

Analiza wpływu na budżet płatnika

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]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bristol Myers Squibb Polska 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

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Metodyka	13
2.1 Porównywane scenariusze	14
2.2 Perspektywa analizy.....	15
2.3 Horyzont czasowy	15
2.4 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Onureg oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3 Populacja docelowa.....	18
3.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskiem refundacyjnym	18
3.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.....	26
3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	26
4 Modelowanie przepływu populacji	26
5 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów	27
5.1.1 Scenariusz istniejący.....	28
5.1.2 Scenariusz nowy	28
6 Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego).....	29
7 Założenia wariantów analizy wrażliwości	31
8 Analiza kosztów	32
9 Podsumowanie danych wejściowych modelu	35
10 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	36
11 Wyniki analizy wpływu na budżet	37
11.1 Wariant podstawowy	37
11.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	37

11.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	40
11.2	Wariant minimalny	43
11.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	43
11.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	45
11.3	Wariant maksymalny	46
11.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	46
11.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	47
11.4	Analiza wrażliwości	48
11.4.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	48
11.4.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	50
12	Aspekty etyczne i społeczne	51
13	Dyskusja, ograniczenia i wnioski końcowe	52
14	Załączniki	54
14.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	54
14.2	Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie analizy AOTMiT	54
14.3	Czas do zakończenia leczenia azacytydyną doustną w terapii AML	56
14.4	Zestawienie oszacowań kosztów w kolejnych cyklach terapii	57
14.5	Badanie ankietowe	59
14.5.1	Cel i metodyka badania ankietowego	59
14.5.2	Wyniki badania ankietowego	59
14.5.3	Szablon formularza ankietowego	64
14.6	Szybki przegląd literatury: CR/CRI	66
14.7	Szczegółowa struktura wydatków w wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym ..	68
	Spis Tabel	72
	Spis Wykresów	74
	Piśmiennictwo	74

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
APL	Ostra białaczka promielocytowa (z ang. <i>Acute Promyelocytic Leukemia</i>)
AR	Analiza racjonalizacyjna
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna
AZA	Azacytydyna
bd.	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet płatnika
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CR	Remisja całkowita (z ang. <i>Complete Remission</i>)
CRi	Remisja całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi (z ang. <i>complete remission with incomplete blood count recovery</i>)
CTH	Chemioterapia
CZN	Cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MDS	Zespół mielodysplastyczny (z ang. <i>Myelodysplastic Syndrome</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

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

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PL	Program lekowy
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PRD	Pierwotnie oporna choroba (z ang. <i>Primary Refractory Disease</i>)
PS	Przegląd systematyczny
RARalfa	Receptor kwasu retinowego alfa (z ang. <i>retinoic acid receptor alpha</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. <i>Relative Dose Intensity</i>)
RFS	Czas wolny od nawrotu (z ang. <i>Relapse-Free Survival</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TTD	Czas trwania leczenia
UR	Uchwały Rady

Streszczenie

Cel

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy są w całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*, CRi) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę.

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 wnioskowanego programu lekowego.

Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla azacytydiny doustnej w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji azacytydiny doustnej w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej AML) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (AE Onureg 2022);
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywalnych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Onureg.

Wpływ na budżet płatnika oszacowano przez porównanie wydatków płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- **Scenariusz istniejący** obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status

refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Onureg (azacytydyna doustna) nie jest refundowany w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z AML którzy są w CR/CRi i nie kwalifikują się do HSCT lub nie wyrazili zgody na taką procedurę. W scenariuszu istniejącym w rozważanym wskazaniu stosowane jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC, z ang. *best supportive care*), obejmujące m.in. farmakoterapię (w tym antybiotyki, leki przeciwwgrzybicze, hydroksymocznik, kwas traneksamowy), przetoczenia preparatów krwi, diagnostykę (biopsja aspiracyjna szpiku) i wizyty u hematologa. W scenariuszu istniejącym brak refundacji azacytydyny będzie miał miejsce w obu latach horyzontu czasowego analizy.

- **Scenariusz nowy** odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Onureg we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Onureg spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające ze stopniowego i częściowego zastąpienia technologii opcjonalnej aktualnie stosowanej w rozważanym wskazaniu (BSC) przez monoterapię produktem leczniczym Onureg.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy przyjmując, że wnioskowany program lekowy będzie objęty refundacją począwszy od 1 stycznia 2023 roku; horyzont analizy obejmuje zatem pełne lata kalendarzowe 2023-2024 (przedział

czasowy od 1 stycznia 2023 r. do 31 grudnia 2024 r.). Wynikiem inkrementalnej analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu istniejącym dla każdego roku horyzontu czasowego.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym oraz po zakończeniu leczenia podtrzymującego, koszty leczenia działań niepożądanych, nawrotu choroby oraz leczenia terminalnego. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Onureg obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia kosztów przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Obliczenia przeprowadzono w alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii (prognozowane udziały rynkowe wnioskowanej technologii). Wariant podstawowy analizy uzupełniono o analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Onureg ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMIT 2016) oraz treścią Rozporządzenia 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 08/01/2021). Wszystkie obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2019.

Wyniki

Liczebność populacji

Łączna liczebność populacji docelowej (maksymalny potencjał rynkowy leku Onureg w rozważanym wskazaniu) wynosi 237 osób w 2023 roku oraz 240 osób w 2024 roku.

Oszacowana – w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii – liczba pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Onureg wynosi kolejno [] (rok 1) i [] (rok 2) w wariantcie podstawowym. Średniomiesięczna liczba pacjentów leczonych produktem Onureg, będąca wynikiem modelowania przepływu pacjentów w programie, wynosi kolejno [] (rok 1) i [] (rok 2).

Analiza wpływu na budżet (z uwzględnieniem RSS dla Onureg)

Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym analizy, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Onureg w ramach wnioskowanego

programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego [] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (01.2023-12.2024).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Onureg w scenariuszu nowym, wynosi [] (Rok 1) oraz [] (Rok 2).

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Onureg 300 mg wynosi kolejno [] i [], natomiast liczba opakowań produktu Onureg 200 mg – odpowiednio [] i [] w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

W wariantcie minimalnym analizy, prognozowane wydatki płatnika publicznego [] a w wariantcie maksymalnym - [] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu leczenia ostrej białaczki szpikowej.

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji produktu Onureg wiązało się z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika, wynoszącymi od [] do [] łącznie w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Prognozowane wydatki NFZ na refundację produktu Onureg wynosiły w zakresie od [] 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

łącznie w horyzoncie dwóch pierwszych lat refundacji.

Analiza wpływu na budżet (bez uwzględnienia RSS dla Onureg)

Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym analizy, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Onureg w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (01.2023-12.2024).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Onureg w scenariuszu nowym, wynosi [REDACTED] (Rok 1) oraz [REDACTED] (Rok 2).

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

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

W wariantcie minimalnym analizy, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED], a w wariantcie maksymalnym [REDACTED] [REDACTED] w pierwszych dwóch latach po

wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu leczenia ostrej białaczki szpikowej.

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji produktu Onureg wiązało się z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika, wynoszącymi od [REDACTED] do [REDACTED] łącznie w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Prognozowane wydatki NFZ na refundację produktu Onureg wynosiły w zakresie od [REDACTED] do [REDACTED] łącznie w horyzoncie dwóch pierwszych lat refundacji.

Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Onureg we wnioskowanej populacji docelowej, wydatki płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED] w stosunku do stanu istniejącego (o [REDACTED] rocznie w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS). Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników - w każdym z testowanych scenariuszy z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją produktu Onureg we wnioskowanej populacji będzie się wiązać się z dodatkowymi wydatkami dla budżetu refundacyjnego NFZ.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji produktu Onureg we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych, jak

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

również nie będzie wymagać dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki.

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.

ANALIZA

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

1 Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Onureg (azacytydyna doustna) w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy są w całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*, CRi) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę.

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”. Projekt opisu programu lekowego przedstawiono w *APD Onureg 2022*.

2 Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla azacytydyny doustnej w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji azacytydyny doustnej w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej AML) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego);

- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (AE Onureg 2022);
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Onureg.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej, w przypadku braku takich danych lub ich niskiej jakości korzystano ze źródeł zagranicznych.

Analizę przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, oparto o kluczowe założenia związane z prognozowanym udziałem rynkowym wnioskowanej interwencji. Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu (szczegóły w Rozdziale 7 oraz w Rozdziale 11.4).

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2019.

W modelu (arkusz MS Excel), obliczenia dotyczące liczebności populacji oraz wydatków przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone.

2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Onureg (azacytydyna doustna) nie jest refundowany w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z AML którzy są w CR/CRi i nie kwalifikują się do HSCT lub nie wyrazili zgody na taką procedurę. W scenariuszu istniejącym w rozważanym wskazaniu stosowane jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC, z ang. *best supportive care*), obejmujące m.in. farmakoterapię (w tym antybiotyki, leki przeciwwirusowe i/lub przeciwgrzybicze,

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

hydroksymocznik, kwas traneksamowy), transfuzje krwinek czerwonych i płytek krwi, diagnostykę (biopsja aspiracyjna szpiku) i wizyty u hematologa. W scenariuszu istniejącym brak refundacji azacytydyny doustnej będzie miał miejsce w obu latach horyzontu czasowego analizy.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Onureg we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Onureg spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające ze stopniowego i częściowego zastąpienia technologii opcjonalnej aktualnie stosowanej w rozważanym wskazaniu (BSC) przez monoterapię produktem leczniczym Onureg.

2.2 Perspektywa analizy

Wyniki analizy oszacowano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

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 minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentów w trakcie terapii AML (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za leki i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego (w tym wnioskowaną interwencję), w analizie nie przeprowadzono oddzielnych obliczeń z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z PPP.

2.3 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy przyjmując, że wnioskowany program lekowy będzie objęty refundacją począwszy od 1 stycznia 2023 roku; horyzont analizy obejmuje zatem pełne lata kalendarzowe 2023-2024 (przedział czasowy od 1 stycznia 2023 r. do 31 grudnia 2024 r.).

W zapisach wymagań minimalnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet zdefiniowany został jako perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii (MZ 08/01/2021). Horyzont czasowy powinien objąć przewidywany przedział czasu wystarczający 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

ustalenia równowagi na rynku, przy czym horyzont nie powinien być krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej interwencji.

Podobnie, wytyczne oceny technologii medycznych zalecają w analizie wpływu na budżet przyjęcie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku, tj. do osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży, bądź liczby leczonych pacjentów lub przedział czasu obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty wprowadzenia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (AOTMiT 2016).

Zgodnie z Ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2021 r. pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na okres dwóch lat (Ustawa 2011), zatem uwzględnienie dłuższego horyzontu wiązałoby się po pierwsze z założeniem, że po upływie obowiązywania decyzji refundacyjnej nastąpi jej automatyczne przedłużenie na kolejny okres, a po drugie, że nastąpi to na niezmiennych warunkach cenowych, co jest uzasadnieniem przyjęcia dwuletniego horyzontu czasowego.

Modelowanie przepływu pacjentów w programie oraz wydatków płatnika publicznego przeprowadzono w 4 tygodniowych cyklach, w których wyznaczano liczbę pacjentów rozpoczynających (nowowłączonych) oraz kontynuujących leczenie azacytydyną doustną oraz cykliczne koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach (szczegóły w Rozdziale 8).

2.4 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 1. 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

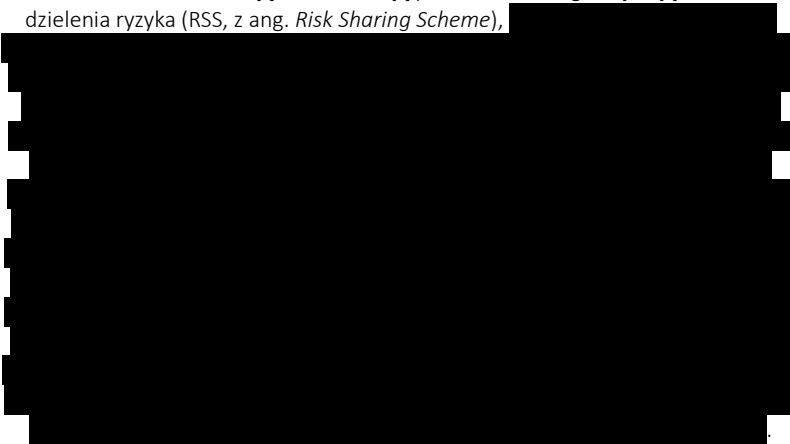
Onureg® (azacytydyna doustna)

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

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
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 (<i>Ustawa 2011</i>) 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 (<i>Ustawa 2011</i>).</p> <p>W chwili obecnej na liście leków refundowanych w Polsce znajdują się produkty zawierające acytydynę w postaci zawiesiny do wstrzykiwań refundowane w odmiennych od wnioskowanego wskazaniach (MZ 21/02/2022).</p> <p>W związku z powyższym nie jest zasadne włączenie produktu Onureg do żadnej aktualnie z istniejących grup. Zgodnie z Art.15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (<i>Ustawa 2011</i>) zakłada się zatem, że w przypadku decyzji o objęciu refundacją zostanie utworzona nowa grupa limitowa, którą tworzyć będzie produkt leczniczy Onureg w dwóch wnioskowanych prezentacjach (300 mg i 200 mg).</p>	
Podstawa limitu	Nie	Tak
PDD ⁵⁾	300 mg	300 mg
Liczba PDD w opakowaniu	7	4,67
Cena hurtowa / PDD	████████	████████
Wysokość limitu finansowania	████████	████████
Poziom odpłatności	bezpłatny	bezpłatny
Uzasadnienie poziomu odpłatności	Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (<i>Ustawa 2011</i> , Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produkt leczniczy Onureg będzie wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie w ramach programu lekowego	
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii 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

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)	<p>Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Onureg obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>),</p> 

- 1) wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto;
- 2) wnioskowana urzędowa cena zbytu;
- 3) urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu);
- 4) Wnioskowane włączenie do istniejącej już grupy limitowej, w skład której wchodzi leki stosowane w terapii AML;
- 5) w oparciu o ChPL oraz dawkowanie z badania klinicznego *QUAZAR®-AML-001*;
- 6) według ceny zbytu netto.

3 Populacja docelowa

3.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskiem refundacyjnym

Populację docelową dla leku Onureg (azacytydyna) stanowią dorośli pacjenci (≥ 18 r.ż.) z ostrą białaczką szpikową w pierwszej całkowitej remisji lub remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę.

W oszacowaniu liczebności pacjentów kwalifikujących się do zastosowania produktu Onureg w ramach wnioskowanego programu lekowego posłużono się polskimi danymi NFZ i KRN dotyczącymi zachorowalności na ostrą białaczkę szpikową, danymi z biuletynów Poltransplant dotyczącymi liczby wykonywanych przeszczepień komórek krwiotwórczych oraz wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród czterech ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii.

Schemat oszacowania populacji uwzględni wymienione powyżej główne kryteria kwalifikacji do programu:

1. nowe rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów (≥ 18 r.ż.);

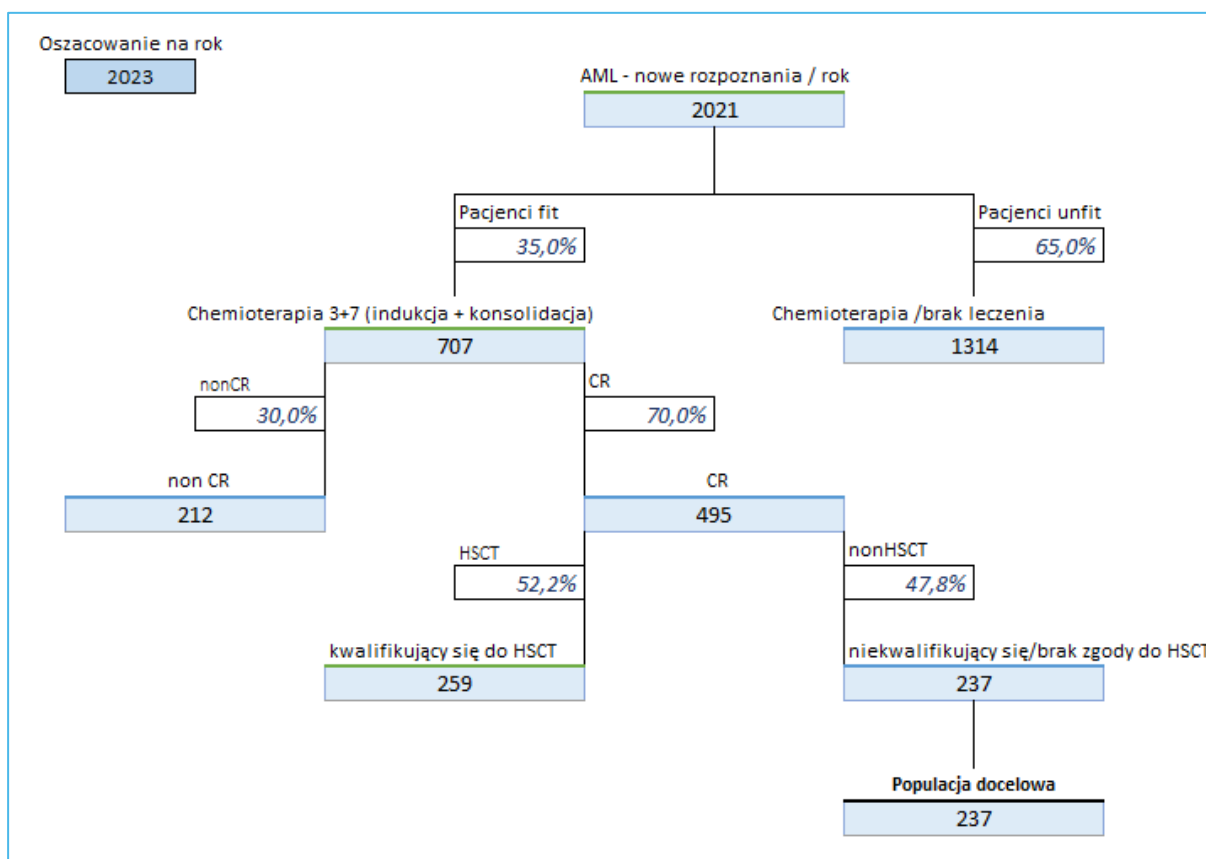
Onureg® (azacytydyna doustna)

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. wystąpienie pierwszej całkowitej remisji lub remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej;
3. brak kwalifikacji lub zgody na zabieg HSCT.

