■	■	■
CLAG-M	■	■	■	■	■
FLAG-IDA	■	■	■	■	■
badanie kliniczne	■	■	■	■	■

Tabela 66. Odsetki chorych otrzymujących dalsze leczenie systemowe po nawrocie AML, przyjmujący wcześniej BSC.

Schemat leczenia	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Średnia
pacjenci niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii					
Cytarabina w niskich dawkach	■	■	■	■	■
Azacytydyna s.c.	■	■	■	■	■
Vep+Mit+ARAc	■	■	■	■	■
Kladrybina+LDArac	■	■	■	■	■
pacjenci kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii					
3+7: daunorubicyna + cytarabina	■	■	■	■	■
3+7: idarubicyna + cytarabina	■	■	■	■	■
CLAG-M	■	■	■	■	■
FLAG-IDA	■	■	■	■	■
badanie kliniczne	■	■	■	■	■

Onureg (azacytydyna doustna)

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla azacytydyny doustnej (produkt leczniczy Onureg).....	21
Wykres 2. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego, zastosowanego w analizie.	30
Wykres 3. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w badaniu <i>QUAZAR®-AML-001</i>	34
Wykres 4. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w oparciu o model uogólniony gamma (krzywe zależne). .	36
Wykres 5. Krzywe przeżycia wolnego od nawrotu wyznaczone w badaniu <i>QUAZAR®-AML-001</i>	37
Wykres 6. Krzywe RFS wyznaczone w oparciu o model log-logistyczny (krzywe zależne).	38
Wykres 7. Krzywa czasu do zakończenia leczenia azacytydyną doustną w terapii AML.	39
Wykres 8. Porównanie krzywych przeżycia: z analizy <i>Baer 2008</i> oraz uzyskanej w modelu.....	70
Wykres 9. Wykres tornado - zmiany wartości ICUR względem analizy podstawowej.	88
Wykres 10. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z uwzględnieniem RSS).	99
Wykres 11. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności, AZA vs BSC, z uwzględnieniem RSS.	99
Wykres 12. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant bez uwzględnienia RSS).....	101
Wykres 13. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej efektywności, AZA vs BSC, bez uwzględnienia RSS.	101
Wykres 14. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w oparciu o model wykładniczy (krzywe zależne).	110
Wykres 15. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w oparciu o model Weibulla (krzywe zależne).	110
Wykres 16. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w oparciu o model Gompertza (krzywe zależne).	111
Wykres 17. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w oparciu o model log-normalny (krzywe zależne).	111
Wykres 18. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w oparciu o model log-logistyczny (krzywe zależne)....	112
Wykres 19. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w oparciu o model gamma (krzywe zależne).....	112
Wykres 20. Krzywe RFS wyznaczone w oparciu o model wykładniczy (krzywe zależne).....	113
Wykres 21. Krzywe RFS wyznaczone w oparciu o model Weibulla (krzywe zależne).	113
Wykres 22. Krzywe RFS wyznaczone w oparciu o model Gompertza (krzywe zależne).	114
Wykres 23. Krzywe RFS wyznaczone w oparciu o model log-normalny (krzywe zależne).	114
Wykres 24. Krzywe RFS wyznaczone w oparciu o model uogólniony gamma (krzywe zależne).....	115
Wykres 25. Krzywe RFS wyznaczone w oparciu o model gamma (krzywe zależne).	115

Piśmiennictwo

- AKL Onureg 2022** Analiza kliniczna: Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę. Aestimo, Kraków 2022
- Amadori 1991** Amadori S, Arcese W, Isacchi G, Meloni G, Petti MC, Monarca B, Testi AM, Mandelli F. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 1991 Jul;9(7):1210-4.
- AOTMiT 2016** Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytuczne-hta/>
- APD Onureg 2022** Analiza problemu decyzyjnego: Onureg® (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę. Aestimo, Kraków 2022
- AWA Venclxyto 2021** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclxyto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C 92.0)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.55.2021. Data ukończenia: 18.01.2022 r.
- AWB Venclxyto 2021** Analiza wpływu na budżet: Venclxyto (wenetoklaks) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. HTA Consulting, Kraków 2021
- Baer 2002** Baer MR, George SL, Dodge RK, et al. Phase 3 study of the multidrug resistance modulator PSC-833 in previously untreated patients 60 years of age and older with acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9720. *Blood*. 2002;100(4):1224-1232.
- Baer 2008** Baer MR, George SL, Caligiuri MA, et al. Low-Dose Interleukin-2 Immunotherapy Does Not Improve Outcome of Patients Age 60 Years and Older With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission: Cancer and Leukemia Group B Study 9720. *JCO*. 2008;26(30):4934-4939. doi:10.1200/JCO.2008.17.0472
- Bewersdorf 2021** Bewersdorf JP, Patel KK, Huntington SF, Zeidan AM. Cost-effectiveness analysis of oral azacitidine maintenance therapy in acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2021; 5(22):4686-4690
- BIA Onureg 2022** Analiza wpływu na budżet: Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę. Aestimo, Kraków 2022
- Burnham 2004** Burnham KP, Anderson DR. Multimodel Inference: Understanding AIC and BIC in Model Selection. *Sociological Methods & Research*. 2004;33(2):261-304. doi:10.1177/0049124104268644
- CADTH 2022** Canadian Journal of Health Technologies. Azacitidine (Onureg). Therapeutic area: Acute myeloid Leukemia. Reimbursement Review: Clinical Review, Pharmacoeconomic Review. CADTH 2022

Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych

- Castejon 2018** Castejón N, Cappelleri JC, Cuervo J, et al. Social preferences for health states associated with acute myeloid leukemia for patients undergoing treatment in the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):66. doi:10.1186/s12955-018-0897-8
- ChPL Onureg 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Onureg. Dostęp on-line pod adresem: : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onureg>, data ostatniego dostępu: 04.03.2022 r.
- DGL 16/2022** Zarządzenie Nr 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- DGL 17/2022** Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- DGL 171/2021** Zarządzenie Nr 171/2021/DGL Z dnia 14-10-2021 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- DGL 23/02/2022** Raport refundacyjny z dnia 23 lutego 2022 r. Centrali NFZ dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r.
- DGL 31/01/2022** Komunikat DGL z dnia 31.01.2022 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2021 r.
- DSOZ 1/2022** Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- DSOZ 129/2021** Zarządzenie nr 129/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 lipca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- HAS 2021** Haute Autorité de santé. Onureg (azacitidine orale). Leucémie myéloïde aigüe. Validé par la CEESP le 15 novembre 2021
- Horvath Walsh 2019** Horvath Walsh LE, Rider A, Piercy J, et al. Real-World Impact of Physician and Patient Discordance on Health-Related Quality of Life in US Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Oncol Ther*. 2019;7(1):67-81. doi:10.1007/s40487-019-0094-x
- Joshi 2019** Joshi N, Hensen M, Patel S, Xu W, Lasch K, Stolk E. Health State Utilities for Acute Myeloid Leukaemia: A Time Trade-off Study. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(1):85-92. doi:10.1007/s40273-018-0704-8
- KRN 2022** Krajowy Rejestr Nowotworów. Baza wiedzy o nowotworach. Białaczki. Dostęp on-line pod adresem: <http://onkologia.org.pl/bialaczki/>
Data ostatniego dostępu: 08.02.2022 r.
- Latimer 2011** Latimer N, NICE Decision Support Unit (DSU) (2011). TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14: SURVIVAL ANALYSIS FOR ECONOMIC EVALUATIONS ALONGSIDE CLINICAL TRIALS - EXTRAPOLATION WITH PATIENT-LEVEL DATA Sheffield Uo: UK. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.03.2022 r.
- Leunis 2014** Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA, Löwenberg B. Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. *Eur J Haematol*. 2014;93(3):198-206. doi:10.1111/ejh.12324

- Mamolo 2017** Mamolo CM, Cappelleri JC, Hoang CJ, et al. Cross-Sectional Survey of Symptoms and Health-Related Quality of Life of Adults with De Novo Acute Myeloid Leukemia (AML) in Clinical Practice. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):5660-5660. doi:10.1182/blood.V130.Suppl_1.5660.5660
- Matza 2019** Matza LS, Deger KA, Howell TA, et al. Health state utilities associated with treatment options for acute myeloid leukemia (AML). *Journal of Medical Economics*. 2019;22(6):567-576. doi:10.1080/13696998.2019.1584108
- MZ 08/01/2021** 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
- MZ 21/02/2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r.
Data ostatniego dostępu: 25.02.2022 r.
- Nafees 2008** Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):84. doi:10.1186/1477-7525-6-84
- Oliva 2021** Oliva EN, Ronnebaum SM, Zaidi O, et al. A systematic literature review of disease burden and clinical efficacy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Am J Blood Res*. 2021;11(4):325-360.
- PALG-AML 2/2016** Budziszewska BK, Gromek T, Wątek M, Wierzbowska A, Lech-Marańda E. Prospektywne badanie obserwacyjne Polskiej Grupy Leczenia Białaczek Dorosłych (PALG) oceniające wyniki leczenia chorych na ostre białaczki szpikowe w wieku 60 lat lub powyżej z uwzględnieniem całościowej oceny geriatrycznej. PALG-AML 2/2016. <https://palg.pl/wp-content/uploads/2017/02/Protok%C3%B3l-badania-PALG-AML60.pdf>
- Poltransplant 2021** Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. *Poltransplant - Biuletyn Informacyjny*, nr 1 (30), 2021; ISSN 1428-0825.
- Stein 2018** Stein EM, Yang M, Guerin A, et al. Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):193. doi:10.1186/s12955-018-1013-9
- Stein 2019** Stein E, Xie J, Duchesneau E, et al. Cost Effectiveness of Midostaurin in the Treatment of Newly Diagnosed FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia in the United States. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(2):239-253. doi:10.1007/s40273-018-0732-4
- Tolley 2013** Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ*. 2013;14(5):749-759. doi:10.1007/s10198-012-0419-2
- Tremblay 2016** Tremblay G, Livings C, Crowe L, Kapetanakis V, Briggs A (2016) Determination of the most appropriate method for extrapolating overall survival data from a placebo-controlled clinical trial of lenvatinib for progressive, radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Clinicoecon Outcomes Res* 8 323-333.
- Tremblay 2018** Tremblay G, Dolph M, Patel S, Brandt P, Forsythe A. Cost-effectiveness analysis for midostaurin versus standard of care in acute myeloid leukemia in the United Kingdom. *Cost Eff Resour Alloc*. 2018;16(1):33. doi:10.1186/s12962-018-0153-4
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.

- Wei 2020** Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med.* 2020;383(26):2526-2537. doi:10.1056/NEJMoa2004444
- Wierzbowska 2020** Wierzbowska A. 1.10. Ostra białaczka szpikowa. *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja*; 2020: 6 (Supl. A): 119-144.