



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Onureg (azacytydyna doustna)**

**we wskazaniu:**

Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową  
(ICD-10 C92.0)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.27.2022

Data ukończenia: 21.07.2022

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ACI</b>	Agency for Clinical Innovations
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality
<b>AHS</b>	Alberta Health Services
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>allo-HSCT</b>	przeszczep allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic stem cell transplantation)
<b>AML</b>	ostra białaczka szpikowa(ang. acute myeloid leukaemia)
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AW</b>	analizy wnioskodawcy
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>AZA</b>	azacytydyna
<b>BHCKC</b>	Belgian Health Care Knowledge Centre
<b>BSC</b>	najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CHT</b>	chemioterapia
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CLA</b>	kladrabina
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CMML</b>	przewlekła białaczka mielomonocytna (ang. chronic myelomonocytic leukemia);
<b>CR</b>	odpowiedź/remisja całkowita (ang. complete remission)
<b>CRi</b>	odpowiedź/remisja całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi (ang. complete remission with incomplete blood count recovery)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CYT</b>	cytarabina
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DFS</b>	przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival)
<b>DNA</b>	kwas deoksyrybonukleinowy

<b>ECOG</b>	skala sprawności ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EQ-5D-3L</b>	ang. European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FACIT-Fatigue</b>	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FLU</b>	fludarabina
<b>FLT3</b>	kinaza tyrozynowa 3 podobna do fms (fms-like tyrosine kinase-3)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>G-CSF</b>	czynniki stymulujące formowanie się kolonii granulocytów (ang. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
<b>GGN</b>	górna granica normy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>GvHD</b>	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HLA</b>	układ zgodności tkankowej/ ludzkie antygeny leukocytarne (ang. human leukocyte antigens)
<b>HMA</b>	leki hipometylujące (ang. hypomethylating agents)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HSCT</b>	przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. haematopoietic stem cell transplantation)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>HU</b>	hydroksymoczniki
<b>HUI</b>	indeks jakości zdrowia (ang. Health Utility Index)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IDA</b>	idarubicyna
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MDS</b>	zespół mielodysplastyczny
<b>MER</b>	merkaptopuryna
<b>MRD</b>	minimalna choroba resztkowa (ang. Minimum Residual Disease)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence

<b>NHMRC</b>	National Health and Medical Research Council
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>oral-AZA</b>	doustna azacytydyna
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PK</b>	punkt końcowy
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PR</b>	odpowieź/remisja częściowa (ang. partial remission)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RFS</b>	czas wolny od nawrotu (ang. relapse-free survival)
<b>RIC</b>	kondycjonowanie ograniczoną dawką (ang. reduced-intensity conditioning)
<b>RNA</b>	kwasy rybonukleinowe
<b>RoB2</b>	narzędzie Cochrane do oceny ryzyka występowania błędów systematycznych (ang. Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TIO</b>	tioguanina
<b>ToT</b>	czas trwania leczenia (ang. Time on Treatment)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

---

<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285 z późn. zm.)
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej .....	17
3.3.2. Liczebność populacji .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	33

4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	37
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	37
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	37
4.3.	Komentarz Agencji .....	39
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>41</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	47
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	47
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	47
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	49
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	50
5.4.	Komentarz Agencji .....	51
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>52</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	52
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	56
6.4.	Komentarz Agencji .....	56
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>57</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>58</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>59</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>60</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>61</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>64</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>65</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>66</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>68</b>



## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pism z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	24.05.2022 PLR.4500.634.2022.14.PRU PLR.4500.635.2022.14.PRU
--	--

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 300 mg, 7, tabl., kod GTIN: 07640133688442
    - Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 200 mg, 7, tabl., kod GTIN: 07640133688435
  - Wnioskowane wskazanie:  
Program lekowy B.114 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.0)”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 300 mg - [REDACTED]
  - Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 200 mg - [REDACTED]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

---

Wnioskodawca

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Polska, 00-609, Warszawa,

Al. Armii Ludowej, 26

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 22.05.2022, znaki: PLR.4500.634.2022.14.PRU i PLR.4500.635.2022.14.PRU (data wpływu do AOTMiT 24.05.2022), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 300 mg, 7, tabl., kod GTIN: 07640133688442;**
- **Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 200 mg, 7, tabl., kod GTIN: 07640133688435.**

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.06.2022, znak OT.4231.27.2022.KP.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.06.2022 pismem znak OT.4231.27.2022.KP.8 z dnia 28.06.2022.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Onureg stosowanego w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0), [REDAKTOWANE], Kraków 2022;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Onureg stosowanego w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0), [REDAKTOWANE], Kraków 2022;
- Analiza ekonomiczna dla leku Onureg stosowanego w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0), [REDAKTOWANE], Kraków 2022
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Onureg stosowanego w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0), [REDAKTOWANE], Kraków 2022
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Onureg stosowanego w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0), [REDAKTOWANE], Kraków 2022
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Onureg zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 15.06.2022, znak OT.4231.27.2022.KP.3

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 300 mg, 7, tabl., kod GTIN: 07640133688442; Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 200 mg, 7, tabl., kod GTIN: 07640133688435.
<b>Kod ATC</b>	L01BC07 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn
<b>Substancja czynna</b>	Azacytydyna
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie podtrzymujące 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.
<b>Dawkowanie</b>	Leczenie produktem Onureg powinno zostać rozpoczęte, a następnie kontrolowane, przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutyków. Pacjentom należy podawać leki przeciwwymiotne na 30 minut przed podaniem każdej dawki produktu Onureg przez pierwsze 2 cykle leczenia. Profilaktyka przeciwwymiotna może zostać pominięta po 2 cyklach, jeśli nie wystąpiły nudności i wymioty. <u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka wynosi 300 mg azacytydyny podawanej doustnie raz na dobę. Każdy powtarzany cykl składa się z 14-dniowego okresu leczenia, po którym następuje 14-dniowa przerwa (28-dniowy cykl leczenia). Leczenie produktem Onureg należy kontynuować do czasu zaobserwowania nie więcej niż 15% blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym bądź do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (patrz wytyczne dotyczące modyfikacji schematu dawkowania w przypadku nawrotu choroby). Produktu Onureg nie należy podawać zamiennie z azacytydyną w formie wstrzyknięć ze względu na różnice w ekspozycji, dawce i schemacie leczenia. Pracownikom służby zdrowia zaleca się sprawdzenie nazwy produktu leczniczego, dawki i drogi podania.
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Azacytydyna jest inhibitorem metylotransferaz DNA i modyfikatorem epigenetycznym. Po pobraniu do komórek i enzymatycznej biotransformacji do trifosforanów nukleozydów azacytydyna jest włączana do DNA i RNA. Włączenie azacytydyny do DNA komórek AML powodowało modyfikację szlaków epigenetycznych, przez hamowanie metylotransferaz DNA i redukcję metylacji DNA. Prowadziło to do zmiany ekspresji genów, w tym ponownej ekspresji genów regulujących supresję nowotworów, szlaki odpornościowe, cykl komórkowy i różnicowanie komórek. Włączenie azacytydyny do RNA komórek AML hamowało metylotransferazę RNA oraz zmniejszało metylację RNA, stabilność RNA i syntezę białek.

Źródło: ChPL Onureg

Do obrotu są również dopuszczone preparaty azacytydyny podawanej podskórnie: Vidaza i Zassida, Są one refundowane w ramach grupy limitowej: 1118.0, Leki przeciwnowotworowe – antymetabolity – analogi pirymidyny – azacytydyna, we wskazaniach zgodnych z załącznikiem zawierającym zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) C.69.a<sup>1</sup> (Vidaza i Zassida) oraz C.69.b<sup>2</sup> (Zassida).

<sup>1</sup> <http://onkologia-online.pl/upload/obwieszczenie/2020.12.21/c/c.69.a.pdf>

<sup>2</sup> <http://onkologia-online.pl/upload/obwieszczenie/2020.12.21/c/c.69.b.pdf>

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 czerwca 2021; EMA Onureg 200 mg, tabletki powlekane: <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/21/1556/001</li> <li>• EU/1/21/1556/002</li> </ul> Onureg 300 mg, tabletki powlekane: <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/21/1556/003</li> <li>• EU/1/21/1556/004</li> </ul>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt 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
<b>Status leku sierociego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu

Źródło: ChPL Onureg

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Onureg nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

W Agencji prowadzono wcześniej oceny preparatów zawierających tą samą substancję czynną do podania podskórnego:

- nr. BIP AOTMiT: 286/2013; Azacytydyna w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C92; C92.0 i C92.7, rozumiana, jako wchodząca w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych - wydanie rekomendacji w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych rozumianych, jako wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych;
- nr. BIP AOTMiT: 107/2017; Vidaza 25mg/ml, azacitidinum, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25mg/ml, 1 fiol., kod EAN: 5909990682706, wskazanie: "Ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO." - przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji;
- nr. BIP AOTMiT: 30/2021; Vidaza, azacytydyna, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, fiolka 100mg, wskazanie: ostra białaczka szpikowa z nadekspresją genu BAALC i trisomią 13 – stan po allotransplantacji komórek krwiotwórczych (ICD-10: C92.0) - zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego.

Żadna z powyższych ocen nie dotyczyła populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 300 mg - <span style="background-color: yellow;">                    </span> Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 200 mg - <span style="background-color: yellow;">                    </span>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program Lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa odrębna grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	<span style="background-color: yellow; display: block; height: 80px; width: 100%;"></span>

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie podtrzymujące 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.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) pacjenci <math>\geq 18</math> r.ż.,</li> <li>2) ostra białaczka szpikowa w pierwszej całkowitej remisji lub remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej;</li> <li>3) pacjenci, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę;</li> <li>4) brak przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego.</li> </ol> Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.
<b>Kryteria wykluczające udział w programie</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>2) brak możliwości stosowania skutecznej antykoncepcji;</li> <li>3) ostra białaczka promielocytowa;</li> <li>4) nadwrażliwość na doustną azacytydynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> </ol>
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresji choroby (ponad 15% blastów zaobserwowanych we krwi obwodowej lub w szpiku kostnym);</li> <li>2) pojawienie się objawów toksyczności lub nadwrażliwości na terapię, które wymagają całkowitego jej zaprzestania i nie pozwalają na modyfikację dawki / czasowe wstrzymanie terapii (w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego);</li> <li>3) rezygnacja pacjenta.</li> </ol>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie kontynuuje się do progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności na lek.
<b>Dawkowanie</b>	Dawkowanie, w tym jego modyfikacje, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Badania laboratoryjne:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>b) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</li> </ol> </li> <li>2) Badanie potwierdzające remisję choroby:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) biopsja aspiracyjna szpiku;</li> </ol> </li> </ol>

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

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Onureg w ramach programu lekowego B.114 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Program ten miałby stanowić rozszerzenie aktualnego programu lekowego, polegające na dodaniu możliwości leczenia pacjentów wnioskowanym lekiem.

Analizy przedłożone przez wnioskodawcę obejmują populację zbliżoną do tej wskazanej we wnioskowanym programie lekowym - populacja wnioskowana obejmuje pacjentów w wieku  $\geq 18$  r.ż., natomiast dowody uwzględnione w AW obejmowały populację w wieku  $\geq 55$  r.ż. Należy jednak zwrócić uwagę, iż AML jest chorobą występującą najczęściej u osób starszych, w związku z czym powyższa równica nie stanowi poważnego ograniczenia.

Produkt leczniczy Onureg ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwi także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej, lek oraz większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej .

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

ICD-10 C92.0 – Ostra białaczka szpikowa, ostra białaczka mieloblastyczna [Acute myeloblastic leukaemia – AML], ostra białaczka mieloblastyczna z minimalnym zróżnicowaniem, ostra białaczka mieloblastyczna z obecnością dojrzałych komórek, AML1 / ETO, AML M0, AML M1, AML M2, AML z t (8; 21), AML (bez klasyfikacji FAB) NOS

Ostra białaczka szpikowa jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach.

Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych.

Kryterium rozpoznania AML jest stwierdzenie co najmniej 20% komórek blastycznych w szpiku lub krwi obwodowej. Wyjątkiem są białaczki z powtarzalnymi aberracjami cytogenetycznymi: t(8;21), inv(16), t(16; 16) lub t(15; 17), w których stwierdzenie wyżej wymienionych aberracji wystarcza, by dokonać rozpoznania, niezależnie od liczby blastów w szpiku i/lub krwi. W AML nie określa się stopnia zaawansowania choroby. Każde rozpoznanie AML, niezależnie od liczby blastów w szpiku, upoważnia do rozpoczęcia leczenia. O wyborze terapii decydują czynniki predykcyjne i prognostyczne.

Monitorowanie występowania minimalnej choroby resztkowej (ang. Minimum Residual Disease, MRD) po leczeniu indukującym i konsolidującym dostarcza istotnych informacji prognostycznych. Obecność MRD po indukcji i/lub konsolidacji charakteryzuje grupę chorych o wyższym ryzyku nawrotu i krótszym całkowitym przeżyciu (OS, overall survival). Podobnie obecność MRD przed przeszczepieniem allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic stem cell transplantation) jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla OS i czasu wolnego od nawrotu (RFS, relapse-free survival).

Źródło: PTOK 2020, OT.422.144.2020

## Klasyfikacja

### Klasyfikacja WHO z 2016

Obecnie obowiązującą klasyfikacją ostrej białaczki szpikowej jest klasyfikacja WHO z 2016 roku. Jest ona oparta na cechach morfologicznych, immunofenotypowych, nieprawidłowościach molekularnych i cytogenetycznych. Ostre białaczki szpikowe z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi są kwalifikowane do grupy na podstawie stwierdzonych nieprawidłowości cytogenetycznych.