Oszacowanie liczebności populacji przeprowadzono w oparciu o schemat przedstawiony na poniższym wykresie (zob. Wykres 1).

Wykres 1. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla azacytydyna doustnej w ramach wnioskowanego programu leczenia ostrej białaczki szpikowej (na rok 2023).



W dalszych podpunktach szczegółowo omówiono kolejne etapy oszacowania.

Zachorowalność na ostrą białaczką szpikową

Za punkt wyjścia do oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej przyjęto dane dotyczące zapadalności na ostrą białaczkę szpikową, dostępne w trzech niezależnych źródłach:

- dane NFZ z dnia 04.03.2019 r. przedstawione w *AWA Rydapt 2019*;

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

- roczne raporty Krajowego Rejestru Nowotworów (*KRN 2022*) – dostępne wyłącznie dla szerszego wskazania ICD10: C92 (białaczka szpikowa);
- badanie własne analityków Agencji (*AWA Venclyxto 2021*).

Dane NFZ z dnia 04.03.2019 r. pochodzące z pisma znak DGL.4450.53.2019 i dostępne w *AWA Rydapt 2019*, przedstawiają liczbę nowozdiagnozowanych dorosłych pacjentów ≥ 18 r.ż. (unikalne niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie główne bądź współwystępujące wg ICD – 10: C92.0. Zapadalność raportowana przez KRN oznacza liczbę unikalnych pacjentów, którzy zgodnie z bazą Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowali na białaczkę szpikową (kody ICD C92, w tym AML – C92.0) w danym roku (najnowsze dane dostępne dla 2019 r.). Ze względu na 5-letnie przedziały wiekowe raportowane w KRN, w analizie konserwatywnie uwzględniono liczbę pacjentów powyżej 15. roku życia. W Analizie weryfikacyjnej dla produktu Venclyxto (wenetoklaks) dla wskazania leczenia AML zamieszczono wyniki badania przeprowadzonego przez analityków Agencji w oparciu o dane z baz NFZ, na podstawie których oszacowano, że roczna liczba pacjentów nowo diagnozowanych z AML w 2019 roku i 2020 roku wyniosła odpowiednio 1 118 oraz 1 113 chorych (*AWA Venclyxto 2021*).

Tabela 2. Liczba nowych zachorowań na ostrą białaczkę szpikową.

Rok	Dane KRN ¹	Dane NFZ ²	AWA Venclyxto 2021
1999 r.	838	bd.	bd.
2000 r.	866	bd.	bd.
2001 r.	864	bd.	bd.
2002 r.	861	bd.	bd.
2003 r.	1 079	bd.	bd.
2004 r.	1 077	bd.	bd.
2005 r.	1 031	bd.	bd.
2006 r.	1 008	bd.	bd.
2007 r.	997	bd.	bd.
2008 r.	985	bd.	bd.
2009 r.	975	bd.	bd.
2010 r.	1 017	bd.	bd.
2011 r.	1 093	bd.	bd.
2012 r.	1 150	1 648	bd.
2013 r.	1 165	1 704	bd.
2014 r.	1 236	1 826	bd.

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

Rok	Dane KRN ¹	Dane NFZ ²	AWA <i>Venclyxto</i> 2021
2015 r.	1 073	1 744	bd.
2016 r.	1 066	1 837	bd.
2017 r.	1 090	1 852	bd.
2018 r.	1 134	bd.	bd.
2019 r.	1 209	bd.	1 118
2020 r.	bd.	bd.	1 113
Roczny przyrost liczby chorych	1,45%	2,20%	Zbyt mała ilość danych do wiarygodnego wyznaczenia trendu

¹ KRN 2022 – wskazanie C92 (białaczka szpikowa)

² AWA *Rydapt* 2019

Jako punkt wyjściowy do ekstrapolacji liczby nowych przypadków zachorowań w horyzoncie analizy przyjęto konserwatywnie dane NFZ, w których raportowano wyższe roczne liczby nowych przypadków ostrej białaczki szpikowej w porównaniu do danych KRN i danych przedstawionych w *AWA Venclyxto 2021*. Dane NFZ wskazują na stabilne trendy w zapadalności na białaczkę szpikową w Polsce. Przyjęcie tego źródła danych ogranicza ryzyko niedoszacowania liczebności populacji docelowej (założenie konserwatywne zwiększające potencjalne wydatki z perspektywy płatnika publicznego). Dodatkowym ograniczeniem danych KRN jest prezentacja zachorowalności dla białaczek szpikowych ogółem (kod ICD10: C92), bez wyszczególnienia wskazania AML (C92.0). W wariancie podstawowym nie wykorzystano danych przedstawione w *AWA Venclyxto 2021*, ponieważ obejmowały one krótki 2-letni okres czasu przypadający na pandemię SARS-CoV-2 oraz nie sprecyzowano metodyki badania wykonanego przez analityków Agencji.

Przeprowadzono analizę wrażliwości, uwzględniającą niepewności danych związanych w zapadalnością na ostrą białaczkę szpikową w Polsce - w analizie wrażliwości testowano wariant w którym przyjęto roczną liczbę nowych przypadków ciężkiej białaczki szpikowej z *AWA Venclyxto 2021* (szczegóły przedstawiono w Rozdziale 7, str. 31 oraz 14.2, str. 54).

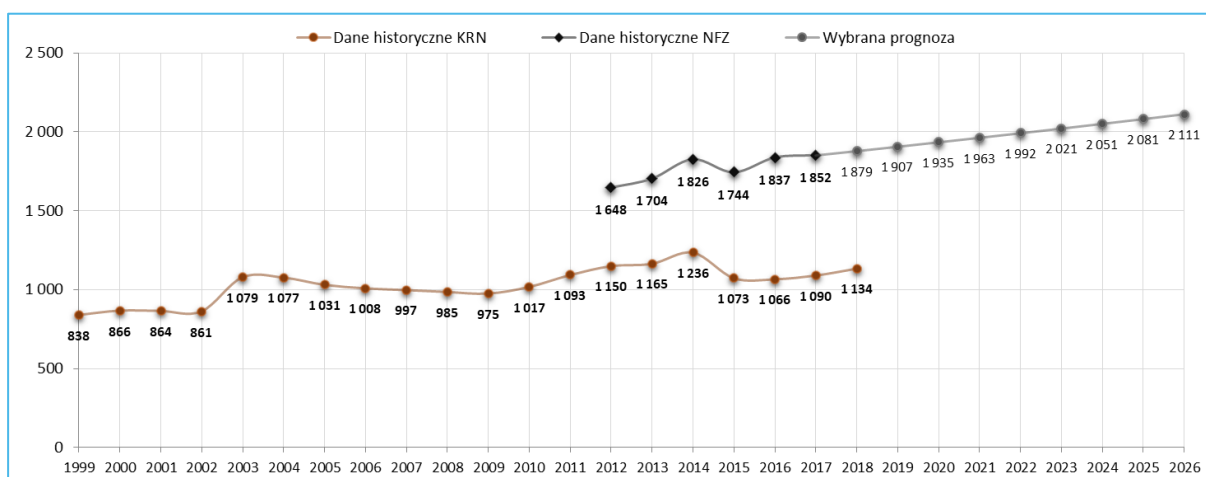
Ponieważ roczne przyrosty nowych rozpoznań ostrej białaczki szpikowej oszacowane na podstawie danych NFZ (2,20%) oraz danych KRN (1,45%) są zbliżone, do oszacowania liczby nowych zachorowań na ostrą białaczkę szpikową w latach obejmujących horyzont analizy wpływu na budżet (2023-2024) przyjęto dane KRN, ponieważ obejmowały zdecydowanie dłuższy okresu czasu niż dane NFZ (21 lat vs 6 lat).

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

Liczbę nowych zachorowań na ostrą białaczkę szpikową przeliczono na lata obejmujące horyzont analizy wpływu na budżet (2023-2024) zakładając linowy wzrost zachorowalności na poziomie 1,45% rocznie w latach 2020- 2026.

Wykres 2. Prognozowana liczba nowych zachorowań na ostrą białaczkę szpikową w Polsce (KRN 2022, AWA Rydapt 2019).



Prognozowana liczba nowych zachorowań na ostrą białaczkę szpikową w 2023 r. i w 2024 r. w Polsce wynosi kolejno 2 021 oraz 2 051.

Udział pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej

Kolejnym kryterium jakie muszą spełnić chorzy kwalifikujący się do leczenia azacytydyną doustną jest osiągnięcie całkowitej remisji (CR) lub remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRi) po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej. Ponieważ dane literaturowe dotyczące odsetków chorych kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii (pacjenci „fit”) są niejednoczone na potrzeby analizy wpływu na budżet pacjenta przeprowadzono badanie ankietowe wśród polskich ekspertów z dziedziny hematologii, którego szczegółowy wynik przedstawiono w Załączniku 14.5.2 (str. 59).

Zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii kryteria definiujące chorych kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii (pacjenci „fit”) spełnia 35% pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową.

Polskie dane dotyczące udziału pacjentów „fit” zidentyfikowano również w AWA Venclxyto 2021. W analizie weryfikacyjnej przedstawiono dane obejmujące okres między styczniem 2014 r., a czerwcem 2021 r. – w tym czasie średnio 48,71% pacjentów z ciężką białaczką szpikową kwalifikowało się do intensywnej

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

chemioterapii. Analitycy AOTMiT zwracają uwagę, że udział chorych „unfit” w latach 2014-2021 był różny. Między 2014 a 2019 wykazano dynamiczny wzrost udziałów pacjentów „unfit”, natomiast w latach 2020-06.2021 odsetek w stosunku rok do roku zmniejszył się. Nie bez znaczenia jest też fakt, że od marca 2019 roku trwa pandemia wirusa SARS-CoV-2 co może mieć wpływ na strukturę i liczebność pacjentów (*AWA Venclxyto 2021*).

Po przeanalizowaniu dostępnych danych w analizie podstawowej przyjęto na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych, że średnio 35% chorych na ciężką białaczkę szpikową kwalifikuje się do intensywnej chemioterapii (pacjenci „fit”; wyniki badania ankietowego przedstawiono w Załączniku 14.5.2, str. 59). Ze względu na brak jednoznacznego trendu oraz możliwy wpływ pandemii SARS-CoV-2 na dane przedstawione w *AWA Venclxyto 2021* zostały one wykorzystane w ramach analizy wrażliwości (szczegóły przedstawiono w Rozdziale 7 oraz Załączniku 14.2.).

Udział pacjentów z całkowitą remisją lub remisją z niepełną regeneracją morfologii krwi po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej

W kolejnym kroku eksperci kliniczni określili odsetek pacjentów, u których możliwe będzie uzyskanie wymaganej odpowiedzi na leczenie (remisja całkowita, CR lub całkowita remisja z niepełną regeneracją morfologii krwi, CRi). Zgodnie z wynikami badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych, odsetek pacjentów z CR/CRi przyjęto na poziomie 70% (wyniki badania ankietowego przedstawiono w Załączniku 14.5.2, str. 59). Dodatkowo na potrzeby oszacowania liczebności populacji docelowej wykonano szybki i niesystematyczny przegląd, celem którego było zidentyfikowanie badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność stosowania (całkowita remisja lub całkowita remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi) leczenia pierwszej linii chemioterapii w populacji dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową. Opis metodyki i wyników szybkiego przeglądu przedstawiono w Załączniku 14.5. Na podstawie zidentyfikowanych badań (*SWOG MRC Cooperative Study Group A (Fernandez 2009, Lee 2011, Burnett 2015), ALFA (Pautas 2010), PALG (Holowiecki 2012) RATIFY (Stone 2015), HOVON/SAK (Lowenberg 2009)*) oszacowano, że udział chorych na ciężką białaczkę szpikową którzy po leczeniu indukującym osiągnęli CR/CRi wynosi średnio 68,8% - otrzymana wartość potwierdza prawidłowość oszacowań eksperckich przyjętych w kalkulacji liczebności populacji docelowej.

Przeprowadzono analizę wrażliwości, uwzględniającą niepewności danych związanych z udziałem którzy po leczeniu indukującym osiągnęli CR/CRi - w analizie wrażliwości testowano wariant w którym przyjęto

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

średni ważony udział chorych z CR/CRI obliczony na podstawie badań włączonych w wyniku szybkiego przeglądu literatury (szczegóły przedstawiono w Rozdziale 7, str. 31 oraz w Rozdziale 14.6, str. 66).

Udział pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

Ostatnim z uwzględnionych kryteriów zawężających populację docelową jest brak kwalifikowania się lub brak zgody chorego na zabieg przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Oszacowanie tego parametru przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące liczby procedur HSCT wykonywanych corocznie w Polsce u pacjentów chorych na ciężką białaczkę szpikową, udostępnianych w *Rejestrze przeszczepień komórek krwiotwórczych szpiku i krwi obwodowej oraz krwi pępowinowej* i publikowanych przez Poltransplant.

Tabela 3. Liczba przeprowadzonych HSCT w populacji polskich chorych na AML (opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych w Biuletynach Informacyjnych „Poltrasplant” i AWA Rydapt 2019).

Rok	auto-HSCT	allo-HSCT, dawcy z rodziny	allo-HSCT, dawcy niespokrewnieni	allo-HSCT, dawcy haploidentyczni	wszystkie HSCT	Liczba rozpoznań AML wg NFZ	Odsetek HSCT wśród AML
2020	3	62	160	28	253	-	-
2019	7	59	151	38	255	-	-
2018	6	68	189	32	295	-	-
2017	1	56	163	17	237	1 852	12,8%
2016	4	59	173	13	249	1 837	13,6%
2015	6	67	174	0	247	1 744	14,2%
2014	10	66	159	0	235	1 826	12,9%
2013	4	60	125	0	189	1 704	11,1%
2012	13	74	94	0	181	1 648	0
2011	96	48	-	0	144	-	-

Opierając się na przyjętych w analizie podstawowej: udziału chorych na ciężką białaczkę szpikową, którzy spełniają kryterium „fit” do intensywnej chemioterapii (tj. 35%) oraz uzyskują całkowitą remisję lub remisję z niepełną regeneracją morfologii krwi (tj. 70%), jak również liczbę przeszczepień HSCT w populacji chorych na ciężką białaczkę szpikową (Tabela 3), oszacowano odsetek chorych, którzy nie otrzymują przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po uzyskaniu CR lub CRi po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej. Dla zachowania spójności obliczeń wykorzystano dane Poltransplantu z 2017 roku, ponieważ z tego roku pochodzą również najnowsze dane NFZ dotyczące liczby nowo rozpoznanych chorych z ciężką białaczką szpikową (n = 1 852, AWA Rydapt 2019). Według

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 obliczeń, odsetek pacjentów, którzy nie otrzymują przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych po uzyskaniu CR lub CRi wyniósł 47,8%.

Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej pacjentów z ostrą białaczką szpikową w pierwszej całkowitej remisji lub remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę. kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego azacytydyną doustną, w pierwszych dwóch latach od zakładanej daty objęcia refundacją produktu Onureg w rozważanym wskazaniu.

Tabela 4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla terapii azacytydyną (maksymalny potencjał rynkowy)

Kryterium	Źródło	2023 r.	2024 r.
Liczba nowych zachorowań ostrą białaczkę szpikową	KRN, NFZ	2 021	1 333
Udział pacjentów kwalifikujących się do intensywnej CTH	Badanie ankietowe	35,0 %	
Liczba pacjentów kwalifikujących się do intensywnej CTH		707	718
Udział pacjentów z CR/CRi po intensywnej CTH	Badanie ankietowe, przegląd literatury	70,0%	
Liczba pacjentów z CR/CRi po intensywnej CTH		495	502
Udział pacjentów z brakiem kwalifikacji lub zgody na zabieg HSCT	Poltransplant 2017, dane NFZ, badanie ankietowe	47,8%	
Liczebność populacji docelowej		237	240

Łączna liczebność populacji docelowej (potencjał rynkowy leku Onureg w rozważanym wskazaniu wynosi 237 osób w 2023 roku oraz 240 osób w 2024 roku.

W związku z rozbieżnością dostępnych danych epidemiologicznych, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym w oszacowaniu liczebności populacji docelowej wykorzystano dane z analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla leku *Venclyxto* dotyczące zachorowalności na AML oraz odsetka „fit”: w wariantcie tym populacja docelowa została oszacowana kolejno na 189 chorych a w 2024 roku i 192 chorych (zob. Załącznik 14.2, str. 54), tj. była niższa o 20% od oszacowanej w analizie podstawowej (odpowiednio 237 i 240 pacjentów).

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 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego lek Onureg jest wskazany do leczenia podtrzymującego po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy są w całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*, CRi) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla doustnej azacytydyny jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem z *ChPL Onureg* – w związku z czym roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana jest tożsama z liczebnością populacji docelowej (Rozdział 3.1) i wynosi rocznie 237-240 pacjentów.

Tabela 5. Roczna liczebność pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana.

2022 rok	2023 rok	2024 rok
Liczba pacjentów	237	240

3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Lek Onureg® nie jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego (*MZ 21/02/2022*). Ze względu na brak systemowej refundacji oraz wysoki koszt terapii dla świadczeniobiorców można przyjąć, że produkt leczniczy Onureg nie jest obecnie stosowany w Polsce (liczba chorych leczonych z jego wykorzystaniem jest równa **zero**).

4 Modelowanie przepływu populacji

W modelu wpływu na budżet założono, że pacjenci są włączani do programu równomiernie w każdym 4-tygodniowym (28 dni) cyklu w danym roku (założono, że rok składa się z 13 pełnych 4 tygodniowych cykli), co jest uzasadnione tym, że chorzy w rozważanym stanie klinicznym są diagnozowani na bieżąco.

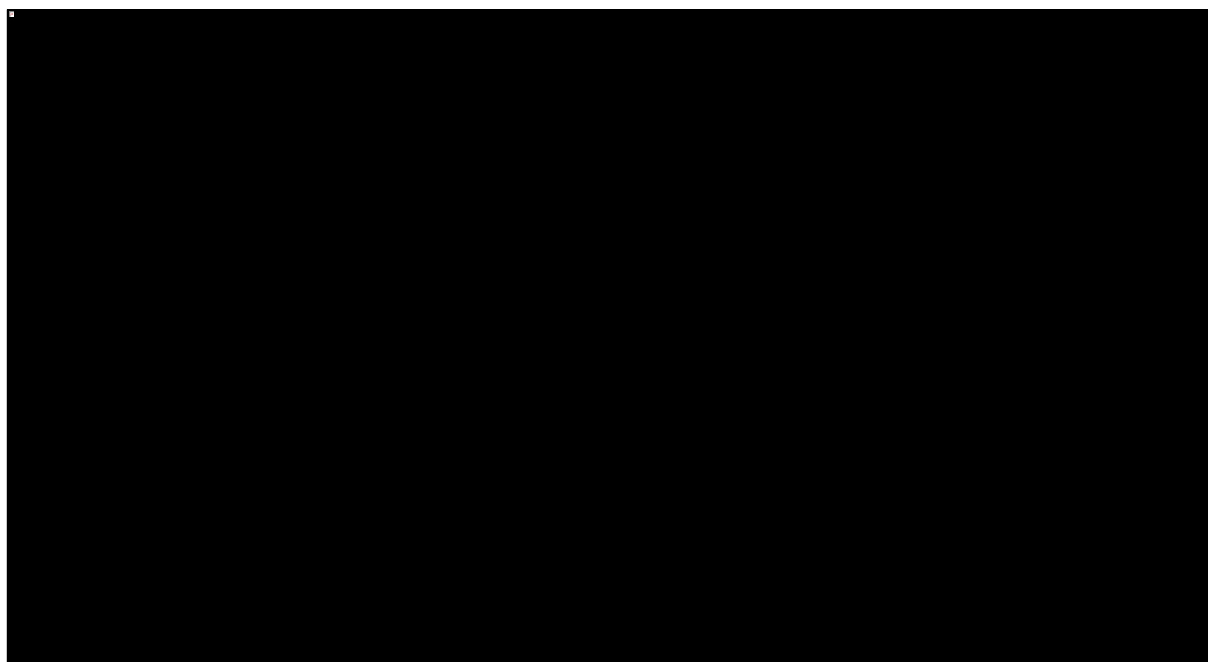
Onureg® (azacytydyna doustna)

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 każdym cyklu od rozpoczęcia leczenia pacjenci mają naliczane cykliczne koszty (zob. załącznik 14.4), zaczerpnięte w równoległe przeprowadzonej analizie ekonomicznej leku Onureg (*AE Onureg 2022*).

W szczególności, koszty związane z leczeniem azacytydyną w programie modelowano zgodnie z przebiegiem krzywej czasu leczenia podtrzymującego w badaniu rejestracyjnym (*QUAZAR[®]-AML-001*). Na wykresie poniżej przedstawiono graficzny przebieg podstawowego rozkładu czasu do zakończenia leczenia azacytydyną doustną.

Wykres 3. Krzywa czasu do zakończenia leczenia azacytydyną doustną w terapii AML.



Prawdopodobieństwa kontynuacji leczenia do określonego tygodnia w okresie pierwszych dwóch lat leczenia (tj. w okresie objętym horyzontem analizy wpływu na budżet) przedstawiono w załączniku 14.3.

Koszty BSC oraz koszty związane z leczeniem nawrotu modelowano zgodnie z krzywymi przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) oraz przeżycia całkowitego, przyjętych w wariancie podstawowym analizy kosztów użyteczności; szczegóły przedstawiono w *AE Onureg 2022*.

5 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

W rozdziale przedstawiono założenia dotyczące prognozowanych udziałów rynkowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych w leczeniu chorych na ciężka białaczkę szpikową, przyjęte odpowiednio w scenariuszu istniejącym (zakładającym brak refundacji leku Onureg i przedłużenie

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

obowiązującej praktyki klinicznej na lata horyzontu czasowego analizy) oraz scenariuszu nowym (przedstawiającym sytuację, w której lek Onureg zostaje objęty refundacją w ramach wnioskowanego programu).

5.1.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący (aktualny), będący przedłużeniem obecnego statusu refundacyjnego leków stosowanych w rozważanym wskazaniu, zakłada brak refundacji produktu leczniczego Onureg (azacytydyna doustna) ze środków publicznych we wnioskowanych wskazaniach. Zgodnie ze stanem aktualnym założono, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci z ostrą białaczką szpikową w pierwszej całkowitej remisji lub remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę będą otrzymywać leczenie standardowe (BSC, tj. brak systemowego aktywnego leczenia podtrzymującego).

Liczebność populacji otrzymującej leczenie standardowe prognozowano w oparciu o historyczne dane NFZ, KRN, Poltransplant oraz wyniki badania ankietowego. Szczegóły oszacowania przedstawiono w Rozdziale 3.1.

Tabela 6 przedstawia strukturę leczonych terapią standardową, w odsetku i liczbie nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku w scenariuszu istniejącym, licząc od daty wprowadzenia refundacji produktu Onureg we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 6. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentów)		
Azacytydyna doustna (Onureg)	0%	0%
BSC (brak aktywnego leczenia podtrz.)	100%	100%
Liczba nowych pacjentów		
Azacytydyna doustna (Onureg)	0	0
BSC (brak aktywnego leczenia podtrz.)	237	240

5.1.2 Scenariusz nowy

Prognozę poziomu zastępowania dotychczas stosowanego leczenia standardowego u chorych z ostrą białaczką szpikową w pierwszej całkowitej remisji lub remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po

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

chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką przez wnioskowaną technologię (azacytydyna doustna) określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród czterech polskich ekspertów klinicznych. Opis metodyki i wyników badania ankietowego przedstawiono w załączniku 14.5 (str. 59). Jako że objęcie refundacją azacytydyny doustnej nie spowoduje zmiany liczebności populacji docelowej w stosunku do scenariusza istniejącego, BSC stanowi jedyną technologię opcjonalną zastępowaną przez Onureg.

Tabela 7 przedstawia podział rynku w odsetku i liczbie nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku w scenariuszu nowym, licząc od daty wprowadzenia refundacji produktu Onureg we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 7. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentów)		
Azacytydyna doustna (Onureg)	■	■
BSC (brak aktywnego leczenia podtrz.)	■	■
Liczba nowych pacjentów		
Azacytydyna doustna (Onureg)	■	■
BSC (brak aktywnego leczenia podtrz.)	■	■

Alternatywne założenia dotyczące stopnia penetracji rynku przez azacytydynę doustną testowano w ramach analizy wariantów skrajnych (warianty: minimalny i maksymalny; szczegóły w Rozdziale 6, str. 29).

6 Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego)

Zgodnie z wytycznymi Agencji (AOTMiT 2016) analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach:

- podstawowym (najbardziej prawdopodobnym);
- minimalnym;
- maksymalnym.

Założenia wariantu podstawowego omówiono w poprzednich rozdziałach 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

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii. W wariantach minimalnym i maksymalnym przyjęto skrajne założenia związane z prognozą poziomu zastępowania technologii opcjonalnej przez Onureg, tj. kluczowym „niepewnym” parametrem analizy, mającym bezpośrednie przełożenie na liczbę pacjentów leczonych wnioskowaną technologią. Wiarygodność prognozowanych udziałów leku Onureg w scenariuszu nowym została potwierdzona przez większość ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym. Jednak ze względu na istotność tego parametry dla wyników analizy wpływu na budżet w wariantach minimalnym i maksymalnym przetestowano alternatywne udziały rynkowe leku Onureg w scenariuszu nowym, wskazane przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym (zob. Załącznik 14.5.2). Na tej podstawie, oraz w oparciu o założenia własne, w wariantach skrajnych przyjęto w:

- wariantie minimalnym – w pierwszym roku udział rynkowy leku Onureg na poziomie ■■■; a w drugim roku równy ■■■.
- wariantie maksymalnym – w pierwszym roku udział rynkowy leku Onureg na poziomie ■■■; a w drugim roku równy ■■■.

Zestawienie prognozowanego poziomu zastępowania technologii opcjonalnej przez lek Onureg w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Prognozowany udział leku Onureg w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym.

Wariant	Rok 1	Rok 2
Prognozowany poziom zastępowania technologii opcjonalnych przez Onureg		
podstawowy	■■■	■■■
minimalny	■■■	■■■
maksymalny	■■■	■■■

Tabela 9. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (warianty skrajne: minimalny i maksymalny).

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Liczba nowych pacjentów – wariant minimalny		
Azacytydyna doustna (Onureg)	■■■	■■■
BSC (brak aktywnego leczenia podtrz.)	■■■	■■■
Liczba nowych pacjentów – wariant maksymalny		
Azacytydyna doustna (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

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
BSC (brak aktywnego leczenia podtrz.)	■	■

Wyniki analizy w wariantach: minimalnym i maksymalnym przedstawiono w Rozdziałach 11.3 oraz 11.2.

7 Założenia wariantów analizy wrażliwości

W poniższej tabeli zestawiono założenia wariantów analizy wrażliwości.

Tabela 10. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 1	Cena produktu Onureg niższa o 5%	Bez RSS (CZN): ■ (200/300 mg x 7 tabl.) Z RSS (max CHB): ■ (200/300 mg x 7 tabl.)	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 2	Cena produktu Onureg wyższa o 5%	Bez RSS (CZN): ■ (200/300 mg x 7 tabl.) Z RSS (max CHB): ■ (200/300 mg x 7 tabl.)	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 3	Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podst. analizy AOTMiT	Rok 1: 189 Rok 2: 192	Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dodatkowe dane dotyczące liczebności populacji chorych na AML oraz udziału chorych spełniających kryteria „fit” przedstawione w AWA Venclyxto 2021 (Rozdział 3.1, str. 18, Załącznik 14.2, str. 54)
AW 4	Odsetek pacjentów z CR/CRI oszacowany na podstawie szybkiego przeglądu	68,8%	Wykonano szybki i niesystematyczny przegląd, celem którego było zidentyfikowanie badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność stosowania (całkowita remisja lub całkowita remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi) leczenia pierwszej linii chemioterapii w populacji dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową-na podstawie zidentyfikowanych badań (oszacowano, że udział chorych na ciężką białaczkę szpikową którzy po leczeniu indukującym osiągnęli CR/CRI wynosi średnio 68,8% (Rozdział 14.6)
AW 5	Krzywa czasu leczenia – zgodna z krzywą RFS	Parametry dostępne w modelu elektronicznym	Alternatywny model czasu leczenia (uzasadniony kryteriami wyłączenia pacjentów z programu)

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

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 6	Minimalna wartość RDI	RDI: █████	Dolna granica przedziału ufności dla RDI, oszacowana w oparciu o dane z CSR badania QUAZAR®-AML-001
AW 7	Maksymalna wartość RDI	RDI: █████	Górna granica przedziału ufności dla RDI, oszacowana w oparciu o dane z CSR badania QUAZAR®-AML-001
AW 8	Model RFS – uogólniony gamma	Model uogólniony gamma Parametry dostępne w modelu elektronicznym	W ramach AW przetestowano krzywe o akceptowalnej jakości dopasowania do danych (gamma), jak również model złożony z krzywej Kaplana-Meiera oraz ekstrapolacji log-logistycznej
AW 9	Model RFS – Kaplan-Meier + Weibull + ekstrapolacja log-logistyczna	Estymator Kaplan-Meier + ekstrapolacja modelem log-logistycznym Parametry dostępne w modelu elektronicznym	
AW 10	Nieuwzględnienie kosztów związanych z HSCT	Koszt HSCT : 0 zł	Założenie własne
AW 11	Alternatywne oszacowanie kosztów AEs	Szczegóły w AE Onureg 2022	Uwzględnienie w kosztach AEs możliwości leczenia ambulatoryjnego

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 11.4, str. 48.

8 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń wykonanych w ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej (AE Onureg 2022). Wyznaczone w niej koszty w przeliczeniu na kolejne 4-tygodniowe cykle mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danych cyklach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej (model w formie przepływu populacji). Kosztów nie poddano dyskontowaniu, zgodnie z zaleceniami AOTMiT (AOTMiT 2016).

Uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych, ponoszonych przez płatnika w okresie stosowania uwzględnionych interwencji oraz po zakończeniu aktywnego leczenia:

- koszty leków (produkt leczniczy Onureg);
- koszty leczenia towarzyszącego (BSC);
- koszty podania / przepisania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w zależności od stanu w jakim przebywa pacjent:
 - w trakcie aktywnego leczenia podtrzymującego przed nawrotem AML;
 - w trakcie najlepszego leczenia wspomagającego przed nawrotem AML;
 - w trakcie leczenia 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

- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- Koszty dalszego leczenia systemowego po nawrocie AML;
- Koszty przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT);
- Koszt opieki terminalnej.

Szczegółowy opis analizy kosztów przedstawiono w *AE Onureg 2022*. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie parametrów kosztowych modelu.

Tabela 11. Zestawienie parametrów kosztowych modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszty i zużyte zasoby		
Cena dla płatnika za opakowanie Onureg 7 tabl. a 300 mg	cena z RSS: [REDACTED] cena bez RSS: [REDACTED]	Dane od Wnioskodawcy
Cena płatnika za opakowanie Onureg 7 tabl. a 200 mg	cena z RSS: [REDACTED] cena bez RSS: [REDACTED]	Dane od Wnioskodawcy
Udziały tabletek azacytydyny doustnej 200/300 mg w łącznym zużyciu	Onureg 300 mg: [REDACTED] Onureg 200 mg: [REDACTED]	Oszacowanie na podstawie średniej dawki produktu Onureg w dniach przyjmowania leku w badaniu <i>QUAZAR®-AML-001</i> (285,6 mg; dane dostępne w CSR)
Koszt 1 cyklu leczenia azacytydyną doustną	cena z RSS: [REDACTED] cena bez RSS: [REDACTED]	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 (szczegóły w <i>AE Onureg 2022</i>)	Globalny model farmakoekonomiczny
Koszt 1 cyklu leczenia towarzyszącego	Parametr w formie tabelarycznej (szczegóły w <i>AE Onureg 2022</i>)	Obliczenia własne w oparciu o informacje z raportu refundacyjnego NFZ dla leków refundowanych w ramach listy aptecznej (<i>DGL 23/02/2022</i>) oraz średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii (<i>DGL 31/01/2022</i>)
Koszty związane z przyjęciem pacjenta w trybie ambulatoryjnym (leczenie AZA)	108,16 zł	<i>DGL 16/2022</i>
Koszty hospitalizacji hematologicznej u dorosłych	686,00 zł	<i>DGL 17/2022</i>
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.” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Ryczałt za diagnostykę związaną z proponowanym programem lekowym (w przeliczeniu na 1 cykl)	144,21 zł	Oszacowania własne w oparciu o ceny badań laboratoryjnych (przeszukiwanie zasobów internetowych), koszt biopsji aspiracyjnej szpiku (<i>DSOZ 129/2021</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

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
		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 (szczegóły w AE Onureg 2022)	Obliczenia własne w oparciu o koszty przetoczeń preparatów krwi oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem (DSOZ 1/2022)
Koszty 1 cyklu diagnostyki i monitorowania (RFS „on treatment”)	Parametr w formie tabelarycznej (szczegóły w AE Onureg 2022)	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 (szczegóły w AE Onureg 2022)	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 (szczegóły w AE Onureg 2022)	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 (szczegóły w AE Onureg 2022)	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 [Załącznik 14.5])
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 Venclyxto 2021 oraz Poltransplant 2021
Łączny średni koszt HSCT	276 712,19 zł	Obliczenia własne w oparciu o dane z AWB Venclyxto 2021 oraz Poltransplant 2021
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopnia dla schematów AZA+BSC i PBO+BSC	Parametr w formie tabelarycznej (szczegóły w AE Onureg 2022)	CSR badania QUAZAR®-AML-001
Sposób rozliczenia kosztów związanych z leczeniem AEs	Hospitalizacja (szczegóły w AE Onureg 2022)	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 (szczegóły w AE Onureg 2022)	Średni koszt hospitalizacji w wybranych grupach JGP (statystyki.nfz.gov.pl)

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
Koszty opieki końca życia	5 892,67 zł	AWB Venclxyto 2021
Względna intensywność dawki (RDI) azacytydyny doustnej	■	CSR badania QUAZAR®-AML-001

Pełny opis założeń oraz kalkulacji kosztów jednostkowych przedstawiono w dokumencie *AE Onureg 2022*).