**Tabela 5. Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych według WHO (2016)**

Typ	Podtyp
Ostra białaczka szpikowa z powtarzalnymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi (ang. AML with recurrent genetic abnormalities)	AML z t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 [ang. AML with t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1]
	AML z inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 [ang. AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11]
	Ostra białaczka promielocytowa z PML-RARA [ang. acute promyelocytic leukemia with PML-RARA]
	AML z t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A [ang. AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A]
	AML z t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214 [ang. AML with t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214]
	AML z inv(3)(q21.3q26.2) lub t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM [ang. AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM]
	AML (megakarioblastyczna) z t(1;22)(p13.3;q13.1); RBM15-MKL1 [ang. AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.1); RBM15-MKL1]
	AML z rearanżacją BCR-ABL1(ang. AML with BCR-ABL1)
Ostra białaczka szpikowa z mutacjami genowymi (ang. AML with gene mutation)	AML z mutacją NPM1 (ang. AML with mutated NPM1)
	AML z bialleliczną mutacją CEBPA (ang. AML with biallelic mutation of CEBPA)
	AML z mutacją RUNX1 (ang. AML with mutated RUNX1)
Ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes)	Z wieloliniową dysplazją (ang. multilineage dysplasia)
	Poprzedzona zespołem mielodysplastycznym (ang. prior myelodysplastic syndrome)
	Współistniejące nieprawidłowości genetyczne związane z mielodysplazją (ang. myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities)
Nowotwory mieloidalne zależne od terapii (ang. t-MN, therapy-related myeloid neoplasms)	Ostra białaczka szpikowa zależna od terapii (ang. t-AML, therapy-related AML)
	Zespół mielodysplastyczny zależny od terapii (ang. t-MDS, therapy-related myelodysplastic syndrome)
	Nowotwór mielodysplastyczno-mieloproliferacyjny zależny od terapii (ang. t-MDS/MPN, therapy-related myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm)
Ostra białaczka szpikowa bliżej nieokreślona (ang. AML, NOS, acute myeloid leukemia, not otherwise specified)	AML z minimalnym różnicowaniem (ang. AML with minimal differentiation)
	AML bez cech dojrzewania (ang. AML without maturation)
	AML z cechami dojrzewania (ang. AML with maturation)
	Ostra białaczka mielomonocytoza (ang. acute myelomonocytic leukemia)
	Ostra białaczka monoblastyczna/monocytoza (ang. acute monoblastic/monocytic leukemia)
	Białaczka czystoczerwonerwinkowa (ang. pure erythroid leukemia)
	Ostra białaczka megakarioblastyczna (ang. acute megakaryocytic leukemia)
Ostra białaczka bazofilowa (ang. acute basophilic leukemia)	

Typ	Podtyp
	Ostra panmieloza z mielofibrozą (ang. <i>acute panmyelosis with myelofibrosis</i> )
Mięsak mieloidalny (ang. myeloid sarcoma)	
Mieloproliferaacje związane z zespołem Downa (ang. myeloid proliferations related to Down syndrome)	Przemijająca nieprawidłowa mielopoeza (ang. transient abnormal myelopoiesis)
	Białaczka szpikowa związana z zespołem Downa (ang. myeloid leukemia associated with Down)
Nowotwór blastyczny z plazmacytoidnych komórek dendrytycznych (BPDCN, blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm)	
Ostra białaczka o nieokreślonym pochodzeniu liniowym (ang. acute leukemias of ambiguous lineage)	Ostra białaczka niezróżnicowana (acute undifferentiated leukemia)
	Ostra białaczka o mieszanym fenotypie z t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1 [ang. mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1]
	Ostra białaczka o mieszanym fenotypie z t(v;11q23.3); rearanżacja KMT2A [ang. mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23.3); KMT2A rearranged]
	Ostra białaczka o mieszanym fenotypie, B/szpikowa, bliżej nieokreślona (ang. mixed phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS)
	Ostra białaczka o mieszanym fenotypie, T/szpikowa, bliżej nieokreślona (ang. mixed phenotype acute leukemia, T/myeloid, NOS)
	Ostra białaczka o mieszanym fenotypie bliżej nieokreślona, rzadkie podtypy (ang. mixed phenotype acute leukemia, NOS, rare types)

### Epidemiologia

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML na świecie u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób >60. r.ż. oraz 25/100 000/rok u osób >80. r.ż.).

Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok). Mediana wieku chorych na AML wynosi 67 lat ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)).

Źródło: PTOK 2020, OT.422.144.2020

### Rokowanie

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące odpowiedź całkowitą (complete response, CR) uzyskuje się w 50-80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML.

Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna.

Źródło: PTOK 2020, OT.422.144.2020

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

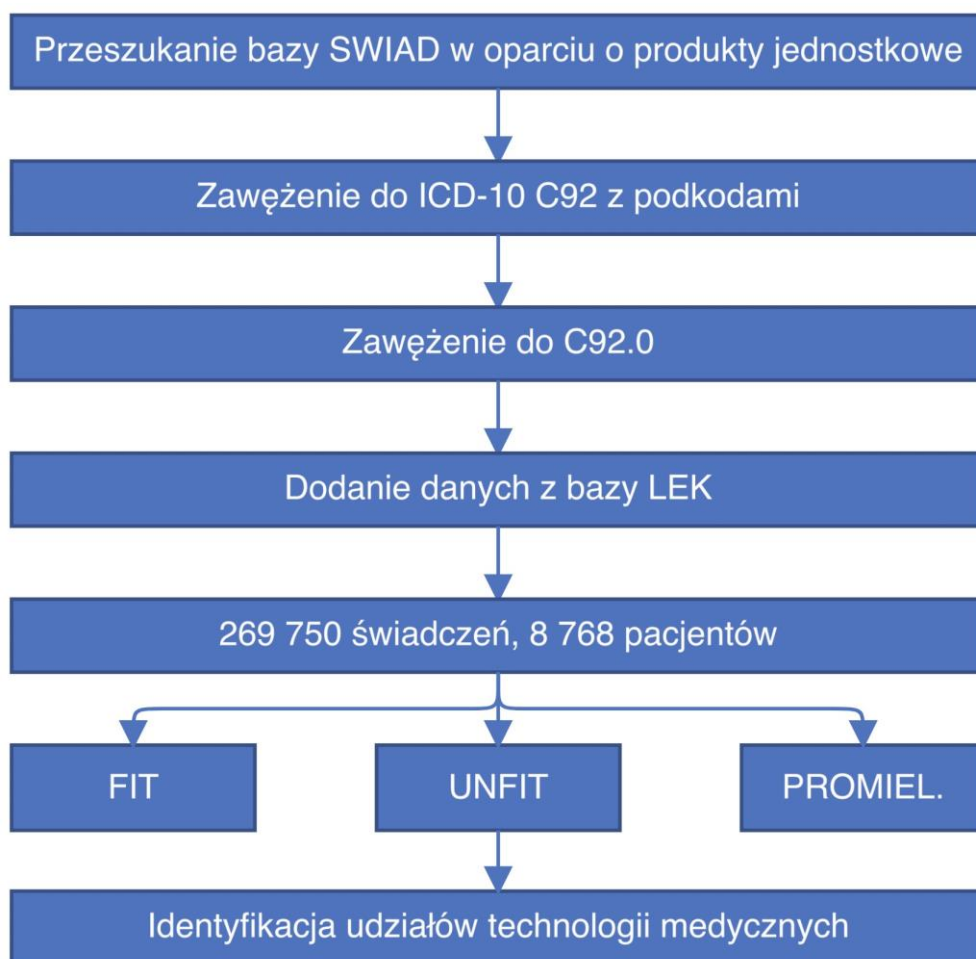
Przedstawione poniżej dane pochodzą z AWA OT.4231.55.2021 Venclyxto

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



### 3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

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



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

Zakres produktowy będący przedmiotem analiz:

- substancje czynne:

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

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

- świadczenia gwarantowane

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

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

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

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

- FIT
  - pacjenci pediatryczni oraz dorośli do 74 roku życia;
  - pacjenci przyjmujący schematy typowe dla intensywnej chemioterapii:
    - wysokie lub średnie dawki cytarabiny CYT,
    - wysokie lub średnie dawki cytarabiny połączone z podawaniem kladrybiny, przy czym identyfikowano schemat CYT+CLA w przypadku kiedy okres obserwacji pacjenta na to pozwalał, a podania towarzyszące kladrybiny odbyły się co najmniej 5 razy,
    - cytarabina w połączeniu ze stosowaniem fludarabiny i/lub idarubicyny CYT+/FLU+/IDA,
    - cytarabina w połączeniu z tioguaniną CYT+TIO;
- UNFIT
  - pacjenci po 74 roku życia niezależnie od stosowanego schematu leczenia oraz inni, u których zastosowano inne niż intensywne leczenie chemioterapią:
    - azacytydyna AZA;
    - niskie dawki cytarabiny LDAC, rozumiane jako stosowanie dawki 20-40 mg/m<sup>2</sup> ;
    - niskie dawki cytarabiny w połączeniu z podawaniem kladrybiny, przy czym schemat LDAC+CLA identyfikowano w przypadku kiedy okres obserwacji pacjenta na to pozwalał, a podania towarzyszące kladrybiny odbyły się co najmniej 5 razy;
    - wyłączne leczenie hydroksymocznikiem HU, merkaptopuryną MER lub osoczem;
- PROMIEL. (białaczka promielocytowa)
  - pacjenci korzystający z tretynoiny.

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

### 3.3.2. Liczebność populacji

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

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

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

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano, że 41,64% stanowią pacjenci UNFIT, dorośli, niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii. Pacjenci FIT stanowili sumę zarówno kategorii FIT jak i pacjentów początkowo sklasyfikowanych jako UNFIT, którzy przeszli na bardziej intensywny schemat leczenia (59 pacjentów) i łącznie zidentyfikowano ich 48,71%. W kategorii INNI znaleźli się pacjenci z niejednoznacznym przebiegiem

terapeutycznym – zmiana kategorii FIT na UNFIT (stosowanie leczenia jest kryterium wyłączającym proponowanego programu lekowego).