Przedstawione cykliczne koszty leczenia, wraz z rozkładem modelowanej kohorty w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu ekonomicznego, posłużyły do wyznaczenia średnich kosztów leczenia w kolejnych miesiącach od włączenia do programu (zob. załącznik 14.4, Tabela 30 i Tabela 31).

9 Podsumowanie danych wejściowych modelu

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie, których dokonano obliczeń w analizie podstawowej. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (zob. Rozdział 2).

Tabela 12. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Liczebność populacji docelowej (Rozdział 3.1)	Rok 1: 237 Rok 2: 240	W oszacowaniu liczebności pacjentów kwalifikujących się do zastosowania produktu Onureg w ramach wnioskowanego programu lekowego posłużono się polskimi danymi NFZ i KRN dotyczącymi zachorowalności na ostrą białaczkę szpikową, danymi z biuletynów Poltransplant dotyczącymi liczby wykonywanych przeszczepień komórek krwiotwórczych oraz wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii.
Udziały terapii w scenariuszu istniejącym (Rozdział 2.1)	Rok 1: Azacytydyna doustna: 0% Terapia standardowa: 100% Rok 2: Azacytydyna doustna: 0% Terapia standardowa: 100%	Założenie własne
Udziały terapii w scenariuszu nowym (Rozdział 2.1, Załącznik 14.5)	Rok 1: Azacytydyna doustna: ■ Terapia standardowa: ■ Rok 2: Azacytydyna doustna: ■	Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych

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 modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
	Terapia standardowa: █████	
Koszt leku Onureg bez RSS (Rozdział 2.4)	█████/opak. 200 mg x 7 tbl. █████/opak. 300 mg x 7 tbl.	Zgodnie z proponowanymi warunkami objęcia refundacją
Koszt leku Onureg z RSS (Rozdział 2.4)	█████/opak. 200 mg x 7 tbl. █████/opak. 300 mg x 7 tbl.	
Cykliczne koszty leczenia	Zob. Rozdział 14.4 (Tabela 30, Tabela 31)	Na podstawie AE Onureg 2022
Horyzont czasowy (Rozdział 2.3)	2 letni okres obejmujący (Rok 1) 01-12.2023 r. oraz (Rok 2) 01-12.2024 r.	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016
Perspektywa analizy (Rozdział 2.2)	W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016

10 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

W związku z brakiem refundacji ze środków publicznych azacytydyny doustnej, aktualne wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Onureg we wnioskowanym wskazaniu wynoszą 0 zł.

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie oszacowania populacji oraz metodyki modelu (w tym analizy przeżycia oraz kosztów) analogicznej do przedstawionej w ramach scenariusza aktualnego, po przyjęciu liczebności populacji docelowej oszacowanej na 2022 rok, równej 233 pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiano aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Tabela 13. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (oszacowanie na 2022 r.)

Kategoria	2022 r.
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:	0 zł
Onureg 300 mg	0 zł
Onureg 200 mg	0 zł
Podanie leków	0 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	2022 r.
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	0 zł
Zdarzenia niepożądane	375 955 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakońc. leczenia podtrzymującego)	136 863 zł
Nawrót	7 441 431 zł
Opieka terminalna	298 364 zł
Łącznie	8 252 614 zł

Całkowite wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej w 2022 roku oszacowano na kwotę około **8,25 mln zł**.

11 Wyniki analizy wpływu na budżet

11.1 Wariant podstawowy

11.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu 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 14. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	8 394 290 zł	16 325 900 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu Onureg [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:	██████████	██████████
Onureg 300 mg	██████████	██████████
Onureg 200 mg	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	██████████	██████████
Onureg 300 mg	██████████	██████████
Onureg 200 mg	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Onureg w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████ w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (01.2023-12.2024).

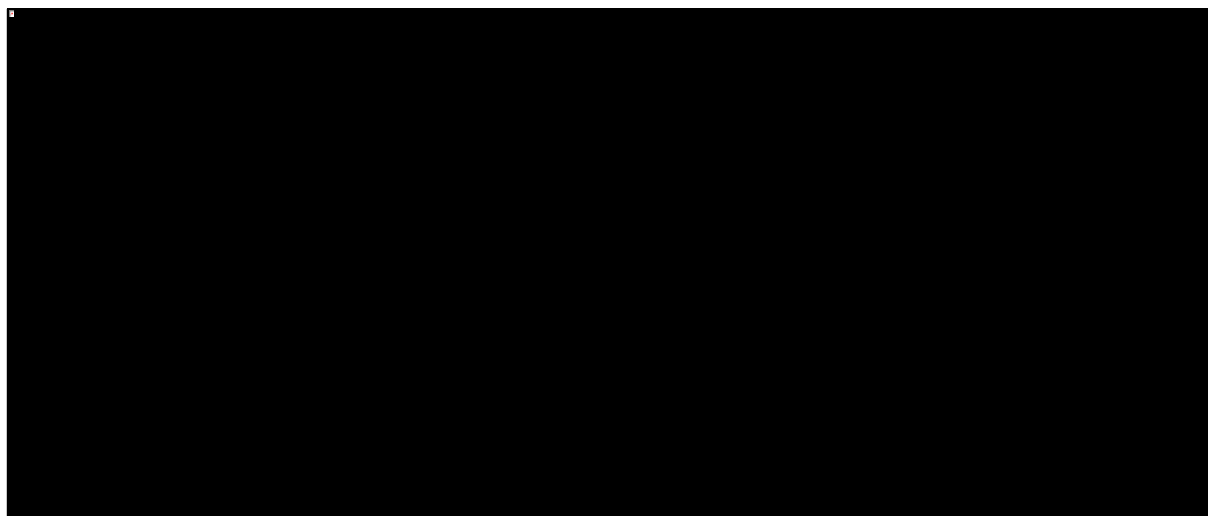
Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Onureg w scenariuszu nowym, wynosi ██████████ (Rok 1) oraz ██████████ (Rok 2).

Wyniki analizy zaprezentowano również w formie graficznej (Wykres 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

Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.



Wyniki analizy inkrementalnej w podziale na kategorie kosztów przedstawia Tabela 15.

Tabela 15. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:		
Onureg 300 mg		
Onureg 200 mg		
Podanie leków	57 030 zł	152 948 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	73 781 zł	198 342 zł
Zdarzenia niepożądane	81 331 zł	123 541 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakończ. leczenia podtrzymującego)	-55 534 zł	-134 982 zł
Nawrót	-1 810 821 zł	-3 848 119 zł
Opieka terminalna	-52 111 zł	-108 146 zł
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:		
Onureg 300 mg		
Onureg 200 mg		
Podanie leków	57 030 zł	152 948 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	73 781 zł	198 342 zł
Zdarzenia niepożądane	463 741 zł	510 792 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakończ. leczenia podtrzymującego)	83 678 zł	132 599 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	Rok 1	Rok 2
Nawrót	5 758 360 zł	11 068 295 zł
Opieka terminalna	251 375 zł	646 508 zł
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:	0 zł	0 zł
Onureg 300 mg	0 zł	0 zł
Onureg 200 mg	0 zł	0 zł
Podanie leków	0 zł	0 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	0 zł	0 zł
Zdarzenia niepożądane	382 410 zł	387 250 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakończ. leczenia podtrzymującego)	139 213 zł	267 581 zł
Nawrót	7 569 181 zł	14 916 414 zł
Opieka terminalna	303 487 zł	754 655 zł

Tabela 16 przedstawia prognozy zużycia leku Onureg w scenariuszu nowym, tj. roczną liczbę pacjentów nowo włączonych do terapii lekiem Onureg, średniomiesięczną liczbę leczonych oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Onureg w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 16. Prognoza zużycia Onureg w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Produkt leczniczy	Rok 1	Rok 2
Liczba nowowłączonych pacjentów	■	■
Liczba kontynuujących terapię	■	■
Łączna liczba leczonych (>=1 dawka w ciągu roku)	■	■
Średniomiesięczna liczba leczonych	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Onureg 300 mg	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Onureg 200 mg	■	■

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Onureg 300 mg wynosi kolejno ■ i ■, natomiast liczba opakowań produktu Onureg 200 mg – odpowiednio ■ i ■ w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

11.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu 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 17. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	8 394 290 zł	16 325 900 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu Onureg [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:	██████████	██████████
Onureg 300 mg	██████████	██████████
Onureg 200 mg	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	██████████	██████████
Onureg 300 mg	██████████	██████████
Onureg 200 mg	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Onureg w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████ oraz ██████████ w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (01.2023-12.2024).

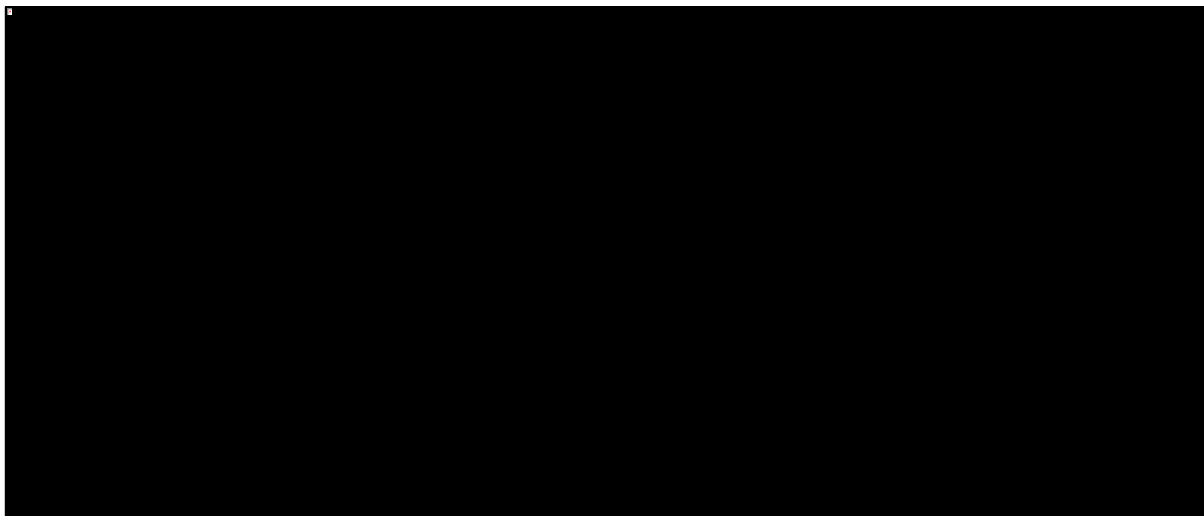
Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Onureg w scenariuszu nowym, wynosi ██████████ (Rok 1) oraz ██████████ (Rok 2).

Wyniki analizy zaprezentowano również w formie graficznej (Wykres 5).

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. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.



Wyniki analizy inkrementalnej w podziale na kategorie kosztów przedstawia Tabela 15.

Tabela 18. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:		
Onureg 300 mg		
Onureg 200 mg		
Podanie leków	57 030 zł	152 948 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	73 781 zł	198 342 zł
Zdarzenia niepożądane	81 331 zł	123 541 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakończ. leczenia podtrzymującego)	-55 534 zł	-134 982 zł
Nawrót	-1 810 821 zł	-3 848 119 zł
Opieka terminalna	-52 111 zł	-108 146 zł
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:		
Onureg 300 mg		
Onureg 200 mg		
Podanie leków	57 030 zł	152 948 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	73 781 zł	198 342 zł
Zdarzenia niepożądane	463 741 zł	510 792 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakończ. leczenia podtrzymującego)	83 678 zł	132 599 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	Rok 1	Rok 2
Nawrót	5 758 360 zł	11 068 295 zł
Opieka terminalna	251 375 zł	646 508 zł
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:	0 zł	0 zł
Onureg 300 mg	0 zł	0 zł
Onureg 200 mg	0 zł	0 zł
Podanie leków	0 zł	0 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	0 zł	0 zł
Zdarzenia niepożądane	382 410 zł	387 250 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakończ. leczenia podtrzymującego)	139 213 zł	267 581 zł
Nawrót	7 569 181 zł	14 916 414 zł
Opieka terminalna	303 487 zł	754 655 zł

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, [REDAKTOWANE]

11.2 Wariant minimalny

11.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Onureg.

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	8 394 290 zł	16 325 900 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

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	Rok 1	Rok 2
Wydatki na refundację produktu Onureg [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:	██████████	██████████
Onureg 300 mg	██████████	██████████
Onureg 200 mg	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	██████████	██████████
Onureg 300 mg	██████████	██████████
Onureg 200 mg	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Onureg w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████ oraz ██████████ w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (01.2023-12.2024).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Onureg w scenariuszu nowym, wynosi ██████████ (Rok 1) oraz ██████████ (Rok 2).

Szczegółową strukturę wydatków w wariantach skrajnych przedstawiono w załączniku 14.7.

Tabela 16 przedstawia prognozy zużycia leku Onureg w scenariuszu nowym, tj. roczną liczbę pacjentów nowo włączonych do terapii lekiem Onureg, średniomiesięczną liczbę leczonych oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Onureg w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 20. Prognoza zużycia Onureg w scenariuszu nowym (wariant minimalny).

Produkt leczniczy	Rok 1	Rok 2
Liczba nowowłączonych pacjentów	██	██
Liczba kontynuujących terapię	██	██
Łączna liczba leczonych (>=1 dawka w ciągu roku)	██	██
Średniomiesięczna liczba leczonych	██	██
Liczba zrefundowanych opakowań Onureg 300 mg	██	██
Liczba zrefundowanych opakowań Onureg 200 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

Prognozowana w wariantcie minimalnym liczba zrefundowanych opakowań produktu Onureg 300 mg wynosi kolejno [REDACTED] i [REDACTED], natomiast liczba opakowań produktu Onureg 200 mg – odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED] w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

11.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Onureg.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	8 394 290 zł	16 325 900 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki na refundację produktu Onureg [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
Onureg 300 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Onureg 200 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
Onureg 300 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Onureg 200 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Onureg w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] oraz [REDACTED] w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (01.2023-12.2024).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Onureg w scenariuszu nowym, wynosi [REDACTED] (Rok 1) oraz [REDACTED] (Rok 2).

Szczegółową strukturę wydatków w wariantach skrajnych przedstawiono w załączniku 14.7.

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

11.3 Wariant maksymalny

11.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Onureg.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	8 394 290 zł	16 325 900 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu Onureg [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:	██████████	██████████
Onureg 300 mg	██████████	██████████
Onureg 200 mg	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	██████████	██████████
Onureg 300 mg	██████████	██████████
Onureg 200 mg	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Onureg w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████ oraz ██████████ w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (01.2023-12.2024).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Onureg w scenariuszu nowym, wynosi ██████████ (Rok 1) oraz ██████████ (Rok 2).

Szczegółową strukturę wydatków w wariantach skrajnych przedstawiono w załączniku 14.7

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

Tabela 16 przedstawia prognozy zużycia leku Onureg w scenariuszu nowym, tj. roczną liczbę pacjentów nowo włączonych do terapii lekiem Onureg, średniomiesięczną liczbę leczonych oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Onureg w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 23. Prognoza zużycia Onureg w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).

Produkt leczniczy	Rok 1	Rok 2
Liczba nowowłączonych pacjentów	■	■
Liczba kontynuujących terapię	■	■
Łączna liczba leczonych (>=1 dawka w ciągu roku)	■	■
Średniomiesięczna liczba leczonych	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Onureg 300 mg	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Onureg 200 mg	■	■

Prognozowana w wariantcie minimalnym liczba zrefundowanych opakowań produktu Onureg 300 mg wynosi kolejno ■ i ■, natomiast liczba opakowań produktu Onureg 200 mg – odpowiednio ■ i ■ w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

11.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Onureg.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki budżetowe [zł]		
Scenariusz nowy	■	■
Scenariusz istniejący	8 394 290 zł	16 325 900 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	■	■
Wydatki na refundację produktu Onureg [zł]		
Scenariusz nowy, w tym:	■	■
Onureg 300 mg	■	■
Onureg 200 mg	■	■
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący), w tym:	■	■

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	Rok 1	Rok 2
Onureg 300 mg	██████████	██████████
Onureg 200 mg	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Onureg w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████ oraz ██████████ w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (01.2023-12.2024).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Onureg w scenariuszu nowym, wynosi ██████████ (Rok 1) oraz ██████████ (Rok 2).

Szczegółową strukturę wydatków w wariantach skrajnych przedstawiono w załączniku 14.7.

11.4 Analiza wrażliwości

11.4.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli i na wykresie (Tabela 25, Wykres 6) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Onureg.

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.