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK, [www.ptok.pl](http://www.ptok.pl));
- European Society for Medical Oncology (ESMO, [www.esmo.org](http://www.esmo.org));
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN, [www.nccn.org](http://www.nccn.org));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, <http://www.sign.ac.uk>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk>);
- Alberta Health Services (AHS, [www.albertahealthservices.ca](http://www.albertahealthservices.ca));
- American Society of Clinical Oncology (ASCO, [www.asco.org](http://www.asco.org));
- National Health and Medical Research Council (NHMRC, <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC, <https://kce.fgov.be/>);
- Agency for Clinical Innovations (ACI, [www.aci.health.nsw.gov.au](http://www.aci.health.nsw.gov.au));
- Trip Database – Turning Research Into Practice (<https://tripdatabase.com>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 9.06.2022 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej białaczki szpikowej</u></p> <p><i>Leczenie podtrzymujące – chorzy poniżej 60 roku życia</i></p> <p>Celem długotrwałego stosowania CTH o mniejszej intensywności niż leczenie indukujące po uzyskaniu remisji (tzw. leczenie podtrzymujące) było dalsze zmniejszenie liczby komórek białaczkowych i zapobieganie potencjalnej wznowie choroby. U chorych, których poddano intensywnej terapii konsolidującej, znaczenie standardowego leczenia podtrzymującego jest kontrowersyjne. Obecnie są prowadzone badania z zastosowaniem w leczeniu podtrzymującym leków hipometylujących (HMA, hypomethylating agents) [do tej grupy należy Onureg – komentarz analityka Agencji] lub tak zwanych terapii celowanych (m.in. inh bitorów kinaz tyrozynowych, przeciwciał monoklonalnych anty-CD33, anty-CD123).</p> <p>Przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych stanowi alternatywną opcję leczenia poremisyjnego u chorych z grup korzystnego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego. Jest mało skuteczne u chorych z niekorzystnym kariotypem. Dla chorych na AML z grupy wysokiego i niekorzystnego ryzyka allo-HSCT pozostaje najlepszą metodą leczenia, związaną z najmniejszym ryzykiem nawrotu. Podstawowym problemem ograniczającym możliwość jej zastosowania jest brak zgodnego dawcy oraz wysoka śmiertelność wczesna w wyniku toksyczności narządowej, infekcji lub choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, graft-versus-host disease). Właściwa selekcja pacjentów i wczesne wykonanie transplantacji mają istotny wpływ na wyniki leczenia. U chorych z grupy wysokiego ryzyka, którzy nie mają dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego zgodnego w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, human leukocyte antigens), rozważa się allo-HSCT od dawcy alternatywnego, czyli od dawcy haploidentycznego, lub komórek macierzystych pochodzących z krwi pępowinowej.</p> <p><i>Leczenie podtrzymujące – chorzy powyżej 60 roku życia</i></p> <p>Standardowa CTH w leczeniu podtrzymującym u starszych chorych nie jest rekomendowana, dlatego duże zainteresowanie budzi możliwość wykorzystania nowych leków lub immunoterapii do podtrzymania remisji. U pacjentów w CR z grup pośredniego i wysokiego ryzyka i z dobrą tolerancją dotychczasowej CTH należy rozważyć allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, reduced-intensity conditioning). Istotnym ograniczeniem RIC-allo-HSCT jest wysoki odsetek nawrotów, sięgający w niektórych badaniach do 60%.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																												
	<p><i>Kryteria odpowiedzi na leczenie</i></p> <table border="1" data-bbox="344 286 1436 1216"> <thead> <tr> <th data-bbox="344 286 616 331">Kryterium</th> <th data-bbox="620 286 1436 331">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="344 338 1436 371" style="text-align: center;">Odpowiedź na leczenie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 378 616 465">Całkowita remisja bez minimalnej choroby resztkowej (CR<sub>MRD(-)</sub>)</td> <td data-bbox="620 378 1436 465">CR z negatywnością obecnego w chwili rozpoznania markera genetycznego (ocenianą metodą RT-qPCR) lub z negatywnością MRD oznaczaną metodą wielokolorowej cytometrii przepływowej</td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 472 616 555">Całkowita remisja (CR)</td> <td data-bbox="620 472 1436 555">Odsetek blastów w szpiku &lt; 5%; brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów choroby pozaszpikowej, neutrofilia &gt; 1,0 G/l, liczba płytek krwi &gt; 100 G/l; brak wskazań do przetaczania erytrocytów</td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 562 616 622">CR z niepełną regeneracją (CRi)</td> <td data-bbox="620 562 1436 622">Wszystkie kryteria CR z przetrwałą neutropenią (&lt; 1,0 G/l) lub małopłytkowością (&lt; 100 G/l)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 629 616 689">Stan morfologiczny wolny od białaczki</td> <td data-bbox="620 629 1436 689">Odsetek blastów &lt; 5%, brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów białaczki pozaszpikowej, pełna regeneracja hematologiczna niekonieczna</td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 696 616 779">Częściowa remisja (PR)</td> <td data-bbox="620 696 1436 779">Dotyczy tylko badań klinicznych I i II fazy, wszystkie hematologiczne kryteria CR, zmniejszenie odsetka blastów w szpiku do 5–25% i zmniejszenie odsetka blastów w szpiku o ≥ 50%</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="344 786 1436 819" style="text-align: center;">Niepowodzenie leczenia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 826 616 887">Pierwotna oporność</td> <td data-bbox="620 826 1436 887">Brak CR lub CRi po 2 cyklach intensywnego leczenia indukującego z wyłączeniem zgonu w aplazji lub zgonu z nieustalonej przyczyny</td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 893 616 954">Zgon w aplazji</td> <td data-bbox="620 893 1436 954">Zgon po ≥ 7 dniach od zakończenia leczenia indukującego z cytopenią i aplastycznym lub hipoplastycznym szpikiem bez przetrwałej białaczki</td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 960 616 1021">Zgon z nieustalonej przyczyny</td> <td data-bbox="620 960 1436 1021">Zgon przed zakończeniem indukcji lub &lt; 7 dni od jej zakończenia albo ≥ 7 dniach od zakończenia indukcji bez blastów we krwi lecz bez badania szpiku</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="344 1028 1436 1061" style="text-align: center;">Nawrót</td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 1068 616 1151">Nawrót hematologiczny (po uzyskaniu CR<sub>MRD(-)</sub>, CR, lub CRi)</td> <td data-bbox="620 1068 1436 1151">≥ 5% blastów w szpiku lub pojawienie się blastów w krwi obwodowej, lub pojawienie się pozaszpikowej lokalizacji choroby</td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 1158 616 1218">Nawrót molekularny (po uzyskaniu CR<sub>MRD(-)</sub>)</td> <td data-bbox="620 1158 1436 1218">Pojawienie się MRD w ocenie metodą RT-qPCR lub wielokolorowej cytometrii przepływowej</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="344 1225 1468 1283">CR — całkowita remisja (z ang. <i>complete remission</i>); CRi — CR z niepełną regeneracją (z ang. <i>CR incomplete</i>); MRD — minimalna choroba resztkowa (z ang. <i>minimal residual disease</i>); PR — częściowa remisja (z ang. <i>partial remission</i>); RT-qPCR — ilościowa metoda polimerazy reakcji łańcuchowej z odwrotną transkrypcją (z ang. <i>reverse transcription quantitative polymerase chain reaction</i>).</p>	Kryterium	Definicja	Odpowiedź na leczenie		Całkowita remisja bez minimalnej choroby resztkowej (CR <sub>MRD(-)</sub> )	CR z negatywnością obecnego w chwili rozpoznania markera genetycznego (ocenianą metodą RT-qPCR) lub z negatywnością MRD oznaczaną metodą wielokolorowej cytometrii przepływowej	Całkowita remisja (CR)	Odsetek blastów w szpiku < 5%; brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów choroby pozaszpikowej, neutrofilia > 1,0 G/l, liczba płytek krwi > 100 G/l; brak wskazań do przetaczania erytrocytów	CR z niepełną regeneracją (CRi)	Wszystkie kryteria CR z przetrwałą neutropenią (< 1,0 G/l) lub małopłytkowością (< 100 G/l)	Stan morfologiczny wolny od białaczki	Odsetek blastów < 5%, brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów białaczki pozaszpikowej, pełna regeneracja hematologiczna niekonieczna	Częściowa remisja (PR)	Dotyczy tylko badań klinicznych I i II fazy, wszystkie hematologiczne kryteria CR, zmniejszenie odsetka blastów w szpiku do 5–25% i zmniejszenie odsetka blastów w szpiku o ≥ 50%	Niepowodzenie leczenia		Pierwotna oporność	Brak CR lub CRi po 2 cyklach intensywnego leczenia indukującego z wyłączeniem zgonu w aplazji lub zgonu z nieustalonej przyczyny	Zgon w aplazji	Zgon po ≥ 7 dniach od zakończenia leczenia indukującego z cytopenią i aplastycznym lub hipoplastycznym szpikiem bez przetrwałej białaczki	Zgon z nieustalonej przyczyny	Zgon przed zakończeniem indukcji lub < 7 dni od jej zakończenia albo ≥ 7 dniach od zakończenia indukcji bez blastów we krwi lecz bez badania szpiku	Nawrót		Nawrót hematologiczny (po uzyskaniu CR <sub>MRD(-)</sub> , CR, lub CRi)	≥ 5% blastów w szpiku lub pojawienie się blastów w krwi obwodowej, lub pojawienie się pozaszpikowej lokalizacji choroby	Nawrót molekularny (po uzyskaniu CR <sub>MRD(-)</sub> )	Pojawienie się MRD w ocenie metodą RT-qPCR lub wielokolorowej cytometrii przepływowej
Kryterium	Definicja																												
Odpowiedź na leczenie																													
Całkowita remisja bez minimalnej choroby resztkowej (CR <sub>MRD(-)</sub> )	CR z negatywnością obecnego w chwili rozpoznania markera genetycznego (ocenianą metodą RT-qPCR) lub z negatywnością MRD oznaczaną metodą wielokolorowej cytometrii przepływowej																												
Całkowita remisja (CR)	Odsetek blastów w szpiku < 5%; brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów choroby pozaszpikowej, neutrofilia > 1,0 G/l, liczba płytek krwi > 100 G/l; brak wskazań do przetaczania erytrocytów																												
CR z niepełną regeneracją (CRi)	Wszystkie kryteria CR z przetrwałą neutropenią (< 1,0 G/l) lub małopłytkowością (< 100 G/l)																												
Stan morfologiczny wolny od białaczki	Odsetek blastów < 5%, brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów białaczki pozaszpikowej, pełna regeneracja hematologiczna niekonieczna																												
Częściowa remisja (PR)	Dotyczy tylko badań klinicznych I i II fazy, wszystkie hematologiczne kryteria CR, zmniejszenie odsetka blastów w szpiku do 5–25% i zmniejszenie odsetka blastów w szpiku o ≥ 50%																												
Niepowodzenie leczenia																													
Pierwotna oporność	Brak CR lub CRi po 2 cyklach intensywnego leczenia indukującego z wyłączeniem zgonu w aplazji lub zgonu z nieustalonej przyczyny																												
Zgon w aplazji	Zgon po ≥ 7 dniach od zakończenia leczenia indukującego z cytopenią i aplastycznym lub hipoplastycznym szpikiem bez przetrwałej białaczki																												
Zgon z nieustalonej przyczyny	Zgon przed zakończeniem indukcji lub < 7 dni od jej zakończenia albo ≥ 7 dniach od zakończenia indukcji bez blastów we krwi lecz bez badania szpiku																												
Nawrót																													
Nawrót hematologiczny (po uzyskaniu CR <sub>MRD(-)</sub> , CR, lub CRi)	≥ 5% blastów w szpiku lub pojawienie się blastów w krwi obwodowej, lub pojawienie się pozaszpikowej lokalizacji choroby																												
Nawrót molekularny (po uzyskaniu CR <sub>MRD(-)</sub> )	Pojawienie się MRD w ocenie metodą RT-qPCR lub wielokolorowej cytometrii przepływowej																												
NCI 2022 (USA)	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej białaczki szpikowej – dla lekarzy</u></p> <p><i>Leczenie AML w remisji</i></p> <p>Chociaż u pojedynczych pacjentów z AML odnotowano długi czas przeżycia wolnego od choroby (disease-free survival, DFS) lub wyleczenie po zastosowaniu pojedynczego cyklu chemioterapii, leczenie poremisyjne jest zawsze wskazane w terapii której celem jest całkowite wyeliminowanie choroby. W małym randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Eastern Cooperative Oncology Group wszyscy pacjenci, którzy nie otrzymali terapii poremisyjnej, doświadczyli nawrotu choroby po krótkim czasie trwania całkowitej remisji (CR).</p> <p>W ramach leczenia poremisyjnego zalecane są następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• krótkie kursy chemioterapii (3-4 cykle) z zastosowaniem średnio intensywnych schematów opartych na cytarabinie, podobnych do stosowanych w ramach terapii indukcyjnej lub bardziej intensywnych schematów opartych na cytarabinie stosowanych w ramach terapii poremisyjnych;</li> <li>• większość interwencji stosowanych w ramach terapii podtrzymującej (leczenie długotrwałe z pomocą małych dawek chemioterapii) nie przynosi korzyści pacjentom z AML, za wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ midostauryny u chorych z mutacją FLT3;</li> <li>○ doustnej azacytydyny;</li> </ul> </li> <li>• przeszczep komórek krwiotwórczych <ul style="list-style-type: none"> <li>○ intensywna chemioterapia z ratunkowym przeszczepem autologicznych komórek krwiotwórczych;</li> <li>○ wysokodawkowa ablacja szpiku lub chemioterapia o ograniczonej intensywności i następnie przeszczep allogenicznych komórek krwiotwórczych.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Terapia podtrzymująca</i></p> <p>Chociaż w wielu starszych badaniach stosowano długotrwałe leczenie z pomocą małych dawek chemioterapii (leczenie podtrzymujące), nie ma przekonujących dowodów na to, że leczenie podtrzymujące wydłuża DFS lub OS. Jednakże, terapia podtrzymująca z zastosowaniem midostauryny lub doustnej azacytydyny może poprawić wyniki leczenia.</p>																												

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Midostauryna Mutacje domeny kinazowej i wewnętrzne duplikacje transmembranowe genu FLT3 są częste u pacjentów z AML i często wiążą się z gorszym wynikiem leczenia. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy RATIFY, porównano terapię skojarzoną: midostauryna+cytarabina+daunorubicyna vs. placebo+cytarabina+daunorubicyna u pacjentów z AML i mutacja w genie FLT3: U pacjentów stosujących schemat z midostauryną nastąpiła poprawa OS (mediana: 75 vs. 26 miesięcy, HR=0,78, p=0,009); Pacjenci, u których po zakończeniu leczenia konsolidującego utrzymywała się remisja, przechodzili do fazy podtrzymującej, w której otrzymywali midostaurynę lub placebo w dawce 50 mg doustnie dwa razy na dobę przez dwanaście 28-dniowych cykli. Schemat podtrzymujący podawano przez pełne 12 cykli u 120 pacjentów (69 w grupie midostauryny i 51 w grupie placebo). Analiza ad-hoc punktów końcowych w okresie od zakończenia leczenia podtrzymującego, nie wykazała różnicy w DFS między oboma ramionami. Ponadto, od początku leczenia podtrzymującego nie było różnicy w OS między oboma ramionami.</li> </ul> </li> <li>• Doustna azacytydyna <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie III fazy QUAZAR AML-001 stanowiło podstawę do wydania przez organy regulujące rejestracji doustnej azacytydyny w leczeniu podtrzymującym pacjentów z AML. Do badania włączono 472 pacjentów z AML, w wieku <math>\geq 55</math> lat, w okresie do 4 miesięcy od pierwszej CR lub CR z niepełną poprawą hematologiczną, po chemioterapii indukcyjnej z leczeniem konsolidującym lub bez niego i nie byli kandydatami do allogenicznego HSCT. Doustnie podawano azacytydynę lub placebo w dawce 300 mg dziennie przez 14 dni co 28 dni. Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. U pacjentów leczonych azacytydyną mediana OS od momentu randomizacji wynosiła 24,7 miesiąca (95%CI: 18,7-30,5), a w grupie placebo 14,8 miesiąca (95%CI: 11,7-17,6), HR=0,69 (95%CI: 0,55-0,86; p=0,009)</li> </ul> </li> </ul>
ESMO 2020 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia oraz follow-up ostrej białaczki szpikowej u dorosłych pacjentów</u> <i>Leczenie podtrzymujące</i></p> <p>W leczeniu podtrzymującym zarejestrowana jest midostauryna (u pacjentów, którzy są w całkowitej remisji po terapii indukującej i konsolidującej CTH);</p> <p>W opinii ekspertów klinicznych leczenie midostauryną nie powinno być stosowane u chorych po terapii konsolidującej CTH [IV, D];</p> <p>Leczenie podtrzymujące midostauryną nie powinno zastępować allo-HSCT u pacjentów kwalifikujących się do tej procedury;</p> <p>W badaniach klinicznych wykazano, że azacytydyna podawana podskórną podawana starszym chorym, którzy osiągnęli CR po leczeniu indukującym i konsolidującym wydłuża okres przeżycia wolnego od choroby (DSF z ang. disease-free survival), ale nie OS;</p> <p>Dla azacytydyny podawanej doustnie w badaniach wykazano poprawę OS u chorych w wieku <math>\geq 55</math> lat, którzy osiągnęli CR po intensywnej CTH. Leczenie to nie było zarejestrowane w momencie tworzenia wytycznych;</p>
ASH 2020 (USA)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia ostrej białaczki szpikowej u starszych pacjentów</u></p> <p>U starszych pacjentów z remisją po zastosowaniu co najmniej jednego kursu intensywnej chemioterapii, którzy nie są kandydatami do allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych, ASH sugeruje zastosowanie terapii poremisyjnej, a nie zakończenie leczenia (zalecenie warunkowe na podstawie dowodów dających niską pewność spodziewanych efektów);</p> <p>Panel ekspertów ASH wskazuje, że leczenie podtrzymujące środkiem hipometylującym (do tej grupy należy doustna azacytydyna – komentarz analityka Agencji) może stanowić alternatywę lub nieść dodatkowe korzyści w porównaniu z tradycyjną terapią konsolidującą.</p>
NCCN 2022 (USA)	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej białaczki szpikowej</u> <i>Leczenie podtrzymujące</i></p> <p>W leczeniu podtrzymującym należy stosować <u>azacytydynę doustną</u> (w dawce 300 mg/dzień, dni 1-14 każdego 28-dniowego cyklu; do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności) u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z grup pośredniego lub wysokiego ryzyka, którzy otrzymywali wcześniejszą intensywną chemioterapię i obecnie są w remisji, oraz</li> <li>• nie byli poddani leczeniu konsolidującemu lub je rozpoczęli lub ukończyli, oraz</li> <li>• nie jest u nich planowane przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych [2A].</li> </ul> <p>Leczenie to nie ma na celu zastąpienia leczenia konsolidującego. Pacjenci z grup pośredniego i/lub wysokiego ryzyka mogą odnieść korzyść z przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w czasie pierwszej CR i w ich przypadku nie ma danych świadczących, że leczenie podtrzymujące azacytydyną doustną może je zastąpić. Eksperci wskazali również, że w badaniu oceniającym azacytydynę doustną nie uwzględniano pacjentów młodszych lub z u chorych z białaczką CBF (CBF-AML, z ang. core binding factor).</p>

Wytyczne praktyki klinicznej w większości wskazują, że leczenie podtrzymujące stanowi obiecującą część postępowania terapeutycznego u chorych na AML, u których niemożliwe (z uwagi na przeciw-skazania, zaawansowany wiek, brak dawcy lub brak zgody) jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

W rekomendacjach informowano o toczącym się badaniu klinicznym QUAZAR AML-001 nad zastosowaniem azacytydyny doustnej w leczeniu podtrzymującym (PTOK 2020) lub przytoczono jego wyniki (ESMO 2020, ASH 2020). Dokumenty te opracowano przed zarejestrowaniem terapii lekiem Onureg przez FDA/EMA.

W rekomendacji NCCN 2022 r. zawarto bezpośrednią rekomendację, zalecając terapię podtrzymującą azacytydyną doustną (w dawce 300 mg/dzień, dni 1-14 każdego 28-dniowego cyklu; do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności) u pacjentów z grup pośredniego lub wysokiego ryzyka, którzy otrzymywali wcześniejszą intensywną chemioterapię i obecnie są w remisji oraz nie byli poddani leczeniu konsolidującemu lub je rozpoczęli lub ukończyli oraz nie jest u nich planowane przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wśród możliwych do zastosowania terapii w rekomendacjach wymienia się również:

- midostaurynę – stosowaną w ramach wskazania rejestracyjnego: w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną daunarubicyną i cytarabiną oraz konsolidującą dużymi dawkami cytarabiny, oraz u pacjentów z całkowitą odpowiedzią, a następnie jako monoterapia podtrzymująca u dorosłych pacjentów z noworozpoznaną AML z mutacją genu FLT3;
- sorafenib – stosowny u pacjentów po allo-HSCT, w remisji i z mutacją FLT3-ITD w wywiadzie.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Nie otrzymano żadnej odpowiedzi, które została dopuszczona do procedowania w przedmiotowej sprawie.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.06.2022 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 65), obecnie dla populacji docelowej przedmiotowego wniosku, nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce, żadne aktywne formy leczenia.

## 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
BSC	„... właściwym komparatorem dla azacytydyny doustnej we wnioskowanej populacji docelowej jest najlepsza opieka medyczna (BSC) zapewniania chorym w sytuacji braku dostępu do leczenia rekomendowanego wytycznymi praktyki klinicznej. Najlepsza opieka medyczną (BSC) może obejmować m.in. procedury stosowane w ramach leczenia wspomagającego: przetoczenie produktów krwiopochodnych, podawanie leków stymulujące erytropoezę, podawanie czynników stymulujących formowanie się kolonii granulocytów (G-CSF), suplementację składnikami odżywczymi, podanie antybiotyków, leków przeciwwirusowych, przeciwgrzybiczych, przeciwwymiotnych oraz leków przeciwbiegunkowych.”	Wybór zasadny – brak uwag  W analizach farmakoekonomicznych wnioskodawcy BSC jest stosowane przez wszystkich uwzględnionych pacjentów.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	dorośli ( $\geq 18$ r.ż.) pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej wystąpienie pierwszej całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej pacjenci, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę	dzieci i młodzież ( $< 18$ r.ż.) Inne postacie białaczki (np. ostra białaczka promielocytowa) przeciwwskazania wynikające z Charakterystyki Produktu Leczniczego	Wybór zasadny – brak uwag
<b>Interwencja</b>	azacytydyna podawana doustnie (Onureg) [AZA] zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL	Inna chemioterapia dawkowanie lub postać leku niezgodna z zalecanym	Wybór zasadny – brak uwag
<b>Komparatory</b>	najlepsza opieka medyczna (brak leczenia podtrzymującego) [BSC] $\pm$ PLC	inne terapie aktywne stosowane w leczeniu podtrzymującym	Wybór zasadny – brak uwag
<b>Punkty końcowe</b>	Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) Ryzyko nawrotu choroby Jakość życia Hospitalizacje Bezpieczeństwo	ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)	Wybór zasadny – brak uwag
<b>Typ badań</b>	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych	badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne badania nieopublikowane w formie pełno-tekstowej	Wybór zasadny – brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (via. PubMed), EmBase (via. Elsevier) oraz Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 7 marca 2022 r.

„Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov); EU Clinical Trials Register –

clinicaltrialsregister.eu). Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 12 stycznia 2022 roku.”

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych źródeł, haseł oraz sposobów ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via. PubMed), EmBase (via. OVID) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 1 czerwca 2022 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli kilka abstraktów konferencyjnych. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych uwzględnił wskazane publikacje w AKL.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją: QUAZAR AML-001, porównujące oral-AZA+BSC z PLC+BSC w populacji częściowo zgodnej z wnioskowaną [pacjenci po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych ( $\geq 55$  lat) 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].

W AKL wnioskodawcy uwzględniono również jedno opracowanie wtórne: przegląd systematyczny Swaminathan 2020. W publikacji przedstawiono opis nowych terapii, niedawno zatwierdzonych przez FDA do stosowania w ostrej białaczce szpikowej (AML). W publikacji nie porównano skuteczności poszczególnych terapii, a jedynie przedstawiono dostępne opcje terapeutyczne i przybliżono ich profil skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych. Dla doustnej AZA uwzględniono dane pochodzące z badania QUAZAR AML-001, które stanowi podstawę AKL wnioskodawcy i jest szczegółowo omówione w niniejszym AWA.



## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>QUAZAR AML-001 (NCT01757535)</p> <p><i>Wei 2020</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Celgene (Bristol Myers Squibb)</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne 3 fazy w układzie równoległym z grupą kontrolną placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 148 ośrodków w 23 krajach (w tym 4 z polski);</li> <li>- dwa ramiona: oral-AZA+BSC vs.PLC+BSC;</li> <li>- hipoteza <i>superiority</i></li> <li>- mediana okresu obserwacji 41,2 miesiąca, 51,7 miesięcy dla OS (data odcięcia zbierania danych: 15.07.2019)</li> <li>- interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• oral-AZA+BSC: Onureg (azacytydyna) w postaci tabletek podawanych doustnie w dawce 300 mg w dniach 1-14 każdego 28-dniowego cyklu</li> <li>• PLC+BSC: PLC dostosowane wyglądem i schematem dawkowania do aktywnej interwencji</li> </ul> </li> </ul> <p>BSC - W obu grupach pacjenci mogli otrzymać najlepszą dostępną dodatkową opiekę medyczną (BSC) według praktyki lokalnego ośrodka, która mogła obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przetoczenie produktów krwiopochodnych;</li> <li>• leki stymulujące erytropoezę</li> <li>• czynniki stymulujące formowanie się kolonii granulocytów (G-CSF);</li> <li>• suplementację składnikami odżywczymi;</li> <li>• podanie antybiotyków, leków przeciwwirusowych, przeciugrzybiczych, przeciwwymiotnych oraz leków przeciwbiegunkowych</li> </ul> <p>Moc statystyczna badania:</p> <p>„W badaniu wykonano ocenę mocy statystycznej i zostało ono zaplanowane tak, by zapewnić moc statystyczną 90% do wykazania hazardu względnego zgonu pomiędzy analizowanymi grupami na poziomie 0,70, przy założeniu poziomu istotności 0,025 (test jednostronny) oraz założeniu prawdziwej mediany przeżycia 16 miesięcy w grupie PLC+BSC oraz 22,9 miesięcy w grupie Oral-AZA+BSC, czasu trwania badania 60 miesięcy, 5% utraty</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety lub mężczyźni w wieku <math>\geq 55</math> lat (w momencie wyrażenia zgody na udział w badaniu);</li> <li>• Nowo zdiagnozowana, potwierdzona histologicznie ostra białaczka szpikowa (AML, z ang. acute myeloid leukemia), pierwotna (de novo) lub wtórna względem wcześniejszego zespołu mielodysplastycznego (MDS, z ang. myelodysplastic syndrome) lub przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML, z ang. chronic myelomonocytic leukemia);</li> <li>• Pośrednie lub wysokie ryzyko cytogenetyczne w momencie diagnozy (według wytycznych National Comprehensive Cancer Network 2011);</li> <li>• Otrzymanie intensywnej chemioterapii indukcyjnej, z lub bez terapii konsolidującej</li> <li>• Uzyskanie całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRi) w ciągu 4 miesięcy (<math>\pm 7</math> dni) przed randomizacją, według definicji: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ <math>&lt; 5\%</math> komórek blastycznych w szpiku kostnym</li> <li>◦ Brak komórek blastycznych z obecnością pałeczek Auera;</li> <li>◦ Brak objawów choroby pozaszpikowej;</li> <li>◦ Brak zależności od przetoczenia krwi;</li> <li>◦ Liczba neutrofilii <math>&gt; 1 \times 10^9/l</math> oraz liczba płytek <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> w przypadku całkowitej remisji;</li> <li>◦ liczba neutrofilii <math>&lt; 1 \times 10^9/l</math> i liczba płytek <math>&lt; 100 \times 10^9/l</math> w przypadku remisji z niepełną regeneracją morfologii</li> </ul> </li> <li>• Stan sprawności według ECOG 0-3;</li> <li>• Odpowiednia czynność szpiku kostnego: liczba neutrofilii <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math> oraz płytek <math>\geq 20 \times 10^9/l</math></li> <li>• Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Stężenie bilirubiny w osoczu <math>\leq 1,5 \times</math> GGN;</li> <li>◦ Aktywność AST oraz ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN</li> <li>◦ Stężenie kreatyniny w osoczu <math>\leq 2,5 \times</math> GGN</li> </ul> </li> <li>• Wykluczenie ciąży u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę; konieczność powstrzymania się od stosunków seksualnych lub stosowanie uznanych metod antykoncepcji (w trakcie badania oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu) w przypadku takich kobiet lub w przypadku mężczyzn biorących udział w badaniu, których partnerki były zdolne do zajścia w ciążę;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS, overall survival) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie wolne od nawrotu (RFS, relapse-free survival) zdefiniowane jako czas od randomizacji do nawrotu lub zgonu;</li> <li>• Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem oceniona przy użyciu kwestionariuszy Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale (FACIT-Fatigue) oraz European Quality of Life–5 Dimensions–3 Levels (EQ-5D-3L)</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	pacjentów oraz spodziewanej liczby 330 zgonów. Oszacowano, że należy poddać randomizacji około 460 pacjentów (po 230 w każdej z grup) aby zapewnić taką moc statystyczną badania.”	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zrozumienie i wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu;</li> <li>• Możliwość przestrzegania warunków protokołu badania;</li> <li>• Możliwość przyjęcia ocenianego leczenia (możliwość poknięcia leku w postaci tabletki).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podejrzewana lub udowodniona ostra białaczka promielocytowa (APL, z ang. acute promyelocytic leukemia) w oparciu o wyn ki badań (morfologia, fenotyp immunologiczny, testy molekularne, badanie kariotypu); AML wraz z innymi wcześniej występującymi zaburzeniami hematologicznymi jak przewlekła białaczka szpikowa lub nowotwory mieloproliferacyjne (wykluczając MDS oraz CMML);</li> <li>• Obecność AML związanej ze zmianami kariotypu: inv(16), t(8;21), t(16;16), t(15;17) lub t(9;22) lub dowody molekularne potwierdzające te translokacje;</li> <li>• Wcześniejsze przeszczepienia szpiku kostnego lub komórek macierzystych;</li> <li>• Uzyskanie CR/CRi w wyniku terapii lekami hipometylującymi;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> oral-AZA+BSC: 238 PLC+BSC: 234</p>	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5.1-5.3 oraz 13.10 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono wykonaną przez wnioskodawcę oraz zweryfikowaną przez analityków Agencji, ocenę ryzyka błędu systematycznego dla badania randomizowanego QUAZAR AML-001, włączonego do oceny skuteczności leku Onureg. Ocena została przeprowadzona przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration – RoB2, dla poszczególnych punktów końcowych.