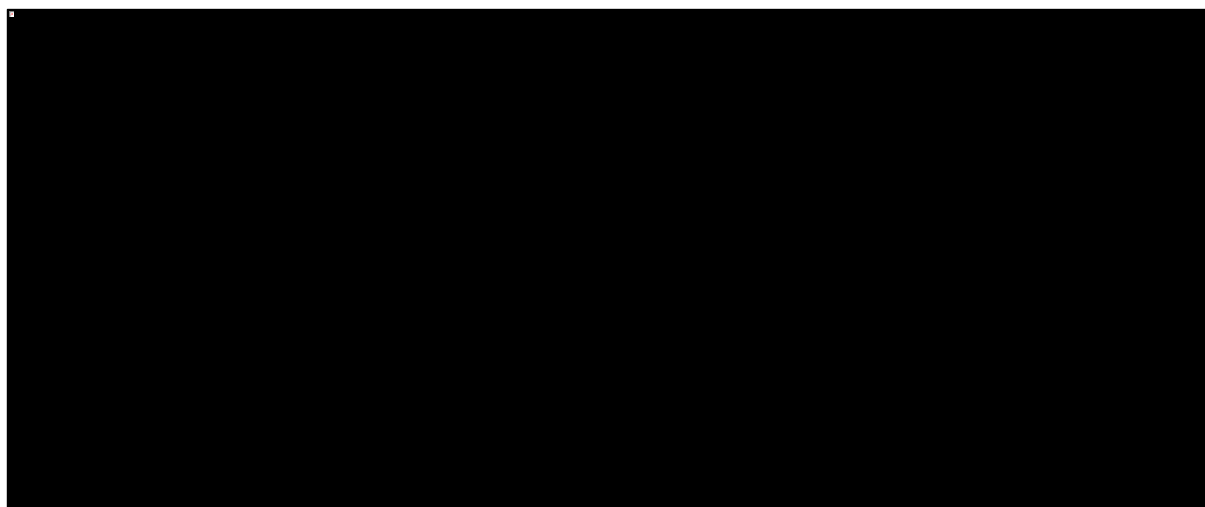
Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne płatnika [zł]		
Podstawowy	██████████	██████████
AW 1. Cena produktu Onureg niższa o 5%	██████████	██████████
AW 2 Cena produktu Onureg wyższa o 5%	██████████	██████████
AW 3. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podst. analizy AOTMiT	██████████	██████████
AW 4. Odsetek pacjentów z CR/CRI oszacowany na podstawie szybkiego przeglądu	██████████	██████████
AW 5. Krzywa czasu leczenia – zgodna z krzywą RFS	██████████	██████████
AW 6. Minimalna wartości RDI	██████████	██████████
AW 7. Maksymalna wartość RDI	██████████	██████████
AW 8. Model RFS – uogólniony gamma	██████████	██████████
AW 9. Model RFS – Kaplan-Meier + Weibull + ekstrapolacja log-logistyczna	██████████	██████████
AW 10. Nieuwzględnienie kosztów związanych z HSCT	██████████	██████████
AW 11. Alternatywne oszacowanie kosztów AEs	██████████	██████████

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 analizy	Rok 1	Rok 2
Wydatki płatnika na refundację produktu Onureg [zł]		
Podstawowy	██████████	██████████
AW 1. Cena produktu Onureg niższa o 5%	██████████	██████████
AW 2 Cena produktu Onureg wyższa o 5%	██████████	██████████
AW 3. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podst. analizy AOTMIT	██████████	██████████
AW 4. Odsetek pacjentów z CR/CRI oszacowany na podstawie szybkiego przeglądu	██████████	██████████
AW 5. Krzywa czasu leczenia – zgodna z krzywą RFS	██████████	██████████
AW 6. Minimalna wartości RDI	██████████	██████████
AW 7. Maksymalna wartość RDI	██████████	██████████
AW 8. Model RFS – uogólniony gamma	██████████	██████████
AW 9. Model RFS – Kaplan-Meier + Weibull + ekstrapolacja log-logistyczna	██████████	██████████
AW 10. Nieuwzględnienie kosztów związanych z HSCT	██████████	██████████
AW 11. Alternatywne oszacowanie kosztów AEs	██████████	██████████

Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.



Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji produktu Onureg wiązało się z ██████████ z perspektywy płatnika, wynoszącymi od ██████ do ██████████ łącznie w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Prognozowane wydatki NFZ na refundację produktu Onureg wynosiły w zakresie od ██████ do ██████████ łącznie w horyzoncie dwóch pierwszych lat refundacji.

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 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli i na wykresie (Tabela 26, Wykres 7,) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Onureg.

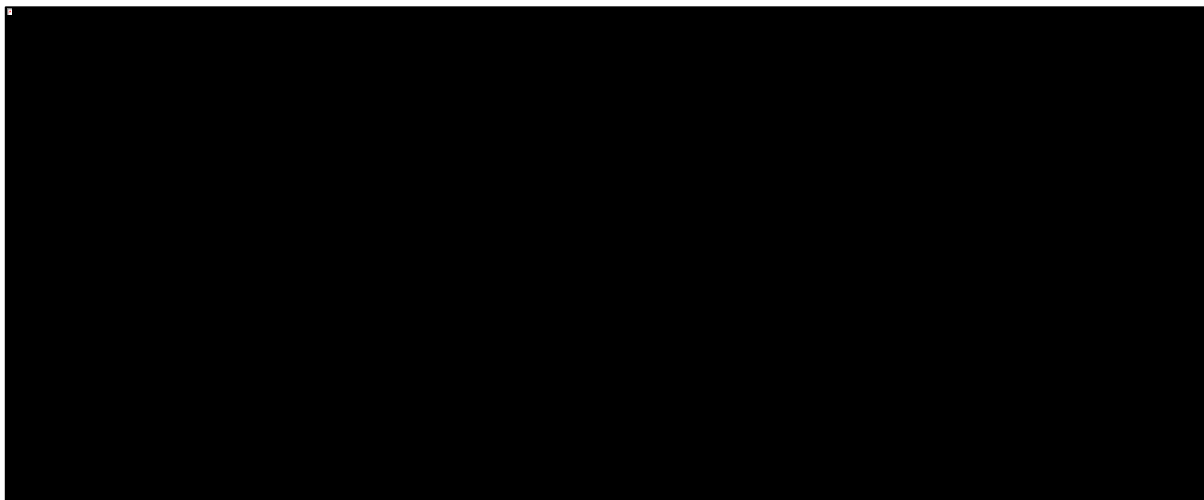
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne płatnika [zł]		
Podstawowy		
AW 1. Cena produktu Onureg niższa o 5%		
AW 2 Cena produktu Onureg wyższa o 5%		
AW 3. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podst. analizy AOTMiT		
AW 4. Odsetek pacjentów z CR/CRI oszacowany na podstawie szybkiego przeglądu		
AW 5. Krzywa czasu leczenia – zgodna z krzywą RFS		
AW 6. Minimalna wartości RDI		
AW 7. Maksymalna wartość RDI		
AW 8. Model RFS – uogólniony gamma		
AW 9. Model RFS – Kaplan-Meier + Weibull + ekstrapolacja log-logistyczna		
AW 10. Nieuwzględnienie kosztów związanych z HSCT		
AW 11. Alternatywne oszacowanie kosztów AEs		
Wydatki płatnika na refundację produktu Onureg [zł]		
Podstawowy		
AW 1. Cena produktu Onureg niższa o 5%		
AW 2 Cena produktu Onureg wyższa o 5%		
AW 3. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podst. analizy AOTMiT		
AW 4. Odsetek pacjentów z CR/CRI oszacowany na podstawie szybkiego przeglądu		
AW 5. Krzywa czasu leczenia – zgodna z krzywą RFS		
AW 6. Minimalna wartości RDI		
AW 7. Maksymalna wartość RDI		
AW 8. Model RFS – uogólniony gamma		
AW 9. Model RFS – Kaplan-Meier + Weibull + ekstrapolacja log-logistyczna		
AW 10. Nieuwzględnienie kosztów związanych z HSCT		
AW 11. Alternatywne oszacowanie kosztów AEs		

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 7. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.



Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach AW wprowadzenie refundacji produktu Onureg wiązało się z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika, wynoszącymi od [REDACTED] do [REDACTED] łącznie w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Prognozowane wydatki NFZ na refundację produktu Onureg wynosiły w zakresie od [REDACTED] do [REDACTED] łącznie w horyzoncie dwóch pierwszych lat refundacji.

12 Aspekty etyczne i społeczne

Pozytywna decyzja o refundacji produktu leczniczego Onureg w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką, 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 nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Onureg ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 27).

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. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Onureg.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla niewielkiej liczby pacjentów
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Tak
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

13 Dyskusja, ograniczenia i wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Onureg we wnioskowanej populacji docelowej, wydatki płatnika publicznego [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] rocznie w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS). Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników - w każdym z testowanych scenariuszy z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją produktu Onureg we wnioskowanej populacji będzie się wiązać się z dodatkowymi, umiarkowanymi wydatkami dla budżetu refundacyjnego NFZ.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji produktu Onureg we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń

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

zdrowotnych, jak również nie będzie wymagać dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki.

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.

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w poniższych punktach:

- z niepewnością wiąże się oszacowanie liczebności populacji docelowej. Pomimo potwierdzenia poprawności przyjętych założeń do oszacowania liczebności populacji docelowej przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym, ze względu na zidentyfikowanie alternatywnych źródeł danych w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane z analizy weryfikacyjnej dla wenetoklaksu. Oszacowanie oparte na analizie AOTMiT prowadziło do uzyskania o 20% niższej liczebności populacji docelowej, w związku z czym oszacowanie podstawowe niniejszej analizy można uznać za konserwatywne.
- Z niepewnością związana jest prognozowana struktura rynkowa w scenariuszu nowym. Jest to istotny parametr analizy, którego oszacowanie *a priori* (przed faktyczną refundacją leku) jest bardzo trudne, ze względu na mnogość czynników, które mogą mieć wpływ na udział rynkowy danego leku. W celu wiarygodnego przybliżenia prognozowanych udziałów azacytydyny doustnej w scenariuszu nowym zostały one określone w opinii ekspertów klinicznych, udzielone w ramach przeprowadzonego na potrzeby raportu HTA badania ankietowego z zastosowaniem metody kwestionariuszowej (zob. Załącznik 14.5.2). Należy jednak wziąć pod uwagę możliwość, że – rzeczywista struktura rynkowa w latach horyzontu czasowego może różnić się od prognozowanej. Celem ograniczenia wpływu niepewności związanej z tempem przejmowania udziałów przez Onureg po wprowadzeniu jego refundacji w scenariuszu nowym, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech równoległych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, różniących się prognozą liczby

pacjentów leczonych lekiem Onureg we wnioskowanym programie wynikającą z różnych udziałów w scenariuszu nowym.

14 Załączniki

14.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOR]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTOR]	przygotowanie modelu obliczeniowego, oszacowanie populacji, przeprowadzenie obliczeń, opracowanie ankiety, opis metodyki, wyników i wniosków, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTOR]	przygotowanie modelu obliczeniowego bieżące konsultacje, ocena jakości raportu
[REDAKTOR]	analiza kosztów
[REDAKTOR]	bieżące konsultacje, ocena jakości raportu

14.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie analizy AOTMiT

Na poniższym wykresie przedstawiono oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie analizy AOTMiT (*AWA Venclyxto 2021*). Oszacowana w analizie wrażliwości liczebność populacji docelowej wyniosła w 2023 roku 248 pacjentów, a w 2024 roku na 251 pacjentów.

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 8. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla azacytydyna doustnej w ramach wnioskowanego programu leczenia ostrej białaczki szpikowej w analizie wrażliwości w oparciu AWA *Venclyxto 2021* (na rok 2023).

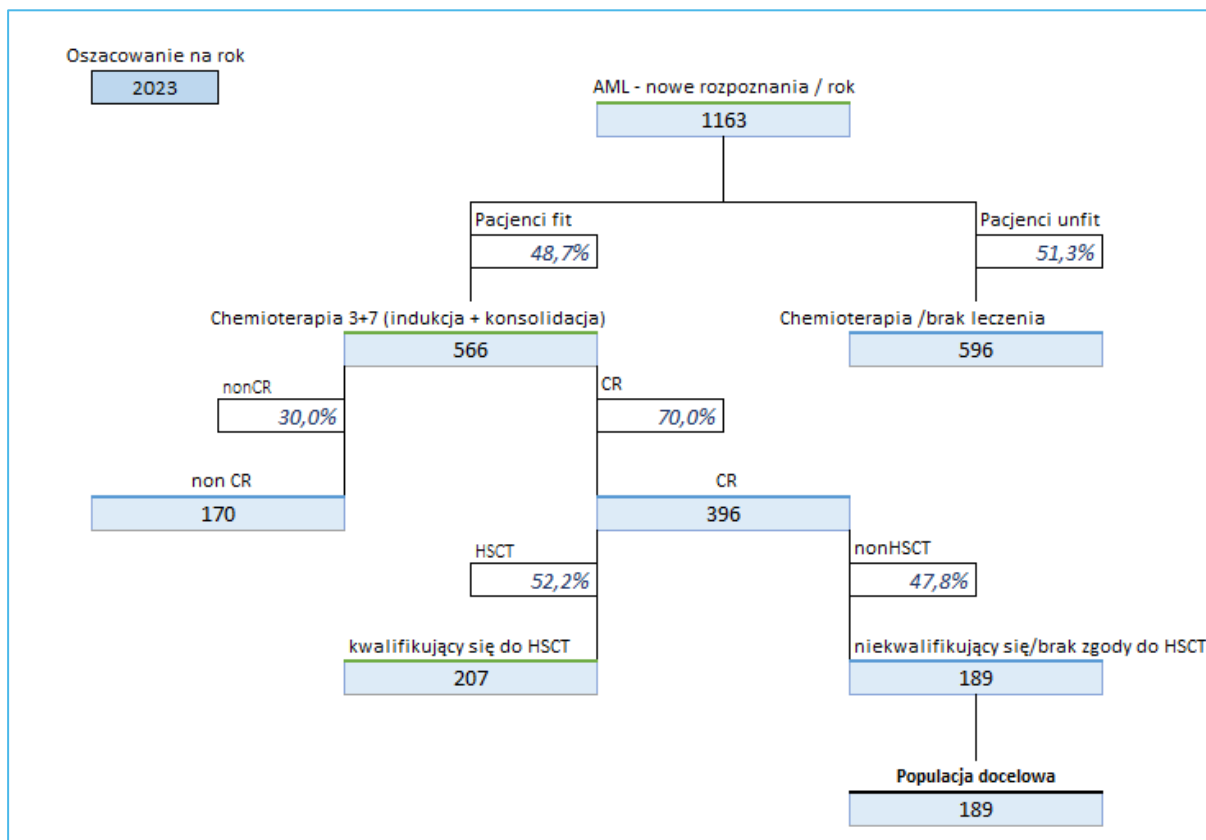


Tabela 28. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla terapii azacytydyną (maksymalny potencjał rynkowy) – analiza wrażliwości w oparciu o AWA *Venclyxto 2021*.

Kryterium	Źródło	2023 r.	2024 r.
Liczba nowych zachorowań ostrą białaczkę szpikową	AWA <i>Venclyxto 2021</i>	1 163	1 180
Udział pacjentów kwalifikujących się do intensywnej CTH	AWA <i>Venclyxto 2021</i>	48,7 %	
Liczba pacjentów kwalifikujących się do intensywnej CTH		566	575
Udział pacjentów z CR/CRi po intensywnej CTH	<i>Badanie ankietowe, szybki przegląd literatury</i>	70,0%	
Liczba pacjentów z CR/CRi po intensywnej CTH		396	402
Udział pacjentów z brakiem kwalifikacji lub zgody na zabieg HSCT	<i>Poltransplant 2017, dane NFZ, badanie ankietowe</i>	47,8%	
Liczebność populacji docelowej		189	192

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

14.3 Czas do zakończenia leczenia azacytydyną doustną w terapii AML

Tabela 29. Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii azacytydyną doustną przez określoną liczbę tygodni leczenia.

Tygodnie	ToT	Tygodnie	ToT
1	■	■	■
2	■	■	■
3	■	■	■
4	■	■	■
5	■	■	■
6	■	■	■
7	■	■	■
8	■	■	■
9	■	■	■
10	■	■	■
11	■	■	■
12	■	■	■
13	■	■	■
14	■	■	■
15	■	■	■
16	■	■	■
17	■	■	■
18	■	■	■
19	■	■	■
20	■	■	■
21	■	■	■
22	■	■	■
23	■	■	■
24	■	■	■
25	■	■	■
26	■	■	■
27	■	■	■
28	■	■	■
29	■	■	■
30	■	■	■
31	■	■	■
32	■	■	■
33	■	■	■
34	■	■	■
35	■	■	■
36	■	■	■
37	■	■	■
38	■	■	■
39	■	■	■
40	■	■	■
41	■	■	■
42	■	■	■
43	■	■	■
44	■	■	■
45	■	■	■
46	■	■	■
47	■	■	■
48	■	■	■
49	■	■	■
50	■	■	■
51	■	■	■
52	■	■	■
53	■	■	■
54	■	■	■
55	■	■	■
56	■	■	■
57	■	■	■
58	■	■	■
59	■	■	■
60	■	■	■
61	■	■	■
62	■	■	■
63	■	■	■
64	■	■	■
65	■	■	■
66	■	■	■
67	■	■	■
68	■	■	■
69	■	■	■
70	■	■	■
71	■	■	■
72	■	■	■
73	■	■	■
74	■	■	■
75	■	■	■
76	■	■	■
77	■	■	■
78	■	■	■
79	■	■	■
80	■	■	■
81	■	■	■
82	■	■	■
83	■	■	■
84	■	■	■
85	■	■	■
86	■	■	■
87	■	■	■
88	■	■	■
89	■	■	■
90	■	■	■
91	■	■	■
92	■	■	■
93	■	■	■
94	■	■	■
95	■	■	■
96	■	■	■
97	■	■	■
98	■	■	■
99	■	■	■
100	■	■	■

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

14.4 Zestawienie oszacowań kosztów w kolejnych cyklach terapii

Na podstawie analizy ekonomicznej (AE Onureg 2022) przygotowano zestawienie oszacowań kosztów płatnika ponoszonych na leczenie jednego pacjenta w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia (w okresie do 2 lat, zgodnie z horyzontem BIA), w podziale na interwencje.