**Tabela 11. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu QUAZAR AML-001 według narzędzia RoB2**

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
RFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Wyniki oceny przeżycia całkowitego w momencie głównej analizy (odcięcie danych 15 lipca 2019 roku, mediana obserwacji 41,2 miesiący) przedstawiono w publikacji Wei 2020. Z uwagi na fakt, że krzywe Kaplana-Meiera zaczynają się zbiegać w późniejszych punktach czasowych w analizie pierwotnej (po 48 miesiącu), a autorzy odnotowali istotną zależność skuteczności leczenia od czasu podawania leku, uznano założenie proporcjonalności hazardu za niespełnione, w związku z czym nie przedstawiono wartości hazardu względnego, jedynie wartość p dla testu log-rank oraz wartość różnicy median przeżycia. W doniesieniu konferencyjnym Wei 2021 przedstawiono wyniki dodatkowej analizy OS z dłuższego okresu obserwacji (po zniesieniu zaślepienia w badaniu) – wyniki te odzwierciedlały dodatkowy rok obserwacji, z odcięciem danych we wrześniu 2020 roku i medianą okresu obserwacji 51,7 miesiący. W dłuższym o ponad rok okresie obserwacji krzywe Kaplana-Meiera wykazywały wyraźne oddzielenie i nie dotykały się lub przecinały w żadnym punkcie czasowym, co pozwala wizualnie potwierdzić spełnienie założenia o proporcjonalności hazardu oraz wskazuje na utrzymywanie się długookresowych korzyści w przeżyciu całkowitym. Wydaje się, że zbliżenie się krzywych w okolicach 48 miesiąca w przypadku pierwszego odcięcia danych mogło być spowodowane intensywnym cenzorowaniem danych w tym okresie. Potwierdzono zatem wyniki głównej analizy, wspierając tym samym wniosek o istotnym wpływie terapii podtrzymującej doustną azacytydyną na wydłużenie przeżycia pacjentów z AML (EPAR 2021)”;
- „W trakcie badania QUAZAR AML-001 wprowadzono dwie poprawki do protokołu, przy czym w jednej z nich wydłużono dopuszczalny czas od uzyskania całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi do randomizacji z 3 miesiący do 4 miesiący ( $\pm 7$  dni). Zmiana ta nie powinna jednak wpływać na wyniki badania, gdyż odsetek takich pacjentów powinien być równo rozłożony w obu grupach w wyniku randomizacji, na co wskazywała podobna mediana czasu od uzyskania odpowiedzi do randomizacji (84,5 vs 86,0 dni)”;
- „Po pierwszym odcięciu danych w lipcu 2019 r. nastąpiło odślepienie badania i pacjenci z grupy kontrolnej przestawali przyjmować placebo, natomiast pozostali kontynuowali przypisane leczenie doustną azacytydyną w ramach fazy wydłużonej, wszyscy byli nadal obserwowani pod kątem przeżycia całkowitego (ale nie RFS). Przeżycie całkowite jest obiektywnym punktem końcowym, nieobciążanym brakiem zaślepienia”.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak dodatkowych uwag

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko jedno badanie QUAZAR AML-001 w docelowej populacji oceniające doustną azacytydynę w leczeniu podtrzymującym – niemniej jednak było to prawidłowo przeprowadzone, odpowiednio liczna (N = 472), wieloośrodkowa próba kliniczna z randomizacją i podwójnym zaślepieniem o bardzo dobrej jakości (5 punktów w skali Jadad, niskie ryzyko wystąpienia błędów systematycznych). Ponadto ocenę szpiku kostnego oraz krwi obwodowej (RFS) przeprowadzono centralnie w sposób zaślepiony”;
- Odnalezione badanie uwzględniało populację osób w wieku 55 lat lub więcej, a więc węższą niż wnioskowana populacja (w proponowanym programie lekowym wiek kwalifikowanych pacjentów wynosił 18 lat lub więcej) – wynika to z faktu, że większość pacjentów z AML stanowią osoby starsze (Roboz 2016). Zapis programowy jest odzwierciedleniem wskazania rejestracyjnego i umożliwia podanie leku każdemu dorosłemu pacjentowi, niemniej jednak zakłada się, że populacja kwalifikowana do programu będzie w przeważającej większości obejmowała starsze osoby – 77% osób z AML było w wieku 55 lub więcej lat (obliczenia według danych KRN za 2018 rok, KRN 2022), w związku z czym zawężenie populacji w badaniu do osób starszych nie stanowi istotnego ograniczenia, gdyż populacja badania będzie odpowiadać większości potencjalnej populacji programu lekowego, a nawet może mieć charakter konserwatywny (lepsze wyniki leczenia u młodszych pacjentów). Podobnie bazując na wynikach badania QUAZAR AML-001 europejski organ rejestracyjny dopuścił stosowanie azacytydyny doustnej u wszystkich dorosłych pacjentów.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak dodatkowych uwag

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki oceniające skuteczność kliniczną z badania klinicznego QUAZAR ALM-001 dla bezpośredniego porównania Oral-AZA+BSC vs. PLC+BSC.

##### Przeżycie całkowite (OS)

Poniżej przedstawiono wyniki dla pierwszorzędnego PK z badania QUAZAR ALM-001: przeżycia całkowitego (OS). Było ono zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki oceny przeżycia całkowitego w momencie głównej analizy (odcięcie danych 15 lipca 2019 roku, mediana obserwacji 41,2 miesiące) przedstawiono w publikacji Wei 2020. W abstrakcie konferencyjnym Wei 2021 przedstawiono wyniki dodatkowej analizy OS z dłuższego okresu obserwacji (po zniesieniu zaślepienia w badaniu) – wyniki te odzwierciedlały dodatkowy rok obserwacji, z odcięciem danych we wrześniu 2020 roku i medianą okresu obserwacji 51,7 miesiące.

Tabela 12. Przeżycie całkowite (OS); Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC; badanie QUAZAR ALM-001 (Wei 2020, Wei 2021).

Punkt końcowy	Okres obserwacji (miesiące)	Oral-AZA+BSC (N=238)		PLC+BSC (N=234)		HR/różnica (95% CI)
		Mediana (95%CI)	Liczba zgonów	Mediana (95%CI)	Liczba zgonów	
OS	41,2	24,7 (18,7; 30,5)	158 (66,4%)	14,8 (11,7; 17,6)	171 (73,1%)	różnica 9,9 (4,6; 15,3) miesiące <sup>^</sup> <b>HR = 0,69 (0,55; 0,86), p = 0,0009<sup>*^</sup></b>
	51,2*	24,7 (18,7; 30,5)	165 (69%)	14,8 (11,7; 17,6)	176 (75%)	różnica 9,9 (4,6; 15,3) miesiące <b>HR = 0,69 (0,56; 0,86), p = 0,0008</b>

<sup>^</sup>zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Wei 2020, krzywe Kaplana-Meiera zaczynają się zbiegać w późniejszych punktach czasowych w analizie pierwotnej (po 48 miesiącu), a autorzy odnotowali istotną zależność skuteczności leczenia od czasu podawania leku, uznano założenie proporcjonalności hazardu za niespełnione, w związku z czym w publikacji nie przedstawiono wartości hazardu względnego, jedynie wartość p dla testu log-rank oraz wartość różnicy median przeżycia.

\* dane z [clinicaltrials.gov/EPAR 2021](https://clinicaltrials.gov/EPAR/2021)

\*\*dane z abstraktu konferencyjnego Wei 2021

Zarówno w głównej jak i dodatkowej analizie OS wykazano wydłużenie mediany przeżycia całkowitego o 9,9 miesiąca po zastosowaniu leczenia podtrzymującego doustną azacytydyną: mediana OS wyniosła 24,7 (95%CI: 18,7; 30,5) miesięcy w grupie Oral-AZA+BSC oraz 14,8 (95%CI: 11,7; 17,6) w grupie kontrolnej i różnice te były znamienne statystycznie:  $p = 0,0009$  w analizie głównej oraz  $p = 0,0008$  w analizie w dłuższym okresie obserwacji.

**Tabela 13. Przeżycie całkowite (OS); Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC; badanie QUAZAR ALM-001 (Wei 2020, Wei 2021).**

Punkt końcowy	Oral-AZA+BSC (N=238)	PLC+BSC (N=234)	Różnica (95%CI)
1-roczy OS	72,8%	55,8%	17,0% (8,4; 25,6)
2-letni OS	50,6%	37,1%	13,5% (4,5; 22,5)
3-letni OS*	37,4%	27,9%	9,5% (0,9; 18,1)

\* dane z abstraktu konferencyjnego Wei 2021

W grupie Oral-AZA+BSC w porównaniu do grupy PLC+BSC wykazano istotny statystycznie wyższy odsetek pacjentów z 1-roczy, 2-letnim oraz 3-letnim przeżyciem całkowitym. Przeżycie jednoroczne w grupie chorych otrzymujących terapię Oral-AZA+BSC wyniosło 72,8% oraz 55,8% w grupie kontrolnej [różnica 17,0% (95%CI: 8,4; 25,6)]. Dwuletnie przeżycie (raportowane w głównej analizie) wyniosło 50,6% vs 37,1%, [różnica 13,5% (95%CI: 4,5; 22,5)], natomiast po 3 latach wynosiło odpowiednio 37,4% i 27,9% [różnica 9,5% (95%CI: 0,9; 18,1)].

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki OS dla różnorodnych subpopulacji, obejmujących m.in.: parametry demograficzne (wiek, rasa, płeć), stan kliniczny (ECOG, typ AML, wcześniejsze terapie). Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 5.4.1 AKL wnioskodawcy.

#### Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)

Poniżej przedstawiono wyniki dla drugorzędowego PK z badania QUAZAR ALM-001: przeżycia wolnego od progresji (RFS). Było ono zdefiniowane jako czas od randomizacji do nawrotu choroby lub zgonu. Ocenę nawrotu prowadzono w oparciu o kryteria International Working Group 2003 (Cheson 2003), w ramach centralnej oceny wykonywanej przez hematopatologa nieświadomego przydziału pacjentów do poszczególnych grup interwencji, na podstawie badania szpiku kostnego oraz krwi obwodowej. Ogółem, obecność > 5% blastów w szpiku kostnym lub krwi obwodowej świadczyła o nawrocie choroby.

**Tabela 14. Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC; badanie QUAZAR ALM-001 (Wei 2020)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [miesiące]	Oral-AZA+BSC (N=238)		PLC+BSC (N=234)		HR/różnica (95% CI)
		Mediana [miesiące] (95%CI)	Liczba zdarzeń	Mediana [miesiące] (95%CI)	Liczba zdarzeń	
RFS	41,2	10,2 (7,9; 12,9)	164 (68,9%)	4,8 (4,6; 6,4)	182 (77,4%)	różnica 5,3 (3,1; 7,5) <sup>^</sup> HR = 0,65 (0,52; 0,81) <sup>^^</sup> p = 0,0001 <sup>^^^</sup>

<sup>^</sup> dane pochodzą z dokumentu EPAR 2021; różnica dokładniejszych wartości mediany, tzn. 10,15 vs 4,83 (Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC) wynosiła 5,32;

<sup>^^</sup> dane z [clinicaltrials.gov/EPAR 2021](https://clinicaltrials.gov/EPAR/2021/);

<sup>^^^</sup> wartość p dla 2-stronnego testu log-rank, ze stratyfikacją względem wieku, kategorii ryzyka cytogenetycznego, oraz stosowania terapii konsolidującej.

**Tabela 15. Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC; badanie QUAZAR ALM-001 (Wei 2020)**

Punkt końcowy	Oral-AZA+BSC (N=238)	PLC+BSC (N=234)	Różnica (95%CI)
6-miesięczny RFS	67,4%	45,2%	22,2 (13,2; 31,2)
1-roczy RFS	44,9%	27,4%	17,5 (8,5; 26,4)

W grupie Oral-AZA+BSC w porównaniu do grupy PLC+BSC wykazano istotny statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby o około 5,3 miesiąca: 10,2 (95%CI: 7,9; 12,9) miesiąca vs 4,8 (95%CI: 4,6; 6,4) miesiąca, MD = 5,3 (95%CI: 3,1; 7,5) miesiące. Wskaźnik HR wskazywał na 35% zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby lub zgonu po zastosowaniu Oral-AZA+BSC, w porównaniu do PLC+BSC: HR = 0,65 (95%CI: 0,52; 0,81).

6-miesięczne RFS wyniosło 67,4% w grupie Oral-AZA+BSC w porównaniu do 45,2% w grupie PLC+BSC, różnica 22,2% (95%CI: 13,2; 31,2) punktów procentowych, natomiast odsetek pacjentów bez zdarzeń RFS po roku terapii wynosił 44,9% vs 27,4% (Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC), różnica 17,5% (95%CI: 8,5; 26,4).

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki RFS dla różnorodnych subpopulacji, obejmujących m.in.: parametry demograficzne (wiek, rasa, płeć), stan kliniczny (ECOG, typ AML, wcześniejsze terapie). Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 5.4.2 AKL wnioskodawcy.

#### Ryzyko nawrotu choroby

Poniżej przedstawiono wyniki dla drugorzędowego PK z badania QUAZAR ALM-001: ryzyko nawrotu choroby.

**Tabela 16. Ocena ryzyka nawrotu choroby z badania QUAZAR AML-001.**

Punkt końcowy	Oral-AZA+BSC (N=238)	PLC+BSC (N=234)	RR/RD/NNT/MD (95%CI)
Chorzy z nawrotem choroby	154/238 (64,7%*)	179/234 (76,5%*)	RR = 0,85 (95% CI: 0,75; 0,95)*, p = 0,0053 RD = -0,12 (95% CI: -0,20; -0,04) NNT = 9 (95% CI: 6; 28)
Mediana czasu do nawrotu choroby [miesiące] (95%CI)	10,20 (8,30; 13,40)	4,90 (4,60; 6,40)	MD = 5,30*
Mediana czasu do przerwania leczenia z powodu nawrotu choroby [miesiące] (95%CI)	14,60 (11,30; 20,10)	6,90 (5,30; 7,90)	MD = 7,70*
Częstość nawrotu po 6 miesiącach (95%CI)	0,31 (0,25; 0,37)	0,54 (0,48; 0,61)	MD = -0,24*
Częstość nawrotu po 1 roku (95%CI) ^	0,53 (0,46; 0,59)	0,72 (0,65; 0,77)	MD = -0,19*
Częstość nawrotu po 2 latach (95%CI)^	0,69 (0,62; 0,75)	0,82 (0,76; 0,86)	MD = -0,13*

\* obliczenia wnioskodawcy, na podstawie dostępnych danych;

^ obliczono na podstawie wartości skumulowanej funkcji częstości, uzyskanej w ramach analizy przeżycia z modelem kompetencyjnego ryzyka; kompetencyjnym zdarzeniem dla nawrotu choroby w tej analizie był zgon.

W momencie głównej analizy z badania odnotowano 154 (65,7%) chorych z nawrotem choroby w grupie Oral-AZA+BSC oraz 179 (76,5%) w grupie PLC+BSC. Zaobserwowana różnica wskazuje na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby wśród pacjentów z grupy leczonej wnioskowaną interwencją: RR = 0,85 (95% CI: 0,75; 0,95), p = 0,0053, NNT = 9 (95% CI: 6; 28).

Mediana czasu do nawrotu choroby była wyższa u pacjentów otrzymujących Oral-AZA+BSC w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC+BSC: 10,2 (95%CI: 8,30; 13,40) miesiące vs 4,90 (95%CI: 4,60; 6,40), podobnie jak mediana czasu do przerwania leczenia z powodu nawrotu choroby: 14,60 (95%CI: 11,30; 20,10) vs 6,90 (95%CI: 5,30; 7,90).

Częstość nawrotu po 6 miesiącach wynosiła 0,31 (95%CI: 0,25; 0,37) w grupie Oral-AZA+BSC oraz 0,54 (95%CI: 0,48; 0,61) w grupie PLC+BSC. Po roku oraz po 2 latach częstość nawrotu w grupie leczonej wnioskowaną interwencją utrzymywała się na poziomie niższym niż w grupie PLC+BSC, odpowiednio: 0,53 (95% CI: 0,46; 0,59) vs 0,72 (95% CI: 0,65; 0,77) oraz 0,69 (95% CI: 0,62; 0,75) vs 0,82 (95% CI: 0,76; 0,86).