Tabela 30. Koszty na pacjenta na cykl – azacytydyna doustna (Onureg).

Czas od rozpoczęcia leczenia	Onureg		podanie	diagn./monit./BSC (podczas leczenia podtrz.)	AEs	diagn./monit./BSC (RFS, po zakończ. lecz. podtrz.)	nawrót	opieka terminalna	
	Cykl	Tydz.							z RSS
1	0			108 zł	140 zł	2 471 zł	0 zł	51 zł	3 zł
2	4			102 zł	131 zł	0 zł	1 zł	2 088 zł	37 zł
3	8			94 zł	123 zł	0 zł	1 zł	2 426 zł	88 zł
4	12			90 zł	116 zł	0 zł	0 zł	2 414 zł	124 zł
5	16			84 zł	109 zł	0 zł	0 zł	2 322 zł	145 zł
6	20			79 zł	102 zł	0 zł	0 zł	2 203 zł	156 zł
7	24			74 zł	96 zł	0 zł	0 zł	2 077 zł	159 zł
8	28			70 zł	91 zł	0 zł	0 zł	1 954 zł	158 zł
9	32			66 zł	86 zł	0 zł	0 zł	1 838 zł	154 zł
10	36			62 zł	81 zł	0 zł	0 zł	1 730 zł	149 zł
11	40			59 zł	77 zł	0 zł	0 zł	1 631 zł	143 zł
12	44			56 zł	73 zł	0 zł	0 zł	1 540 zł	137 zł
13	48			53 zł	69 zł	0 zł	0 zł	1 457 zł	131 zł
14	52			51 zł	66 zł	0 zł	0 zł	1 382 zł	125 zł
15	56			49 zł	63 zł	0 zł	0 zł	1 313 zł	119 zł
16	60			46 zł	60 zł	0 zł	0 zł	1 250 zł	113 zł
17	64			44 zł	58 zł	0 zł	0 zł	1 193 zł	108 zł
18	68			42 zł	56 zł	0 zł	0 zł	1 140 zł	103 zł
19	72			41 zł	53 zł	0 zł	0 zł	1 092 zł	98 zł
20	76			39 zł	51 zł	0 zł	0 zł	1 047 zł	93 zł
21	80			38 zł	49 zł	0 zł	0 zł	1 006 zł	89 zł
22	84			36 zł	48 zł	0 zł	0 zł	968 zł	85 zł
23	88			35 zł	46 zł	0 zł	0 zł	933 zł	81 zł
24	92			34 zł	44 zł	0 zł	0 zł	900 zł	78 zł
25	96			33 zł	43 zł	0 zł	0 zł	869 zł	75 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

Czas od rozpoczęcia leczenia		Onureg		podanie	diagn./monit./BSC (podczas leczenia podtr.)	AEs	diagn./monit./BSC (RFS, po zakończ. lecz. podtr.)	nawrót	opieka terminalna
Cykl	Tydz.	z RSS	bez RSS						
26	100			32 zł	41 zł	0 zł	0 zł	840 zł	71 zł

Tabela 31. Koszty na pacjenta na cykl – BSC.

Czas od rozpoczęcia leczenia		AEs	diagn./monit./BSC (RFS, po zakończ. lecz. podtr.)	nawrót	opieka terminalna
Cykl	Tydz.				
1	0	1 614 zł	125 zł	114 zł	19 zł
2	4	0 zł	111 zł	7 208 zł	134 zł
3	8	0 zł	97 zł	7 452 zł	220 zł
4	12	0 zł	86 zł	6 497 zł	251 zł
5	16	0 zł	77 zł	5 565 zł	255 zł
6	20	0 zł	69 zł	4 776 zł	245 zł
7	24	0 zł	63 zł	4 129 zł	231 zł
8	28	0 zł	57 zł	3 604 zł	215 zł
9	32	0 zł	53 zł	3 176 zł	199 zł
10	36	0 zł	48 zł	2 825 zł	184 zł
11	40	0 zł	45 zł	2 533 zł	170 zł
12	44	0 zł	42 zł	2 290 zł	158 zł
13	48	0 zł	39 zł	2 084 zł	146 zł
14	52	0 zł	37 zł	1 908 zł	136 zł
15	56	0 zł	34 zł	1 758 zł	126 zł
16	60	0 zł	32 zł	1 627 zł	118 zł
17	64	0 zł	31 zł	1 513 zł	110 zł
18	68	0 zł	29 zł	1 413 zł	103 zł
19	72	0 zł	28 zł	1 325 zł	96 zł
20	76	0 zł	26 zł	1 246 zł	91 zł
21	80	0 zł	25 zł	1 176 zł	85 zł
22	84	0 zł	24 zł	1 113 zł	80 zł
23	88	0 zł	23 zł	1 056 zł	76 zł
24	92	0 zł	22 zł	1 004 zł	72 zł
25	96	0 zł	21 zł	957 zł	68 zł
26	100	0 zł	20 zł	914 zł	64 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

14.5 Badanie ankietowe

14.5.1 Cel i metodyka badania ankietowego

Na potrzeby analizy przeprowadzono badanie ankietowe, w którym udział wzięło pięciu polskich ekspertów klinicznych (lekarzy hematologów), mających doświadczenie w leczeniu chorych z ciężką białaczką szpikową. Podstawowe dane ekspertów zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 32. Podstawowe dane o ekspertach biorących udział w badaniu ankietowym.

	Ekspert 1 (GM)	Ekspert 2 (AB)	Ekspert 3 (LG)	Ekspert 4 (BM)
Imię i nazwisko	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prezentowany ośrodek	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Celem badania ankietowego było uzyskanie oraz weryfikacja informacji na temat epidemiologii, praktyki klinicznej oraz oszacowania liczebności potencjalnej grupy chorych, która w przyszłości będzie mogła otrzymywać leczenie podtrzymujące azacytydyną doustną. W dodatkowej części ankiety, uzupełnionej przez część ekspertów, ankietowani zostali poproszeni o weryfikację założeń związanych z oszacowaniem kosztów leczenia AEs, zużyciem zasobów związanych z diagnostyką, leczeniem i monitorowaniem przeciętnego chorego z populacji docelowej oraz kosztów leczenia wspomagającego.

Wzór kwestionariusza, który wypełnili eksperci kliniczni przedstawiono w Załączniku 0

14.5.2 Wyniki badania ankietowego

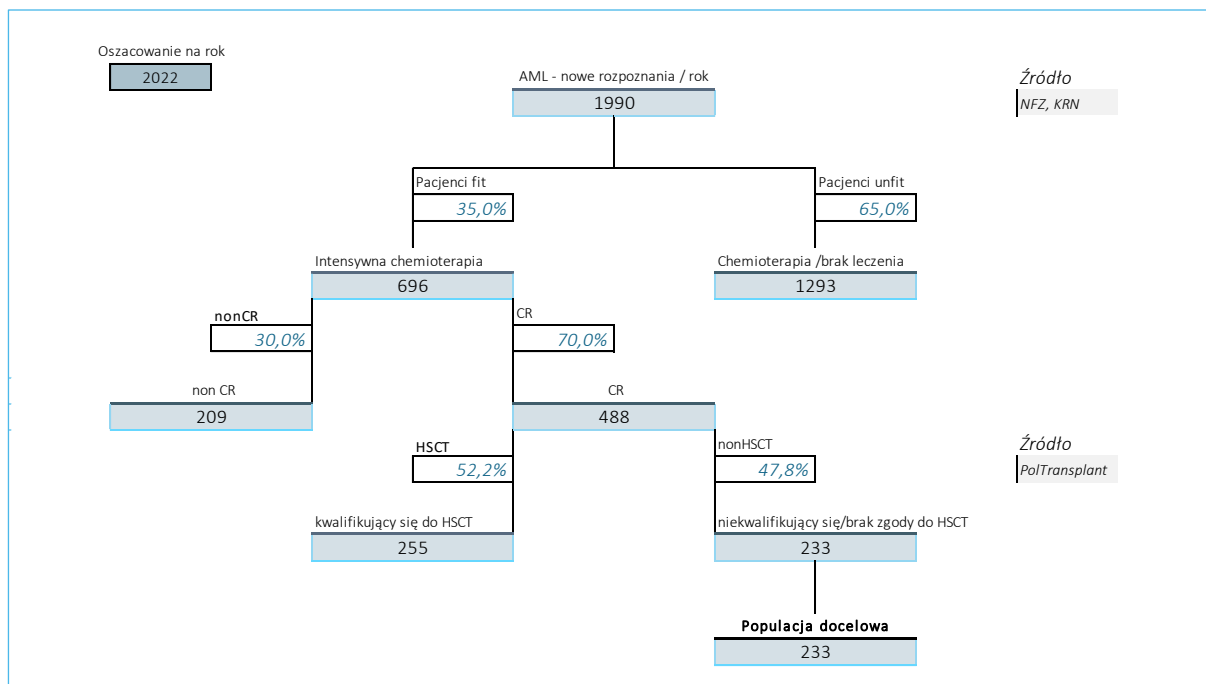
Pytanie 1.

W formularzu ankiety przedstawiono schemat oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, tj. pacjentów z AML potencjalnie kwalifikujących się do terapii azacytydyną doustną (w pierwszej remisji po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, nie kwalifikujący się / nie wyrażający zgody na HSCT) na 2022 r, wówczas populacja docelowa (100% pacjentów) wyniesie ok. 230 pacjentów rocznie.

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 9. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na rok 2022 r.



W opinii wszystkich ekspertów klinicznych biorących udział w badaniu ankietowym przedstawione oszacowanie jest kompletne i prognozowana liczba chorych jest wiarygodna i adekwatna do obecnej sytuacji.

Pytanie 2

W kolejnym pytaniu eksperci kliniczni oceniali wiarygodność udziałów rynkowych azacytydyny doustnej w rozważanej populacji docelowej (ostra białaczka szpikowa, w pierwszej remisji po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, nie kwalifikujący się / niewyrażający zgody na HSCT) w pierwszych trzech latach refundacji.

Tabela 33. Prognozowane udziały rynkowe azacytydyny doustnej w rozważanej populacji docelowej.

Strategia leczenia	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji
Azacytydyna doustna	■	■	■
Leczenie standardowe (BSC)	■	■	■
Razem	100%	100%	100%

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

Pani [REDAKTOWANE] oraz pan [REDAKTOWANE] ocenili, że przedstawione w tabeli odsetki są wiarygodne. W ocenie pani [REDAKTOWANE] udział azacytydyny doustnej w pierwszym roku będzie wynosił co najmniej [REDAKTOWANE] - ekspertka podkreśliła, że jest to bardzo oczekiwany lek. Do pozostałych przedstawionych udziałów rynkowych pani prof. dr hab. med. Gil nie miała uwag. Pan [REDAKTOWANE] potwierdził wiarygodność przedstawionych udziałów rynkowych i dodatkowo przedstawił własne udziały rynkowe, które były bardzo zbliżone do zaproponowanych w arkuszu ankietowym – udział azacytydyny doustnej w pierwszych trzech latach re-fundacji wyniesie kolejno [REDAKTOWANE].

Pytanie 3

W ostatnim pytaniu w ramach badania ankietowego eksperci kliniczni zostali poproszeni o przedstawienie prawdopodobnej struktury dalszego leczenia dalszego leczenia po wystąpieniu nawrotu choroby, u pacjentów z rozważanej populacji, którzy otrzymali uprzednio terapię podtrzymującą z zastosowaniem doustnej azacytydyny (Onureg) oraz u chorych otrzymujących wcześniej wyłącznie leczenie standardowe (BSC).

Tabela 34. Struktura dalszego leczenia po wystąpieniu nawrotu choroby u pacjentów w rozważanej populacji po terapii lekiem Onureg oraz po BSC.

Dalsza linia leczenia po nawrocie	Uprzednie leczenie podtrzymujące							
	Onureg (azacytydyna doustna)				Leczenie standardowe (BSC)			
	GM	AB	LG	BM	GM	AB	LG	BM
Pacjenci <u>niekwalifikujący</u> się do intensywnej chemioterapii i HSCT								
Cytarabina w niskich dawkach	70%	80%	70%	80%	40%	20%	80%	20%
Inne: azacytydyna s.c.	0%	-	-	0%	60%	-	-	80%
Inne: Vep-Mit-ARAc	30%	20%	-	20%	0%	0%	-	0%
Inne: Vidaza	-	0%	-	-	-	80%	-	-
Inne: BSC	-	-	10%	-	-	0%	-	-
Inne: Cladribina- LDARaC	-	-	20%	-	-	-	20%	-
SUMA	100%				100%			
Pacjenci <u>kwalifikujący</u> się do intensywnej chemioterapii								
3 + 7: daunorubicyna + cytarabina	15%	10%	10%	20%	10%	10%	10%	20%
3 + 7: idarubicyna + cytarabina	-	-	10%	-	-	-	10%	-

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

Dalsza linia leczenia po nawrocie	Uprzednie leczenie podtrzymujące							
	Onureg (azacytydyna doustna)				Leczenie standardowe (BSC)			
	GM	AB	LG	BM	GM	AB	LG	BM
Inne: CLAG-M	85%	90%		80%	90%	90%	-	80%
Inne: FLAG-IDA	-	-	70%		-	-	70%	
Inne: badanie kliniczne	-	-	10%		-	-	10%	
SUMA			100%				100%	

Pytania dodatkowe (Pytania 4-6)

Dodatkowo eksperci kliniczni zostali poproszeni o uzupełnienie dodatkowej części ankiety dotyczącej leczenia zdarzeń niepożądanych oraz zużycia zasobów związanych z diagnostyką, leczeniem i monitorowaniem przeciętnego chorego z rozważnej populacji docelowej oraz leczenia wspomagającego. Do tej części ankiety odniosła się pani ██████████.

Generalnie pani ██████████ nie miała uwag do przedstawionych w kwestionariuszu badania ankietowego założeń (pytania 4-6)

W tabeli poniżej zamieszczono najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia, które mogą wystąpić u chorych w trakcie leczenia podtrzymującego po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej (na podstawie danych z badania klinicznego *QUAZAR AML-001*).

Tabela 35. Częstość zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia w populacji docelowej.

Zdarzenie niepożądane w 3./4. stopniu	% przypadków leczonych w warunkach hospitalizacji	% przypadków leczonych w warunkach ambulatoryjnych	Postępowanie w leczeniu ambulatoryjnym		
			średnia liczba porad w czasie jednego zdarzenia	stosowane leki	średnia długość czasu stosowania leków
Małopłytkowość	5%	95%	-	-	-
Niedokrwistość	0%	100%	-	-	-
Neutropenia	0%	100%	-	-	-
Gorączka neutropeniczna	95%	5%	-	-	-
Biegunka	5%	95%	-	-	-
Wymioty	5%	95%	-	-	-
Nudności	0%	100%	-	-	-
Zmęczenie	5%	95%	-	-	-

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

Pani [REDAKTOWANE] nie miała uwag do założeń przedstawionych w powyższej tabeli.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie zużycia zasobów związanych z diagnostyką, leczeniem i monitorowaniem przeciętnego chorego z rozważanej populacji docelowej (AML, wyjściowo w pierwszej remisji po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, nie kwalifikujący się / niewyrażający zgody na HSCT), w podziale na następujące stany zdrowia: okres wolny od nawrotu choroby (RFS) i okres po wystąpieniu nawrotu choroby.

Tabela 36. Zużycie zasobów związanych z diagnostyką leczeniem i monitorowaniem przeciętnego chorego z rozważanej populacji docelowej w okresie wolnym od nawrotu choroby oraz w okresie po potwierdzeniu nawrotu choroby.

	okres wolny od nawrotu choroby	okres po potwierdzeniu nawrotu choroby (> 15% blastów)
Wizyta u specjalisty hematologa ¹	1	1
Morfologia krwi pełna (CBC) ¹	1,5	8,0
Badania biochemiczne krwi i próby wątrobowe ¹	1,0	2,0
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych ²	0,0%	22%
Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych ²	0%	22%
Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego ²	0,2	0,0

1 średnia liczba wizyt przypadających na okres 4 tygodniowy;

2 odsetek chorych, u których wykonuje się daną procedurę.

W opinii pani profesor pani [REDAKTOWANE] w pierwszym okresie leczenia podtrzymującego może wystąpić potrzeba częstszego badania szpiku.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie odsetka chorych w rozważanej populacji docelowej (AML, wyjściowo w pierwszej remisji po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, nie kwalifikujący się / niewyrażający zgody na HSCT), u których – w ramach leczenia wspomagającego – stosowane są wskazane substancje czynne, w podziale na następujące stany zdrowia: okres wolny od nawrotu choroby (RFS) i okres po wystąpieniu nawrotu choroby.