#### Ocena skuteczności u pacjentów z nawrotem choroby, otrzymujących zintensyfikowane leczenie

Pacjenci u których w trakcie trwania badania QUAZAR AML-001 wystąpił wczesny nawrót choroby, zdefiniowany jako stwierdzenie 5-15% blastów w szpiku lub krwi obwodowej, mogli otrzymać bardziej intensywne leczenie: podawanie leku przez 21 dni w cyklu, zamiast standardowych 14 dni. Poniżej przedstawiono wyniki leczenia w takiej grupie pacjentów.

Zintensyfikowane leczenie otrzymało 91 chorych: 51 (21%) w grupie Oral-AZA+BSC oraz 40 (17%) w grupie PLC+BSC. Mediana czasu do intensyfikacji leczenia wynosiła 9,2 (zakres: 1,0-52,7) miesiące w grupie Oral-AZA+BSC oraz 6,0 (zakres: 0,5-19,3) miesiące w grupie PLC+BSC. Pacjenci przeciętnie otrzymywali 2 cykle intensywnego leczenia: mediana liczby cykli wyniosła 2 (zakres: 1-45) w grupie Oral-AZA+BSC oraz 2 (zakres

1-16) w grupie PLC+BSC. Więcej niż 3 cykle zintensyfikowanego leczenia otrzymało 43% chorych z grupy Oral-AZA+BSC, oraz 18% z grupy placebo.

**Tabela 17. Wyniki oceny skuteczności klinicznej wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie; Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC; badanie QUAZAR ALM-001.**

Punkt końcowy	Oral-AZA+BSC (N=51)	PLC+BSC (N=40)	RB/RD (95%CI)
Mediana OS wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie [miesiące]	22,8	14,6	b.d.
Uzyskanie CR w wyniku zintensyfikowania leczenia (populacja z potwierdzonym centralnie udziałem blastów), n/N (%)	10/43 (23,3%)	4/35 (11,4%)	RB = 2,03 (95% CI: 0,70; 5,93), p = 0,1932 RD = 0,12 (95% CI: -0,05; 0,28), p = 0,1587

U pacjentów leczonych zintensyfikowanym leczeniem mediana OS wyniosła 22,8 miesięcy w grupie Oral-AZA+BSC oraz 14,6 miesięcy w grupie PLC+BSC. Wśród 78 chorych (43 w grupie Oral-AZA+BSC oraz 35 w grupie PLC+BSC), którzy dodatkowo mieli potwierdzony centralnie udział blastów  $\geq 5\%$  w komórkach szpiku kostnego (przed lub pierwszego dnia rozpoczęcia leczenia zintensyfikowaną dawką), 10/43 (23%) chorych z grupy Oral-AZA+BSC oraz 4/35 (11%) z grupy PLC+BSC uzyskało ponownie całkowitą remisję w trakcie zintensyfikowanej terapii (różnice nie były istotne statystycznie).

#### Obecność choroby resztkowej (MRD)

W badaniu QUAZAR AML-001 przeprowadzono szczegółową analizę skuteczności klinicznej azacytydyny podawanej doustnie w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na status (obecność lub brak) mierzalnej choroby resztkowej (MRD, ang. measurable residual disease) w momencie randomizacji do przedmiotowego badania. Wyniki przedstawiono w publikacji Roboz 2022.

Przedmiotową subpopulację stanowili pacjenci z możliwym do oceny statusem MRD (463/472 [98,1%], 236 vs 227, Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC), definiowani jako chorzy z dostępną próbką szpiku kostnego w której można było przeprowadzić analizę wyjściowo, oraz próbka z przynajmniej 1 wizyty w ramach oceny w okresie obserwacji. Ocenę MRD prowadzono centralnie, za pomocą metody wieloparametrowej cytometrii przepływowej – status dodatni zdefiniowano przez obecność 0,1% lub więcej komórek nowotworowych w próbce szpiku kostnego. Wyjściowo, 103 (44%) pacjentów z grupy otrzymującej Oral-AZA+BSC, oraz 116 (51%) z grupy PLC+BSC miało status MRD+ (obecna mierzalna choroba resztkowa).

**Tabela 18. Status MRD wśród pacjentów z możliwą oceną MRD w badaniu QUAZAR ALM-001 [Roboz 2022]**

Status MRD	Oral-AZA+BSC N = 236	PLC+BSC N = 227	Ogółem N = 463
MRD- (< 0,1% komórek nowotworowych w próbce szpiku kostnego)	133 (56%)	111 (49%)	244 (53%)
MRD+ ( $\geq 0,1\%$ komórek nowotworowych w próbce szpiku kostnego)	103 (44%)	116 (51%)	219 (47%)
MRD+: 0,1-0,5% komórek nowotworowych w próbce szpiku	63 (27%)	69 (30%)	132 (29%)
MRD+: $\geq 0,5\%$ -1,0% komórek nowotworowych w próbce szpiku	16 (7%)	20 (9%)	36 (8%)
MRD+: >1% komórek nowotworowych w próbce szpiku	24 (10%)	27 (12%)	51 (11%)

Większość pacjentów ze statusem MRD+ (132/219, 60%) miała <0,5% komórek nowotworowych w próbce szpiku, a ogólnie mediana udziału blastów w komórkach szpiku kostnego dla pacjentów z MRD+ wynosiła 2,5% (zakres: 0,0%-5,0%) w grupie Oral-AZA+BSC oraz 2,0% (zakres: 0,0%-6,5%) w grupie PLC+BSC. Wartości te w podgrupie MRD- wyniosły odpowiednio 1,5% (zakres: 0,0%-4,5%) oraz 2,0% (zakres: 0,0%-4,5%).

**Tabela 19. OS i RFS w podgrupach wyróżnionych pod względem statusu MRD; Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC, badanie QUAZAR AML-001 [Roboz 2022]**

Punkt końcowy	Oral-AZA+BSC		PLC+BSC		HR (95%CI)
	N	Mediana (miesiące)	N	Mediana (miesiące)	
<b>MRD+</b>					
OS	103	14,6	116	10,4	<b>0,69 (0,51; 0,93)</b>
RFS	103	7,1	116	2,7	<b>0,58 (0,43; 0,78)</b>
<b>MRD-</b>					
OS	133	30,1	111	24,3	0,81 (0,59; 1,12)
RFS	133	13,4	111	7,8	<b>0,71 (0,52; 0,98)</b>

Dla OS w podgrupie MRD+ obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu Oral-AZA+BSC [HR = 0,69 (95%CI: 0,51; 0,93)], natomiast wynik OS w podgrupie MRD- liczbowo wskazywał na zmniejszenie tego ryzyka, lecz wynik nie był znamieny statystycznie [HR = 0,81 (95%CI: 0,59; 1,12)].

Dla RFS w obu podgrupach wykazano istotny statystycznie, korzystny efekt zastosowania schematu Oral-AZA+BSC w porównaniu z PLC+BSC: MRD+ [HR = 0,58 (95%CI: 0,43; 0,78)], mediany 7,1 vs 2,7 miesiący, MRD-: [HR = 0,71 (95%CI: 0,52; 0,98)], mediany 13,4 vs 7,8 miesiący.

W publikacji Roboz 2022 uwzględniono również dodatkowy PK – odpowiedź MRD, który zdefiniowano jako uzyskanie statusu MRD- w ciągu przynajmniej 2 kolejnych wizyt w ramach oceny skuteczności stosowanych terapii przez pacjentów z wyjściowym statusem MRD+. Wyniki dla tego PK przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi MRD; Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC, badanie QUAZAR AML-001 [Roboz 2022]**

Punkt końcowy	Oral-AZA+BSC	PLC+BSC	OR (95%CI)
Pacjenci z odpowiedzią MRD <sup>^</sup>	38/103 (37%)	22/116 (19%)	<b>2,50 (1,35; 4,61)</b>
Czas do odpowiedzi MRD ≤ 3 miesiący	22/38 (58%)	15/22 (68%)	X
Czas do odpowiedzi MRD > 3 do ≤ 6 miesiący	7/38 (18%)	6/22 (27%)	X
Czas do odpowiedzi MRD > 6 miesiący	9/38 (24%)	1/22 (5%)	X

<sup>^</sup> odpowiedź MRD zdefiniowano jako uzyskanie statusu MRD- na przynajmniej 2 kolejnych wizytach w populacji pacjentów z wyjściowym statusem MRD+.

Chorzy z MRD+ na początku badania, otrzymujący schemat Oral-AZA+BSC mieli istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania statusu MRD- niż pacjenci otrzymujący jedynie PLC+BSC: 37% vs 19%, OR = 2,50 (95% CI: 1,35; 4,61). Większość pacjentów uzyskujących odpowiedź MRD, uzyskiwała ją w ciągu pierwszych 3 miesięcy (58% vs 68%, Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC).

#### Jakość życia

W badaniu QUAZAR AML-001 ocenę jakości życia prowadzono przy użyciu dwóch kwestionariuszy: FACIT (ocena objawów zmęczenia – FACIT-Fatigue) oraz EQ-5D-3L. Została ona przeprowadzona na podstawie subpopulacji pacjentów, którzy wypełnili wyjściowo dany kwestionariusz oceny jakości życia oraz mieli przynajmniej 1 ocenę poza wyjściową – w przypadku skali FACIT-Fatigue było to 225/238 (94,5%) pacjentów z grupy Oral-AZA+BSC, oraz 219/234 (93,6%) z grupy PLC+BSC, natomiast dla kwestionariusza EQ-5D-3L liczby te wyniosły odpowiednio 225/238 (94,5%) oraz 217/234 (92,7%).

**Tabela 21. Ocena jakości życia według skal: FACIT-Fatigue i EQ-5D-3L; Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC; badanie QUAZAR ALM-001**

Punkt końcowy	Oral-AZA+BSC	PLC+BSC	MD/HR (95%CI)
Skala FACIT-Fatigue			
Zmiana średniego wyniku skali FACIT-Fatigue (95% CI)	-0,60 (-2,19; 0,99)	0,29 (-1,44; 2,02)	MD = -0,89 (95% CI: -2,37; 0,59)
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku FACIT-Fatigue, mediana [tygodnie]	41	44	HR = 1,06 (95% CI: 0,80; 1,40), p = 0,6984
Skala EQ-5D3L3L			
Zmiana średniego wyniku wskaźnika HUI ( <i>health utility index</i> ) skali EQ-5D-3L (95% CI)	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,00 (-0,02; 0,02)	MD = -0,01 (95% CI: -0,03; 0,01)
Zmiana średniego wyniku wskaźnika VAS ( <i>visual analog scale</i> ) skali EQ-5D-3L (95% CI)	2,64 (-0,59; 5,86)	3,59 (0,01; 7,17)	MD = -0,95 (95% CI: -4,38; 2,47)
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wskaźnika HUI skali EQ-5D-3L, mediana [tygodnie]	200	164	HR = 0,91 (95% CI: 0,62; 1,34), p = 0,6330
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wskaźnika VAS skali EQ-5D-3L, mediana [tygodnie]	NO	136	HR = 0,86 (95% CI: 0,61; 1,22), p = 0,4019

Raportowana różnica w zmianie wyniku FACIT-Fatigue pomiędzy ocenianymi grupami nie była istotna statystycznie: MD = -0,89 (95% CI: -2,37; 0,59), co wskazuje na brak pogorszenia jakości życia pacjentów po wprowadzeniu do leczenia doustnej azacytydyny względem terapii z użyciem placebo. Mediana czasu do pogorszenia jakości życia według oceny FACIT-Fatigue wyniosła 41 tygodni w grupie Oral-AZA+BSC oraz 44 tygodnie w grupie PLC+BSC i również nie była istotna statystycznie: HR = 1,06 (95% CI: 0,80; 1,40).



Wyniki oceny kwestionariusza EQ-5D-3L wskazywały na brak istotnych różnic między analizowanymi grupami, co świadczy o braku upośledzenia jakości życia pacjenta po zastosowaniu doustnej azacytydyny względem terapii z użyciem placebo: MD = -0,01 (95%CI: -0,03; 0,01) dla wskaźnika HUI, oraz MD = -0,95 (95%CI: -4,38; 2,47) dla skali VAS.

### Hospitalizacje

W badaniu QUAZAR AML-001 przeprowadzono szczegółową analizę hospitalizacji i zostały one przedstawione w publikacji Oliva 2020. Ocenę ryzyka hospitalizacji oraz czasu jej trwania prowadzono w populacji chorych biorących udział w badaniu, od momentu wyrażenia zgody na udział do 28 dni po ostatniej dawce leczenia w ramach badania. Średni miesięczny czas trwania hospitalizacji (przyjmując miesiąc jako 30 dni) obliczano dzieląc połączoną liczbę dni hospitalizacji przez liczbę pacjentów uczestniczących w badaniu w danym punkcie czasowym. Przeprowadzono również analizę częstości hospitalizacji oraz czasu jej trwania, skorygowanych o czas ekspozycji na Oral-AZA oraz PLC (tzn. podzielono średnią liczbę hospitalizacji lub dni hospitalizacji przez okres ekspozycji wyrażony w pacjentolatach). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 22. Ocena hospitalizacji pacjentów Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC; badanie QUAZAR ALM-001 [Oliva 2020]**

Punkt końcowy	Oral-AZA+BSC	PLC+BSC	MD/HR (95%CI)
Ekspozycja na leczenie w pacjentolatach	363,8	234,9	-
Pacjenci wymagający hospitalizacji, n (%)	108 (45,8%)	118 (50,6%)	RR* = 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,2908 RD* = -0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,2896
Ogólna liczba hospitalizacji	173	151	-
Częstość hospitalizacji skorygowana o ekspozycję na leczenie [liczba hospitalizacji/pacjentolata]	0,48	0,64	<b>RR = 0,740 (0,595; 0,920)</b> <b>p = 0,0068</b>
Ogólna liczba dni z hospitalizacją	2872	3139	-
Liczba dni hospitalizacji skorygowana o ekspozycję na leczenie [liczba dni/pacjentolata]	7,89	13,36	<b>RR = 0,591 (0,562; 0,621)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

W badaniu QUAZAR ALM-001 hospitalizacji poddano 108 (45,8%) chorych w grupie Oral-AZA+BSC oraz 118 (50,6%) w grupie PCL+BSC. Całkowita liczba hospitalizacji w tych grupach wyniosła odpowiednio 173 vs 151. Częstość hospitalizacji skorygowana o czas ekspozycji na leczenie była istotnie statystycznie niższa w grupie Oral-AZA+BSC: 0,48/pacjentolat vs 0,64/pacjentolat, [RR = 0,740 (95%CI: 0,595; 0,920), p = 0,0068 w grupie PCL+BSC]. Całkowita liczba dni hospitalizacji wynosiła 2872 w grupie Oral-AZA+BSC oraz 3139 w grupie PLC+BSC – po dopasowaniu tej liczby względem czasu ekspozycji, była ona istotnie mniejsza u osób otrzymujących schemat Oral-AZA+BSC: 7,89/pacjentolat oraz 13,36/pacjentolat, [RR = 0,591 (95%CI: 0,562; 0,621), p < 0,0001].

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu QUAZAR ALM-001 ocenę bezpieczeństwa prowadzono od momentu podpisania przez pacjenta zgody na udział w badaniu do 28 dni po ostatniej dawce leku. Premedykacja (profilaktyka przeciwwymiotna) związana ze zdarzeniami żołądkowo-jelitowymi oraz hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi była dozwolona zgodnie z decyzją badacza. Nawrót AML nie był traktowany jako zdarzenie w analizie bezpieczeństwa.

Populację bezpieczeństwa w badaniu QUAZAR AML-001 stanowili pacjenci otrzymujących przynajmniej 1 dawkę przypisanego leczenia: 236 w grupie Oral-AZA+BSC oraz 233 w grupie PLC+BSC. Mediana liczby cykli terapii Oral-AZA+BSC wyniosła 12 (zakres: 1-80), natomiast PLC+BSC – 6 cykli (zakres: 1-73).

W trakcie terapii zdarzenia niepożądane wystąpiły w obu ramionach: przynajmniej jedno AEs bez względu na stopień nasilenia stwierdzono u 97,9% chorych z grupy Oral-AZA+BSC oraz u 96,6% chorych z grupy PLC+BSC. Szczegółowe dane na temat bezpieczeństwa zostały przedstawione w publikacjach Wei 2020 oraz Ravandi 2021. W niniejszym AWA przedstawiono informacje na temat:

- ogólnych zdarzeń niepożądanych;
- wybranych (występujących u >15% pacjentów) poszczególne AE bez względu na stopień nasilenia;
- wybranych (występujących u >5% pacjentów) poszczególne AE w nasileniu stopnia 3 i 4.
- AE występujących wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie.

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy przedstawiono również szczegółowe dane na temat AE w podziale na występowanie w poszczególnych cyklach leczenia: rozdz. 5.5.4 AKL wnioskodawcy.

#### Ogólne zdarzenia niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono informacje odnośnie liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane klasyfikowane w ogólnych kategoriach.

**Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa – ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC; badanie QUAZAR AMLp-001 [Wei 2020, Ravandi 2021]**

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC (N = 236) n (%)*	PLC+BSC (N = 233) n (%)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
≥ 1 AEs ogółem	231 (97,9%)	225 (96,6%)	1,01 (0,98; 1,05) p = 0,3869	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3861
≥ 1 AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia	169 (71,6%)	147 (63,1%)	1,14 (1,00; 1,29) p = 0,0504	<b>0,09 (0,00; 0,17)</b> <b>p = 0,0483</b>
≥ 1 SAEs (ciężkie AEs)	79 (33,5%)	59 (25,3%)	1,32 (0,99; 1,76) p = 0,0545	0,08 (0,00; 0,16) p = 0,0517
≥ 1 żołądkowo-jelitowe AEs	215 (91,1%)	144* (62%)	<b>1,47 (1,32; 1,64)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,29 (0,22; 0,37)</b> <b>NNH = 4 (3; 5)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
≥ 1 hematologiczne AEs	155 (65,7%)	110 (47,2%)	<b>1,39 (1,18; 1,64)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,18 (0,10; 0,27)</b> <b>NNH = 6 (4; 11)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
≥ 1 zakażenie	146* (62%)	123* (53%)	<b>1,17 (1,00; 1,37)</b> <b>p = 0,0483</b>	<b>0,09 (0,00; 0,18)</b> <b>NNH = 12 (6; 630)</b> <b>p = 0,0461</b>
≥ 1 AEs prowadzące do zakłócenia schematu dawkowania leku	102 (43,2%)	40 (17,2%)	<b>2,52 (1,83; 3,46)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,26 (0,18; 0,34)</b> <b>NNH = 4 (3; 6)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
≥ 1 AEs prowadzące do redukcji dawki leku	37 (15,7%)	6 (2,6%)	<b>6,09 (2,62; 14,15)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,13 (0,08; 0,18)</b> <b>NNH = 8 (6; 13)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
≥ 1 AEs prowadzące do zakończenia leczenia ocenianym lekiem	31 (13,1%)	10 (4,3%)	<b>3,06 (1,54; 6,10)</b> <b>p = 0,0015</b>	<b>0,09 (0,04; 0,14)</b> <b>NNH = 12 (8; 27)</b> <b>p = 0,0006</b>
Konieczność hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny	108 (45,8%)	118 (50,6%)	0,90 (0,75; 1,09) p = 0,2908	-0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,2896
≥ 1 AEs prowadzące do zgonu	9 (3,8%)	4 (1,7%)	2,22 (0,69; 7,11) p = 0,1789	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1648

\*obliczenia własne wnioskodawcy, przeprowadzone na podstawie dostępnych danych;

W badaniu QUAZAR AML-001 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla ryzyka wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W grupie Oral-AZA+BSC względem PLC+BSC wykazano istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń:

- żołądkowo-jelitowych – wzrost ryzyka o 47% [RR = 1,47 (95%CI: 1,32; 1,64), p < 0,0001; NNH = 4 (95%CI: 3; 5)];
- hematologicznych – wzrost ryzyka o 39% [RR = 1,39 (95%CI: 1,18; 1,64), p < 0,0001; NNH = 6 (95%CI: 4; 11)];
- zakażeń – wzrost ryzyka o 17% [RR = 1,17 (95%CI: 1,00; 1,37) p = 0,0483; NNH = 12 (95%CI: 6; 630)];
- prowadzących do zakłócenia schematu dawkowania leku – wzrost ryzyka o 152% [RR = 2,52 (95%CI 1,83; 3,46), p < 0,0001; NNH = 4 (95%CI 3; 6)];
- prowadzących do zmniejszenia dawki leku – wzrost ryzyka o 509% [RR = 6,09 (95%CI: 2,62; 14,15), p < 0,0001; NNH = 8 (95%CI: 6; 13)];

- prowadzących do zakończenia leczenia ocenianym lekiem – wzrost ryzyka o 206% [RR = 3,06 (95%CI: 1,54; 6,10), p = 0,0015; NNH = 12 (95%CI: 8; 27)].

#### Określone zdarzenia niepożądane, niezależnie od stopnia nasilenia

W poniższej tabeli przedstawiono informacje odnośnie ryzyka wystąpienia wybranych (występujących u >15% pacjentów) określonych zdarzeń niepożądanych, niezależnie od stopnia nasilenia. Dane dla wszystkich AE przedstawiono w rozdz. 5.5.2 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia występujące u co najmniej 15% pacjentów w jakiegokolwiek grupie; Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC; badanie QUAZAR AML-001 [Wei 2020]**

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC (N = 236) n (%)*	PLC+BSC (N = 233) n (%)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nudności	153 (64,8%)	55 (23,6%)	<b>2,75 (2,14; 3,52)</b> p < 0,0001	<b>0,41 (0,33; 0,49)</b> NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Wymioty	141 (59,7%)	23 (9,9%)	<b>6,05 (4,05; 9,05)</b> p < 0,0001	<b>0,50 (0,43; 0,57)</b> NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
Biegunka	119 (50,4%)	50 (21,5%)	<b>2,35 (1,78; 3,10)</b> p < 0,0001	<b>0,29 (0,21; 0,37)</b> NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Neutropenia	105 (44,5%)	61 (26,2%)	<b>1,70 (1,31; 2,20)</b> p < 0,0001	<b>0,18 (0,10; 0,27)</b> NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001
Zaparcia	91 (38,6%)	56 (24,0%)	<b>1,60 (1,21; 2,12)</b> p = 0,0009	<b>0,15 (0,06; 0,23)</b> NNH = 7 (5; 17) p = 0,0006
Małopłytkowość	79 (33,5%)	63 (27,0%)	1,24 (0,94; 1,63) p = 0,1311	0,06 (-0,02; 0,15) p = 0,1282
Zmęczenie	70 (29,7%)	45 (19,3%)	<b>1,54 (1,11; 2,13)</b> p = 0,0103	<b>0,10 (0,03; 0,18)</b> NNH = 10 (6; 39) p = 0,0086
Niedokrwistość	48 (20,3%)	42 (18,0%)	1,13 (0,78; 1,64) p = 0,5252	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5244
Astenia	44 (18,6%)	13 (5,6%)	<b>3,34 (1,85; 6,04)</b> p < 0,0001	<b>0,13 (0,07; 0,19)</b> NNH = 8 (6; 14) p < 0,0001
Gorączka	36 (15,3%)	44 (18,9%)	0,81 (0,54; 1,21) p = 0,2975	-0,04 (-0,10; 0,03) p = 0,2957
Kaszel	29 (12,3%)	39 (16,7%)	0,73 (0,47; 1,15) p = 0,1736	-0,04 (-0,11; 0,02) p = 0,1706

W grupie Oral-AZA+BSC względem PLC+BSC wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych:

- nudności – wzrost ryzyka o 175% [RR = 2,75 (95%CI: 2,14; 3,52), p < 0,0001; NNH = 3 (95%CI: 3; 4)];
- wymioty – wzrost ryzyka o 505% [RR = 6,05 (95%CI: 4,05; 9,05), p < 0,0001; NNH = 3 (95%CI: 2; 3)];
- biegunka – wzrost ryzyka o 135% [RR = 2,35 (95%CI: 1,78; 3,10), p < 0,0001; NNH = 4 (95%CI: 3; 5)];
- neutropenia – wzrost ryzyka o 70% [RR = 1,70 (95%CI: 1,31; 2,20), p < 0,0001; NNH = 6 (95%CI: 4; 11)];
- zaparcia – wzrost ryzyka o 60% [RR = 1,60 (95%CI: 1,21; 2,12), p = 0,0009; NNH = 7 (95%CI: 5; 17)];
- zmęczenie – wzrost ryzyka o 54% [RR = 1,54 (95%CI: 1,11; 2,13), p = 0,0103; NNH = 10 (95%CI: 6; 39)];
- astenia - wzrost ryzyka o 234% [RR = 3,34 (95%CI: 1,85; 6,04), p < 0,0001; NNH = 8 (95%CI: 6; 14)].

#### Określone zdarzenia niepożądane, w stopniu nasilenia 3 lub 4

W poniższej tabeli przedstawiono informacje odnośnie ryzyka wystąpienia wybranych (występujących u >5% pacjentów) zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3 lub 4. Dane dla wszystkich AE przedstawiono w rozdz. 5.5.3 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 25. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3 lub 4 występujące u co najmniej 5% pacjentów w jakiegokolwiek grupie; Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC; badanie QUAZAR AML-001**

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC (N = 236) n (%)*	PLC+BSC (N = 233) n (%)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Biegunka	12 (5,1%)	3 (1,3%)	<b>3,95 (1,13; 13,81)</b> p = 0,0316	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> NNH = 27 (15; 156) p = 0,0183
Neutropenia	97 (41,1%)	55 (23,6%)	<b>1,74 (1,32; 2,30)</b> p < 0,0001	<b>0,17 (0,09; 0,26)</b> NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001
Małopłytkowość	53 (22,5%)	50 (21,5%)	1,05 (0,74; 1,47) p = 0,7940	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7940
Niedokrwistość	33 (14,0%)	30 (12,9%)	1,09 (0,69; 1,72) p = 0,7252	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7250
Gorączka neutropeniczna	27 (11,4%)	18 (7,7%)	1,48 (0,84; 2,61) p = 0,1756	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,1706
Leukopenia	18 (7,6%)	14 (6,0%)	1,27 (0,65; 2,49) p = 0,4883	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4865

W grupie Oral-AZA+BSC względem PLC+BSC wykazano istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych:

- biegunka - wzrost ryzyka o 295% [RR = 3,95 (95%CI: 1,13; 13,81), p = 0,0316; NNH = 27 (95%CI: 15; 156)]
- neutropenia - wzrost ryzyka o 74% [RR = 1,74 (95%CI: 1,32; 2,30), p < 0,0001; NNH = 6 (95%CI: 4; 11)].

#### AE występujących wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie

W poniższej tabeli przedstawiono informacje odnośnie AE występujących wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie. Dla zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia, przedstawiono występujące u co najmniej 15% pacjentów, natomiast dla zdarzeń niepożądanych występujących w 3 lub 4 stopniu nasilenia, przedstawiono występujące u co najmniej 5% pacjentów.