Tabela 37. Leczenie wspomagające stosowane w rozważanej populacji docelowej w okresie wolnym od nawrotu choroby oraz w okresie po potwierdzeniu nawrotu choroby

Leczenie wspomagające	okres wolny od nawrotu choroby	okres po potwierdzeniu nawrotu choroby (> 15% blastów)
Hydroksymocznik	0	40%
Amoksylicyna	0	0%
Cyprofloksacyna	0	30%

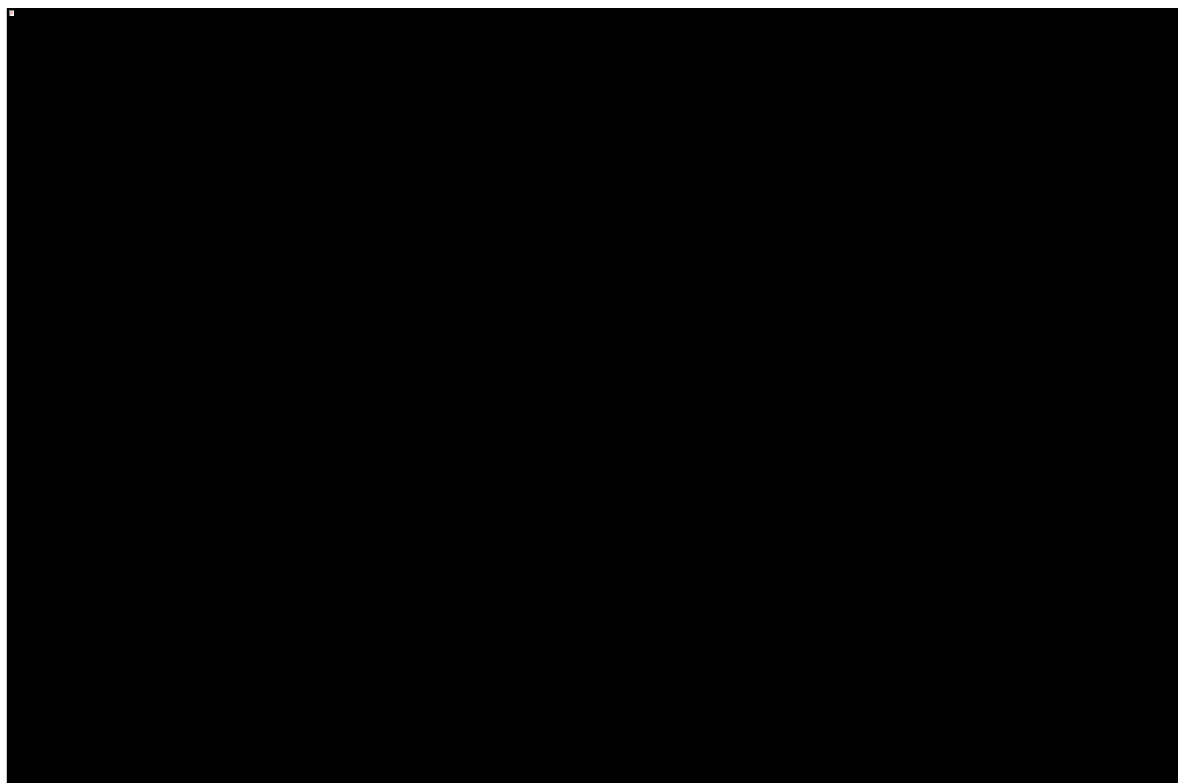
Onureg® (azacytydyna doustna)

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

Leczenie wspomagające	okres wolny od nawrotu choroby	okres po potwierdzeniu nawrotu choroby (> 15% blastów)
Pozakonazol	0	5%
Flukonazol	0	10%
Worykonazol	0	0%
Izawukonazol	0	0%
Kwas traneksamowy	0	30%

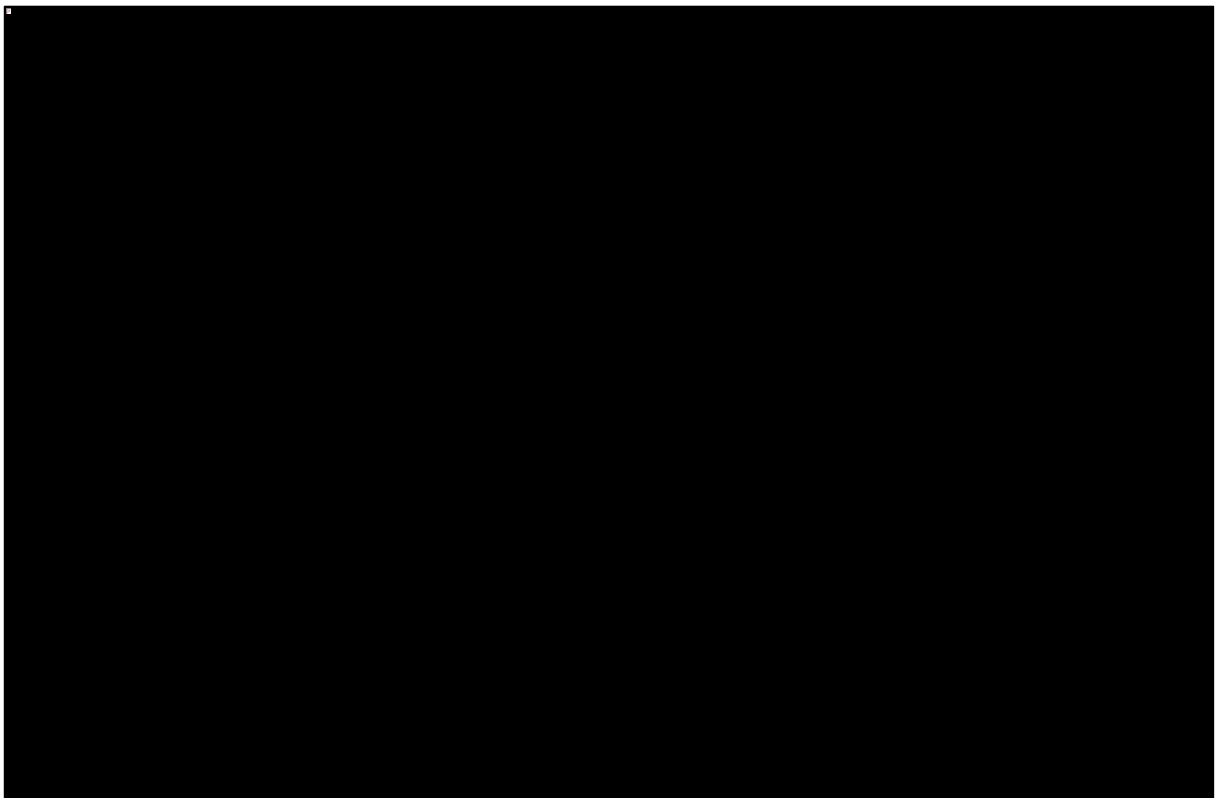
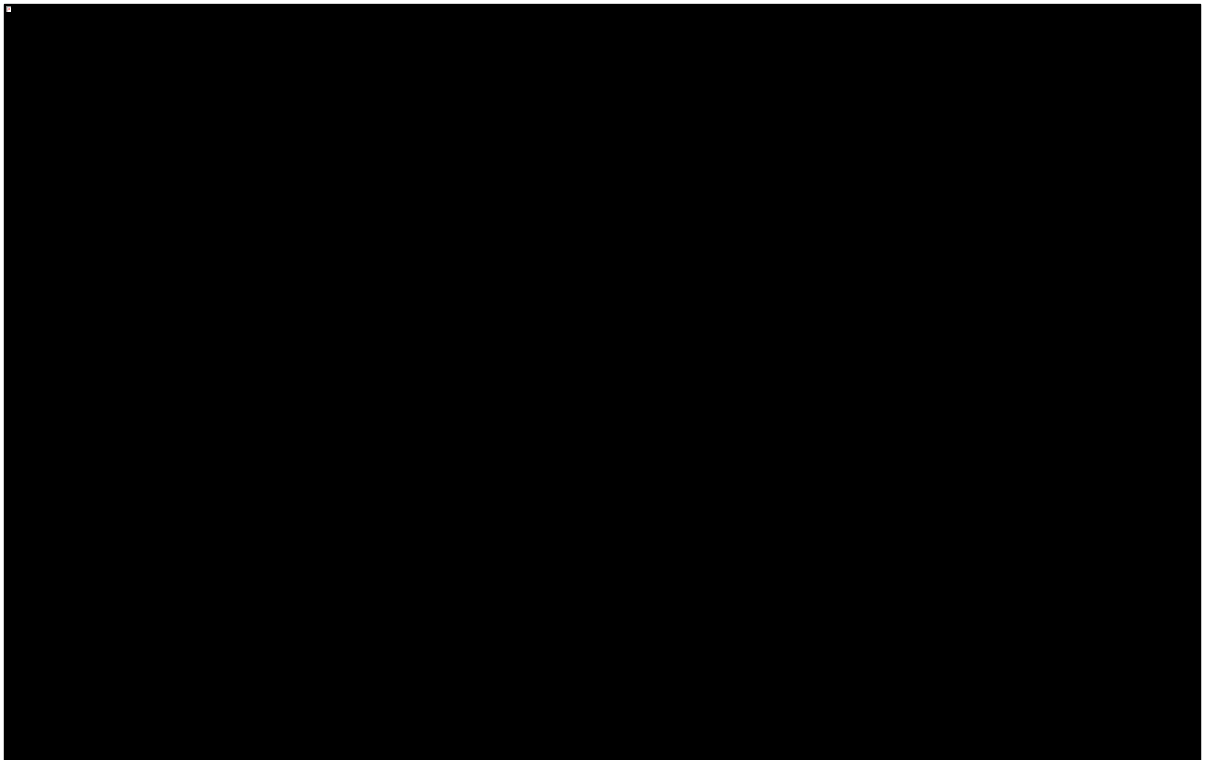
Pani [REDACTED] nie miała uwag do założeń przedstawionych w powyższej tabeli.

14.5.3 Szablon formularza ankietowego



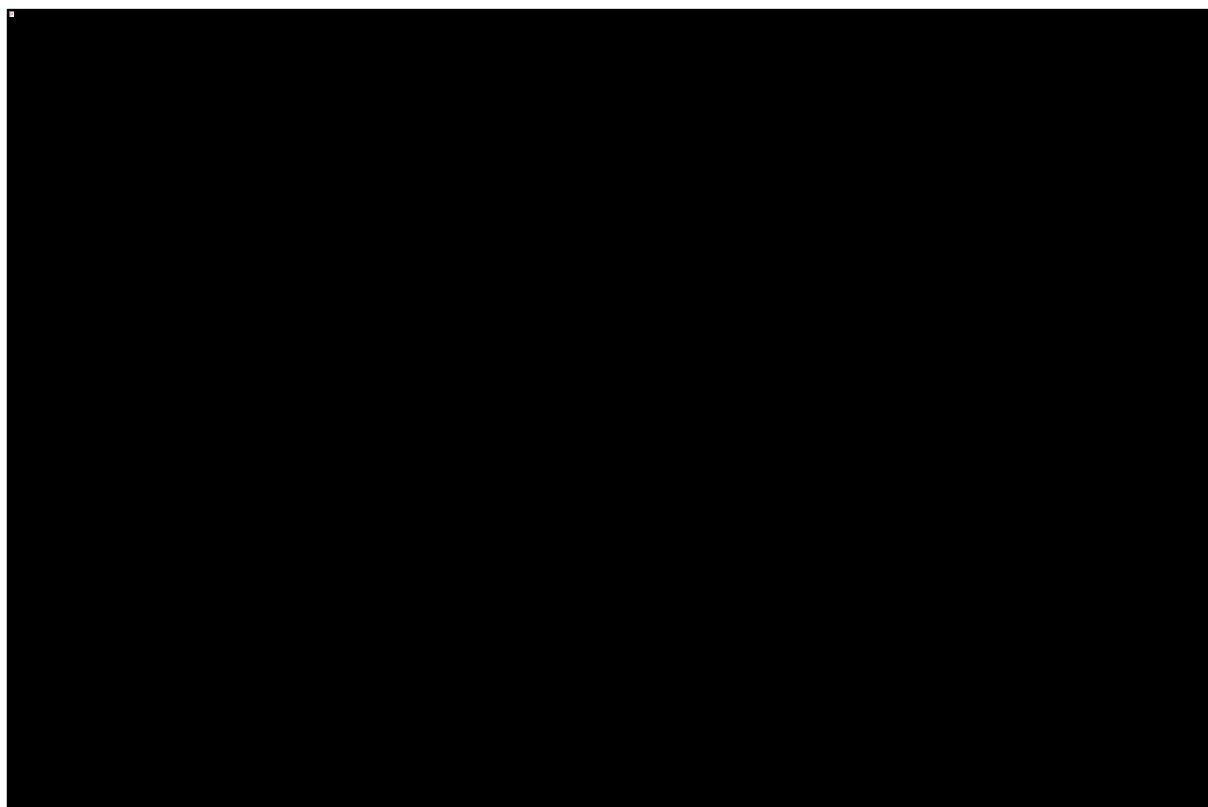
Onureg® (azacytydyna doustna)

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



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



14.6 Szybki przegląd literatury: CR/CRi

Na potrzeby oszacowania liczebności populacji docelowej wykonano szybki i niesystematyczny przegląd, celem którego było zidentyfikowanie badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność stosowania (całkowita remisja lub całkowita remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi) leczenia pierwszej linii chemioterapii w populacji dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową. W przeglądzie uwzględniono badania RCT mające na celu ocenę skuteczności leczenia pierwszej linii w populacji chorych na ostrą białaczkę szpikową wymienione w wytycznych PTOK: *SWOG MRC Cooperative Study Group A (Fernandez 2009, Lee 2011, Burnett 2015)*, *ALFA (Pautas 2010)*, *PALG (Holowiecki 2012)* *RATIFY (Stone 2015)*, *HOVON/SAAK (Lowenberg 2009)*.

Tabela 38. Wyniki szybkiego przeglądu badań klinicznych: odsetek chorych na AML z CR/CRi po pierwszej linii leczenia .

Źródło	Populacja	CTH	Odpowiedź	
			CR/CRi	Udział
<i>Fernandez 2009 (SWOG)</i>	Nieleczona AML w wieku od 17 do 60 lat (mediana: 48 lat)	DNR 90 mg/m ² /d., dni 1.-3. + Ara-C 100 mg/m ² /d. c.i., dni 1. -7.	CR:	70,59% (= 204/289)

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

Źródło	Populacja	CTH	Odpowiedź	
			CR/CRi	Udział
MRC Cooperative Study Group A)	N = 582	DNR 45 mg/m ² /d., dni 1.-3. + Ara-C 100 mg/m ² /d. c.i., dni 1. -7.	CR:	57,34% (= 168/293)
Lee 2011 (SWOG MRC Cooperative Study Group A)	Nieleczona AML (odsetek komórek białaczkowych w szpiku powyżej 20%) w wieku od 15 do 60 lat (mediana: 43 lat) N= 383	DNR 45 mg/m ² /d., dni 1.-3. + Ara-C 200 mg/m ² /d. c.i., dni 1. -7.	CR:	71,96% (= 136/189)
		DNR 90 mg/m ² /d., dni 1.-3. + Ara-C 200 mg/m ² /d. c.i., dni 1. -7.	CR:	82,47% (= 160/194)
Burnett 2015 (SWOG MRC Cooperative Study Group A)	Nieleczona AML lub wysokie ryzyko MDS, z LVEF > 45% w wieku 16-72 lata (mediana: 53 lata) N = 1 206	(1 cykl DNR 90 mg/m ² /d., dni 1.-3.i 5. + Ara-C 200 mg/m ² /d. c.i., dni 1. -7.) + Ara-C 100 mg/m ² /d. c.i., dni 1.-10. + (2 cykl) DNR 50 mg/m ² /d., dni 1.-3.i 5. + Ara-C 100 mg/m ² /d. c.i., dni 1.-8 (n =604)	CR	73,0% (=441/604)*
			CRi	8,0% (= 48/604)*
		CR/CRi	81,0% (=489/604)*	
		(1 cykl DNR 60 mg/m ² /d., dni 1.-3.i 5. + Ara-C 200 mg/m ² /d. c.i., dni 1. -7.) + Ara-C 100 mg/m ² /d. c.i., dni 1.-10. + (2 cykl) DNR 50 mg/m ² /d., dni 1.-3.i 5. + Ara-C 100 mg/m ² /d. c.i., dni 1.-8 (n = 602)	CR	75,0% (=452/602)*
			CRi	9,0% (54/602)*
		CR/CRi	84,0% (=506/602)*	
Pautas 2010 (ALFA)	Nieleczona, nowozdiagnozowana AML w wieku od 50 do 70 lat bez ciężkiej niewydolności serca, wątroby lub nerek (wykluczono chorych z zespołem mieloproliferacyjnymi) N = 468	DNR 80 mg/m ² /d., dni 1.-3. + Ara-C 200 mg/m ² /d. c.i., dni 1. -7. (n =156)	CR	70,51% (=110/156)
		IDA 12 mg/m ² /d., dni 1.-3. + Ara-C 200 mg/m ² /d. c.i., dni 1. -7. (n=155)	CR	82,58% (= 128/155)
		IDA 12 mg/m ² /d., dni 1.-4. + Ara-C 200 mg/m ² /d. c.i., dni 1. -7. (n=157)	CR	77,71% (=122/157)
Holowiecki 2012 (PALG)	Nieleczona AML w wieku od 16 do 60 lat (wykluczono APL z rearanżacją RARalfa i/lub stan sprawności Karnofsky'ego < 40%, z ciężką niewydolnością narządów lub ciąża). N = 652	DNR 60 mg/m ² /d., dni 1.-3.+ Ara-C 200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.-7. (n = 211)	CR	55,92% (=118/211)
		DNR 60 mg/m ² /d., dni 1.-3.+ Ara-C 200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.-7. + Kladrybina 5 mg/m ² /d. w 2-godz. Infuzji przed Ara-C, dni 1.-5. (n =222)	CR	67,57% (= 150/222)
		DNR 60 mg/m ² /d., dni 1.-3.+ Ara-C 200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.-7. + fludarabina 25 mg/m ² w 3-godz. Infuzji przed Ara-C, dni 1.-5. (n = 219)	CR	61,61% (=130/219)
		DNR 60 mg/m ² /d., dni 1.-3.+ Ara-C 200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.-7. + Midostauryna 50 mg p.o. 2 x/d., dni 8.-22. (n =360)	CR	58,89% (=212/360)
Stone 2015 (RATIFY)	Nieleczona, nowozdiagnozowana AML w wieku od od 18 do 59 lat z mutacją FLT3. N =717	DNR 60 mg/m ² /d., dni 1.-3.+ Ara-C 200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.-7. + Placebo (n =357)	CR	53,50% (=191/257)

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

Źródło	Populacja	CTH	Odpowiedź	
			CR/CRi	Udział
Pluta 2017 (PALG)	Nieleczona de novo lub wtórna AML, w wieku od 60 do 80 lat (mediana 66 lat), z ECOG ≤ 2, brak ciężkich chorób współtowarzyszących N = 171	DNR 45 mg/m ² /d., dni 1.-3. + Ara-C 100 mg/m ² /d. c.i., dni 1.-7. Kładrybina 5 mg/m ² /d. w 2-godz. Infuzji przed Ara-C, dni 1.-5. (n = 85)	CR ¹	44% (= 35/85)
		DNR 45 mg/m ² /d., dni 1.-3. + Ara-C 100 mg/m ² /d. c.i., dni 1.-7. (n = 86)	CR ¹	34% (=29/86)
Lowenberg 2009 (HOVON/SAAK)	Nieleczona, nowozdiagnozowana AML w wieku od 60 do 83 lat (mediana: 67 lat), z odsetkiem komórek białaczkowych w szpiku powyżej 20% lub niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów z IPS ≥ 1,5; ECOG/WHO Performance Status ≤ 2 N = 813	DNR 45 mg/m ² /d., dni 1.-3. + Ara-C 200-1000 mg/m ² /d. c.i., dni 1.-7. (n = 411)	CR	54% (= 221/411)
		DNR 90 mg/m ² /d., dni 1.-3. + Ara-C 200-1000 mg/m ² /d. c.i., dni 1.-7. (n = 402)	CR	64% (=259/402)
Średnia ważona			CR	66,8% (= 3 265/4 892)*
			CR/CRi	68,8% (= 3 368/4 892)*

¹ po pierwszym kursie

* oszacowanie własne

Na podstawie zidentyfikowanych badań oszacowano, że udział chorych na ciężką białaczkę szpikową którzy po leczeniu indukującym osiągnęli CR/CRi wynosi średnio 68,8%.

14.7 Szczegółowa struktura wydatków w wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym

Tabela 39. Struktura wydatków płatnika – wariant minimalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:		
Onureg 300 mg		
Onureg 200 mg		
Podanie leków	49 902 zł	130 220 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	64 558 zł	168 879 zł
Zdarzenia niepożądane	71 165 zł	102 951 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakończ. leczenia podtrzymującego)	-48 593 zł	-114 595 zł
Nawrót	-1 584 469 zł	-3 252 495 zł
Opieka terminalna	-45 598 zł	-91 330 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	Rok 1	Rok 2
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:		
Onureg 300 mg		
Onureg 200 mg		
Podanie leków	49 902 zł	130 220 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	64 558 zł	168 879 zł
Zdarzenia niepożądane	453 575 zł	490 201 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakończ. leczenia podtrzymującego)	90 620 zł	152 987 zł
Nawrót	5 984 713 zł	11 663 919 zł
Opieka terminalna	257 889 zł	663 325 zł
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:	0 zł	0 zł
Onureg 300 mg	0 zł	0 zł
Onureg 200 mg	0 zł	0 zł
Podanie leków	0 zł	0 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	0 zł	0 zł
Zdarzenia niepożądane	382 410 zł	387 250 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakończ. leczenia podtrzymującego)	139 213 zł	267 581 zł
Nawrót	7 569 181 zł	14 916 414 zł
Opieka terminalna	303 487 zł	754 655 zł

Tabela 40. Struktura wydatków płatnika – wariant minimalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:		
Onureg 300 mg		
Onureg 200 mg		
Podanie leków	49 902 zł	130 220 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	64 558 zł	168 879 zł
Zdarzenia niepożądane	71 165 zł	102 951 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakończ. leczenia podtrzymującego)	-48 593 zł	-114 595 zł
Nawrót	-1 584 469 zł	-3 252 495 zł
Opieka terminalna	-45 598 zł	-91 330 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	Rok 1	Rok 2
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:		
Onureg 300 mg		
Onureg 200 mg		
Podanie leków	49 902 zł	130 220 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	64 558 zł	168 879 zł
Zdarzenia niepożądane	453 575 zł	490 201 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakończ. leczenia podtrzymującego)	90 620 zł	152 987 zł
Nawrót	5 984 713 zł	11 663 919 zł
Opieka terminalna	257 889 zł	663 325 zł
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:	0 zł	0 zł
Onureg 300 mg	0 zł	0 zł
Onureg 200 mg	0 zł	0 zł
Podanie leków	0 zł	0 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	0 zł	0 zł
Zdarzenia niepożądane	382 410 zł	387 250 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakończ. leczenia podtrzymującego)	139 213 zł	267 581 zł
Nawrót	7 569 181 zł	14 916 414 zł
Opieka terminalna	303 487 zł	754 655 zł

Tabela 41. Struktura wydatków płatnika – wariant maksymalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:		
Onureg 300 mg		
Onureg 200 mg		
Podanie leków	71 288 zł	183 966 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	92 226 zł	238 588 zł
Zdarzenia niepożądane	101 664 zł	144 132 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakończ. leczenia podtrzymującego)	-69 418 zł	-161 698 zł
Nawrót	-2 263 527 zł	-4 580 931 zł
Opieka terminalna	-65 139 zł	-128 587 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	Rok 1	Rok 2
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:		
Onureg 300 mg		
Onureg 200 mg		
Podanie leków	71 288 zł	183 966 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	92 226 zł	238 588 zł
Zdarzenia niepożądane	484 074 zł	531 382 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakoń. leczenia podtrzymującego)	69 795 zł	105 883 zł
Nawrót	5 305 655 zł	10 335 483 zł
Opieka terminalna	238 347 zł	626 068 zł
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:	0 zł	0 zł
Onureg 300 mg	0 zł	0 zł
Onureg 200 mg	0 zł	0 zł
Podanie leków	0 zł	0 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	0 zł	0 zł
Zdarzenia niepożądane	382 410 zł	387 250 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakoń. leczenia podtrzymującego)	139 213 zł	267 581 zł
Nawrót	7 569 181 zł	14 916 414 zł
Opieka terminalna	303 487 zł	754 655 zł

Tabela 42. Struktura wydatków płatnika – wariant maksymalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne wydatki budżetowe [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:		
Onureg 300 mg		
Onureg 200 mg		
Podanie leków	71 288 zł	183 966 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	92 226 zł	238 588 zł
Zdarzenia niepożądane	101 664 zł	144 132 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakoń. leczenia podtrzymującego)	-69 418 zł	-161 698 zł
Nawrót	-2 263 527 zł	-4 580 931 zł
Opieka terminalna	-65 139 zł	-128 587 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	Rok 1	Rok 2
Wydatki w scenariuszu nowym [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:		
Onureg 300 mg		
Onureg 200 mg		
Podanie leków	71 288 zł	183 966 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	92 226 zł	238 588 zł
Zdarzenia niepożądane	484 074 zł	531 382 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakończ. leczenia podtrzymującego)	69 795 zł	105 883 zł
Nawrót	5 305 655 zł	10 335 483 zł
Opieka terminalna	238 347 zł	626 068 zł
Wydatki w scenariuszu istniejącym [zł]		
Azacytydyna doustna (Onureg), w tym:	0 zł	0 zł
Onureg 300 mg	0 zł	0 zł
Onureg 200 mg	0 zł	0 zł
Podanie leków	0 zł	0 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (podczas leczenia podtrzymującego)	0 zł	0 zł
Zdarzenia niepożądane	382 410 zł	387 250 zł
Diagnostyka / monitorowanie / BSC (RFS, po zakończ. leczenia podtrzymującego)	139 213 zł	267 581 zł
Nawrót	7 569 181 zł	14 916 414 zł
Opieka terminalna	303 487 zł	754 655 zł

Spis Tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Onureg.	16
Tabela 2. Liczba nowych zachorowań na ostrą białaczkę szpikową.	20
Tabela 3. Liczba przeprowadzonych HSCT w populacji polskich chorych na AML (opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych w Biuletynach Informacyjnych „Poltrasplant” i AWA Rydapt 2019).	24
Tabela 4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla terapii azacytydyną (maksymalny potencjał rynkowy)	25
Tabela 5. Roczna liczebność pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana.	26
Tabela 6. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).	28
Tabela 7. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	29
Tabela 8. Prognozowany udział leku Onureg w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym.	30

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 9. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (warianty skrajne: minimalny i maksymalny).....	30
Tabela 10. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.....	31
Tabela 11. Zestawienie parametrów kosztowych modelu – analiza podstawowa.....	33
Tabela 12. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.....	35
Tabela 13. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (oszacowanie na 2022 r.).....	36
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.....	38
Tabela 15. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, z RSS.....	39
Tabela 16. Prognoza zużycia Onureg w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).....	40
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.....	41
Tabela 18. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, bez RSS.....	42
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, z RSS.....	43
Tabela 20. Prognoza zużycia Onureg w scenariuszu nowym (wariant minimalny).....	44
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez RSS.....	45
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z RSS.....	46
Tabela 23. Prognoza zużycia Onureg w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).....	47
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez RSS.....	47
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.....	48
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.....	50
Tabela 27. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Onureg.....	52
Tabela 28. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla terapii azacytydyną (maksymalny potencjał rynkowy) – analiza wrażliwości w oparciu o <i>AWA Venclyxto 2021</i>	55
Tabela 29. Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii azacytydyną doustną przez określoną liczbę tygodni leczenia.....	56
Tabela 30. Koszty na pacjenta na cykl – azacytydyna doustna (Onureg).....	57
Tabela 31. Koszty na pacjenta na cykl – BSC.....	58
Tabela 32. Podstawowe dane o ekspertach biorących udział w badaniu ankietowym.....	59
Tabela 33. Prognozowane udziały rynkowe azacytydyny doustnej w rozważanej populacji docelowej.....	60
Tabela 34. Struktura dalszego leczenia po wystąpieniu nawrotu choroby u pacjentów w rozważanej populacji po terapii lekiem Onureg oraz po BSC.....	61
Tabela 35. Częstość zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. Stopniu nasilenia w populacji docelowej.....	62

Tabela 36. Zużycie zasobów związanych z diagnostyką leczeniem i monitorowaniem przeciętnego chorego z rozważanej populacji docelowej w okresie wolnym od nawrotu choroby oraz w okresie po potwierdzeniu nawrotu choroby.	63
Tabela 37. Leczenie wspomagające stosowane w rozważanej populacji docelowej w okresie wolnym od nawrotu choroby oraz w okresie po potwierdzeniu nawrotu choroby	63
Tabela 38. Wyniki szybkiego przeglądu badań klinicznych: odsetek chorych na AML z CR/CRi po pierwszej linii leczenia	66
Tabela 39. Struktura wydatków płatnika – wariant minimalny, z RSS.	68
Tabela 40. Struktura wydatków płatnika – wariant minimalny, bez RSS.	69
Tabela 41. Struktura wydatków płatnika – wariant maksymalny, z RSS.	70
Tabela 42. Struktura wydatków płatnika – wariant maksymalny, bez RSS.	71

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla azacytydyna doustnej w ramach wnioskowanego programu leczenia ostrej białaczki szpikowej (na rok 2023).	19
Wykres 2. Prognozowana liczba nowych zachorowań na ostrą białaczkę szpikową w Polsce (<i>KRN 2022, AWA Rydapt 2019</i>).	22
Wykres 3. Krzywa czasu do zakończenia leczenia azacytydyną doustną w terapii AML.	27
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.	39
Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.	42
Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.	49
Wykres 7. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.	51
Wykres 8. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla azacytydyna doustnej w ramach wnioskowanego programu leczenia ostrej białaczki szpikowej w analizie wrażliwości w oparciu <i>AWA Venclyxto 2021</i> (na rok 2023).	55
Wykres 9. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na rok 2022 r.	60

Piśmiennictwo

- AE Onureg 2022** Analiza ekonomiczna: 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. Aestimo s.c. Kraków, 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

- AOTMiT 2016** Wytyczne 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/wytyczne-hta/>
- APD 2022** **Onureg** Analiza problemu decyzyjnego: 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 problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2022
- AWA 2019** **Rydapt** Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)”. Nr. OT.4331.1.2019. Data ukończenia: 22.03.2019 r. Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/010/AWA/010_AWA_OT.4331.1.2019_Rydapt_AML_do_publikacji_w_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu online: 25.02.2022 r.
- AWA 2021** **Venclyxto** Analiza weryfikacyjna. Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0). Nr. OT.4231.55.2021. Data ukończenia: 18.01.2022 r.
Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/161/AWA/161_AWA_OT.4231.55.2021_Venclyxto_BIP_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu online: 25.02.2022 r.
- AWB 2021** **Venclyxto** Analizy wnioskodawcy do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0). Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7576-161-2021-zlcData> ostatniego dostępu online: 25.02.2022 r.
- Burnett 2015** Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, McMullin MF, Cahalin P, Dennis M, Friis L, Thomas IF, Milligan D, Clark RE; UK NCRI AML Study Group. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015 Jun 18;125(25):3878-85. doi: 10.1182/blood-2015-01-623447. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25833957; PMCID: PMC4505010.
- ChPL Onureg** Charakterystyka Produktu Leczniczego Onureg – EMEA/H/C/004761 - IAIN/0002 z dnia 06.09.2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onureg> Data ostatniego dostępu: 03.01.2022 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.
- Fernandez 2009** Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, Racevskis J, Dewald GW, Ketterling RP, Bennett JM, Rowe JM, Lazarus HM, Tallman MS. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009 Sep 24;361(13):1249-59. doi: 10.1056/NEJMoa0904544. PMID: 19776406; PMCID: PMC4480917.
- Holowiecki 2012** Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrz-Krzemien S, Kuliczkowski K, Skotnicki AB, Hellmann A, Sulek K, Dmoszynska A, Kloczko J, Jedrzejczak WW, Zdziarska B, Warzocha K, Zawilska K, Komarnicki M, Kielbinski M, Piatkowska-Jakubas B, Wierzbowska A, Wach M, Haus O. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 10;30(20):2441-8. doi: 10.1200/JCO.2011.37.1286. Epub 2012 Apr 16. PMID: 22508825.
- KRN 2022** Krakowy Rejestr Nowotworów. Dostęp online: <http://onkologia.org.pl/k/baza-on-line/>
Data ostatniego dostępu online: 25.02.2022 r.
- Lee 2011** Lee JH, Joo YD, Kim H, Bae SH, Kim MK, Zang DY, Lee JL, Lee GW, Lee JH, Park JH, Kim DY, Lee WS, Ryoo HM, Hyun MS, Kim HJ, Min YJ, Jang YE, Lee KH; Cooperative Study Group A for Hematology. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011 Oct 6;118(14):3832-41. doi: 10.1182/blood-2011-06-361410. Epub 2011 Aug 9. PMID: 21828126.
- Lowenberg 2009** Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, Sonneveld P, Maertens J, Jongen-Lavrencic M, von Lilienfeld-Toal M, Biemond BJ, Vellenga E, van Marwijk Kooy M, Verdonck LF, Beck J, Döhner H, Gratwohl A, Pabst T, Verhoef G; Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON); German AML Study Group (AML-SG); Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009 Sep 24;361(13):1235-48. doi: 10.1056/NEJMoa0901409. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Mar 25;362(12):1155. Dosage error in published abstract; MEDLINE/PubMed abstract corrected; Dosage error in article text. PMID: 19776405.
- 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.
- Pautas 2010** Pautas C, Merabet F, Thomas X, Raffoux E, Gardin C, Corm S, Bourhis JH, Reman O, Turlure P, Contentin N, de Revel T, Rousselot P, Preudhomme C, Bordessoule D, Fenaux P, Terré C, Michallet M, Dombret H, Chevret S, Castaigne S. Randomized study of intensified

anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 10;28(5):808-14. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2652. Epub 2010 Jan 4. PMID: 20048183.

Pluta 2017

Pluta A, Robak T, Wrzesien-Kus A, Katarzyna Budziszewska B, Sulek K, Wawrzyniak E, Czermerska M, Zwolinska M, Golos A, Holowiecka-Goral A, Kyrzcz-Krzemien S, Piszcz J, Kloczko J, Mordak-Domagala M, Lange A, Razny M, Madry K, Wiktor-Jedrzejcak W, Grosicki S, Butrym A, Kuliczkowski K, Warzocha K, Holowiecki J, Giebel S, Szydlo R, Wierzbowska A. Addition of cladribine to the standard induction treatment improves outcomes in a subset of elderly acute myeloid leukemia patients. Results of a randomized Polish Adult Leukemia Group (PALG) phase II trial. *Am J Hematol.* 2017 Apr;92(4):359-366. doi: 10.1002/ajh.24654. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28103640.

Poltransplant 2017

Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". Biuletyn Informacyjny 2017. Dostępny online: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html>.

Data ostatniego dostępu: 27.02.2022 r.

Poltransplant 2021

Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. Poltransplant - Biuletyn Informacyjny, nr 1 (30), 2021; ISSN 1428-0825. Dostępny online: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html>.

Stone 2015

Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, Brandwein JM, de Witte T, Niederwieser D, Appelbaum FR, Medeiros BC, Tallman MS, Krauter J, Schlenk RF, Ganser A, Serve H, Ehninger G, Amadori S, Larson RA, Döhner H. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med.* 2017 Aug 3;377(5):454-464. doi: 10.1056/NEJMoa1614359. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28644114; PMCID: PMC5754190.

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.