**Tabela 26. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane występujących wśród pacjentów otrzymujących zintensyfikowane leczenie**

Zdarzenie niepożądane	Oral-AZA+BSC (N = 236) n (%)*	PLC+BSC (N = 233) n (%)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AE ogółem				
Gorączka neutropeniczna	12/51 (23,5%)	1/40 (2,5%)	<b>9,41 (1,28; 69,37)</b> p = 0,0278	<b>0,21 (0,08; 0,34)</b> NNH = 5 (3; 12) p = 0,0011
Małopłytkowość	11/51 (21,6%)	9/40 (22,5%)	0,96 (0,44; 2,09) p = 0,9151	-0,01 (-0,18; 0,16) p = 0,9153
Niedokrwistość	11/51 (21,6%)	8/40 (20,0%)	1,08 (0,48; 2,43) p = 0,8552	0,02 (-0,15; 0,18) p = 0,8545
Neutropenia	10/51 (19,6%)	4/40 (10,0%)	1,96 (0,66; 5,79) p = 0,2231	0,10 (-0,05; 0,24) p = 0,1886
Gorączka	7/51 (13,7%)	8/40 (20,0%)	0,69 (0,27; 1,73) p = 0,4256	-0,06 (-0,22; 0,09) p = 0,4300
AE o nasileniu 3-4 stopnia				
Gorączka neutropeniczna	12/51 (23,5%)	1/40 (2,5%)	<b>9,41 (1,28; 69,37)</b> p = 0,0278	<b>0,21 (0,08; 0,34)</b> NNH = 5 (3; 12) p = 0,0011
Małopłytkowość	9/51 (17,6%)	12/40 (30,0%)	0,59 (0,28; 1,26) p = 0,1704	-0,12 (-0,30; 0,05) p = 0,1699
Niedokrwistość	8/51 (15,7%)	7/40 (17,5%)	0,90 (0,36; 2,26) p = 0,8169	-0,02 (-0,17; 0,14) p = 0,8179
Neutropenia	11/51 (21,6%)	5/40 (12,5%)	1,73 (0,65; 4,56) p = 0,2717	0,09 (-0,06; 0,24) p = 0,2437
Zmęczenie	3/51 (5,9%)	0/40 (0,0%)	5,52 (0,29; 103,86) p = 0,2539	0,06 (-0,02; 0,13) p = 0,1289
Zaparcia	3/51 (5,9%)	0/40 (0,0%)	5,52 (0,29; 103,86)	0,06 (-0,02; 0,13)

p = 0,2539

p = 0,1289

\*obliczenia własne wnioskodawcy, przeprowadzone na podstawie dostępnych danych;

Zintensyfikowane leczenie otrzymało 91 chorych: 51 (21%) w grupie Oral-AZA+BSC oraz 40 (17%) w grupie PLC+BSC.

Najczęstszymi AE wśród pacjentów otrzymujących Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC były: gorączka neutropeniczna (23,5% vs 2,5%), małopłytkowość (21,6% vs 22,5%) oraz niedokrwistość (21,6% vs 20,0%). Istotny statystycznie wzrost ryzyka w grupie Oral-AZA+BSC wykazano dla gorączki neutropenicznej – wzrost ryzyka o 841% [RR = 9,41 (95%CI: 1,28; 69,37), p = 0,0278; NNH = 5 (95%CI: 3; 12)].

Najczęstszymi AE o 3 lub 4 stopniu nasilenia wśród pacjentów otrzymujących Oral-AZA+BSC vs PLC+BSC były: gorączka neutropeniczna (23,5% vs 2,5%), małopłytkowość (17,6% vs 30,0%) oraz neutropenia (21,6% vs 12,5%). Również w przypadku AE 3-4 stopnia tylko dla gorączki neutropenicznej wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko u chorych leczonych Oral-AZA+BSC w porównaniu do PLC+BSC [RR = 9,41 (95%CI: 1,28; 69,37), p = 0,0278; NNH = 5 (95%CI: 3; 12)].

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Onureg

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

#### ChPL Onureg

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nudności (64,8%), wymioty (59,7%), biegunka (50,4%), neutropenia (44,5%), zmęczenie i (lub) osłabienie (44,1%), zaparcia (38,6%), małopłytkowość (33,5%), ból brzucha (21,6%), zakażenie dróg oddechowych (17%), ból stawów (13,6%), zmniejszenie łaknienia (12,7%), gorączka neutropeniczna (11,9%), ból pleców (11,9%), leukopenia (10,6%), ból kończyn (10,6%) i zapalenie płuc (10,2%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 16,1% pacjentów przyjmujących produkt Onureg. Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane to gorączka neutropeniczna (6,8%) i zapalenie płuc (5,1%).

U 6,8% pacjentów trwale przerwano stosowanie produktu Onureg z powodu wystąpienia działania niepożądanego. Do najczęściej występujących działań niepożądanych wymagających przerwania po-dawania leku należą: nudności (2,1%), biegunka (1,7%) oraz wymioty (1,3%).

U 36,4% pacjentów, którzy przyjmowali produkt Onureg, przerwano dawkowanie z powodu wystąpienia działania niepożądanego. Do działań niepożądanych wymagających przerwania dawkowania leku należą: neutropenia (19,9%), małopłytkowość (8,5%), nudności (5,5%), biegunka (4,2%), wy-mioty (3,8%), zapalenie płuc (3,4%), leukopenia (2,5%), gorączka neutropeniczna (2,1%) i ból brzucha (2,1%).

U 14% pacjentów, którzy przyjmowali produkt Onureg, zmniejszono dawkę leku z powodu wystąpienia działania niepożądanego. Do działań niepożądanych wymagających zmniejszenia dawki leku należą: neutropenia (5,5%), biegunka (3,4%), małopłytkowość (1,7%) i nudności (1,7%).

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane według kategorii częstości występowania zgłaszane w głównym badaniu klinicznym fazy III produktu Onureg. Łącznie 236 pacjentów przyjmowało produkt Onureg. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 11,6 miesiąca (zakres: od 0,5 do 74,3 miesiąca) w grupie pacjentów przyjmujących produkt Onureg.

Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najpoważniejszych do najlżejszych. Działania niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z największą obserwowaną częstością występowania.

**Tabela 27. Działania niepożądane u pacjentów z AML otrzymujących leczenie podtrzymujące z zastosowaniem produktu Onureg, ChPL Onureg 2022**

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania działań dowolnego stopnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc <sup>1, 6</sup> , zakażenie dróg oddechowych <sup>2</sup>	Bardzo często
	Grypa, zakażenie dróg moczowych <sup>3</sup> , zapalenie oskrzeli, nieżyt nosa	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, małopłytkowość <sup>6</sup> , gorączka neutropeniczna <sup>6</sup> , leukopenia	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	Bardzo często
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, ból brzucha <sup>4</sup>	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból pleców, ból kończyn	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie i (lub) osłabienie <sup>5</sup>	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Często

a Wszystkie działania niepożądane występujące u co najmniej 5,0% pacjentów w grupie leczonych produktem Onureg są o co najmniej 2,0% częstsze niż w grupie placebo;

1 Złożony termin obejmuje zapalenie płuc, aspergilozę oskrzelowo-płucną, zakażenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, atypowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc i grzybicze zapalenie płuc;

2 Złożony termin obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg oddechowych i wirusowe zakażenie dróg oddechowych;

3 Złożony termin obejmuje zakażenie dróg moczowych, bakteryjne zakażenie dróg moczowych, zakażenie dróg moczowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Escherichia* i zapalenie pęcherza moczowego;

4 Złożony termin obejmuje ból brzucha, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej i ból żołądkowo-jelitowy;

5 Złożony termin obejmują zmęczenie i osłabienie;

6 Działania niepożądane, z których co najmniej jedno zostało uznane za zagrażające życiu (jeżeli jego wynikiem był zgon, to wlicza się go do przypadków zgonu).

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Toksyczność hematologiczna*

Nowo występująca lub pogarszająca się neutropenia (41,1%), małopłytkowość (22,5%) lub gorączka neutropeniczna (11,4%) stopnia 3. lub wyższego były często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem Onureg. Pierwsze wystąpienie neutropenii, małopłytkowości lub gorączki neutropenicznej stopnia 3. lub 4. wystąpiło w czasie pierwszych 2 cykli, odpowiednio u 19,9%, 10,6% i 1,7% pacjentów leczonych produktem Onureg.

#### *Toksyczność żołądkowo-jelitowa*

U pacjentów leczonych produktem Onureg najczęstszymi działaniami niepożądanymi były objawy dotyczące żołądka i jelit. U pacjentów leczonych produktem Onureg zgłaszano nudności (64,8%), wymioty (59,7%) i biegunkę (50,4%). Biegunka stopnia 3. lub wyższego wystąpiła u 5,1% pacjentów, a wymioty i nudności stopnia 3. lub wyższego wystąpiły odpowiednio u 3,0% i 2,5% pacjentów leczonych produktem Onureg. Pierwsze wystąpienie nudności, wymiotów lub biegunki stopnia 3. lub 4. miało miejsce w czasie pierwszych 2 cykli, odpowiednio u 1,7%, 3,0% i 1,3% pacjentów leczonych produktem Onureg.

### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Onureg (azacytydyna doustna), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. European Medicines Agency) oraz amerykańskiej Agencji np. Żywności i Leków (FDA, z ang. Food and Drug Administration). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. suspected adverse drug reactions) – European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) oraz VigiAccess prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Onureg (URPL 2022).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u >1/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Onureg są nudności, wymioty, biegunka, neutropenia z lub bez gorączki, zmęczenie, osłabienie, zaparcia, małopłytkowość, ból brzucha, zakażenie dróg oddechowych, w tym zapalenie płuc (pneumonia), ból stawów, zmniejszenie apetytu, ból pleców lub kończyn oraz leukopenia. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są neutropenia z gorączką i zapalenie płuc (pneumonia), ale najczęstszymi przyczynami całkowitego zaprzestania leczenia są niekontrolowane nudności, wymioty lub biegunka. (EMA 2022)

W dokumentach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) z lat 2018-2022 dostępnych na stronie EMA nie odnaleziono wzmianek dotyczących produktu leczniczego Onureg. (PRAC 2022)

W European database of suspected adverse drug reaction reports, bazie danych zawierającej informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 99 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii produktem leczniczym Onureg (dane do 09.07.2022). Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia żołądka i jelit (n = 29), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 25), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 20), zakażenia i zarażenia (n = 18) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 15) (EudraVigilance 2022).

W rozdziale Adverse Reactions dokumentu Highlights of Prescribing Information dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u  $\geq 10\%$  pacjentów) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Onureg, które obejmowały nudności, wymioty, biegunkę, zmęczenie/astenię, zaparcia, zapalenie płuc, ból brzucha, ból stawów, zmniejszenie łaknienia, gorączkę neutropeniczną, zawroty głowy oraz ból kończyn (FDA 2022).

W bazie FAERS, prowadzonej przez FDA (stan na 31 marca 2022 r.), dla produktu leczniczego Onureg odnotowano łącznie 165 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 96 (58,2%) przypadki ciężkie (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 31 (18,8%) zgonów. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 6 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 57; 34,5%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 43; 26,1%), badania diagnostyczne (n = 25; 15,2%), zakażenia i infekcje (n = 16, 9,7%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 16, 9,7%) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 14; 8,5%).

W bazie VigiAccess, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre, zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 13 294 stosujących azacytydynę ogółem, tj. także w innych formach niż w postaci doustnych tabletek, w jakiej występuje produkt Onureg. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 4038; 16%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 3662; 15%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 3518; 14%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 1895; 8%) oraz badania diagnostyczne (n = 1986; 8%) (VigiAccess 2022).

### 4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł jedno badanie wtórne: Swaminathan 2020. W publikacji tej nie porównano pomiędzy sobą skuteczności poszczególnych terapii, a jedynie przedstawiono dostępne opcje terapeutyczne i omówiono ich profil skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych. W związku z powyższym nie można porównać wyników AKL wnioskodawcy z powyższą publikacją.

Ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badania obejmującego całą populację docelową przedmiotowego wniosku refundacyjnego: populacja wnioskowana obejmuje pacjentów w wieku  $\geq 18$  r.ż., natomiast dowody uwzględnione w AW (badanie QUAZAR AML-001) obejmowały populację w wieku  $\geq 55$  r.ż. Należy jednak zwrócić uwagę, iż AML jest chorobą występującą najczęściej u osób starszych, w związku z czym powyższa równica nie stanowi poważnego ograniczenia.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy zastosowanie Oral-AZA+BSC względem PLC+BSC powoduje IS wydłużenie:

- OS [HR = 0,69 (0,56; 0,86), p = 0,0008];
- RFS [HR = 0,65 (0,52; 0,81), p > 0,0001].

W badaniu QUAZAR AML-001 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W grupie Oral-AZA+BSC względem PLC+BSC wykazano istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń:

- żołądkowo-jelitowych – wzrost ryzyka o 47% [RR = 1,47 (95%CI: 1,32; 1,64), p < 0,0001; NNH = 4 (95%CI: 3; 5)];
- hematologicznych – wzrost ryzyka o 39% [RR = 1,39 (95%CI: 1,18; 1,64), p < 0,0001; NNH = 6 (95%CI: 4; 11)];
- zakażeń – wzrost ryzyka o 17% [RR = 1,17 (95%CI: 1,00; 1,37) p = 0,0483; NNH = 12 (95%CI: 6, 630)];
- prowadzących do zakłócenia schematu dawkowania leku – wzrost ryzyka o 152% [RR = 2,52 (95%CI 1,83; 3,46), p < 0,0001; NNH = 4 (95%CI 3; 6)];
- prowadzących do zmniejszenia dawki leku – wzrost ryzyka o 509% [RR = 6,09 (95%CI: 2,62; 14,15), p < 0,0001; NNH = 8 (95%CI: 6; 13)];
- prowadzących do zakończenia leczenia ocenianym lekiem – wzrost ryzyka o 206% [RR = 3,06 (95%CI: 1,54; 6,10), p = 0,0015; NNH = 12 (95%CI: 8; 27)].

W grupie Oral-AZA+BSC względem PLC+BSC wykazano istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych:

- nudności – wzrost ryzyka o 175% [RR = 2,75 (95%CI: 2,14; 3,52), p < 0,0001; NNH = 3 (95%CI: 3; 4)];
- wymioty – wzrost ryzyka o 505% [RR = 6,05 (95%CI: 4,05; 9,05), p < 0,0001; NNH = 3 (95%CI: 2; 3)];
- biegunka – wzrost ryzyka o 135% [RR = 2,35 (95%CI: 1,78; 3,10), p < 0,0001; NNH = 4 (95%CI: 3; 5)];
- neutropenia – wzrost ryzyka o 70% [RR = 1,70 (95%CI: 1,31; 2,20), p < 0,0001; NNH = 6 (95%CI: 4; 11)];
- zaparcia – wzrost ryzyka o 60% [RR = 1,60 (95%CI: 1,21; 2,12), p = 0,0009; NNH = 7 (95%CI: 5; 17)];
- zmęczenie – wzrost ryzyka o 54% [RR = 1,54 (95%CI: 1,11; 2,13), p = 0,0103; NNH = 10 (95%CI: 6; 39)];
- astenia - wzrost ryzyka o 234% [RR = 3,34 (95%CI: 1,85; 6,04), p < 0,0001; NNH = 8 (95%CI: 6; 14)].



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

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

##### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA) dla porównania azacytydyną doustną vs BSC.

##### Porównane interwencje

Jako komparator w AE wnioskodawcy uwzględniono aktywną obserwację.

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

„Ze względu na minimalne koszty pacjenta w stosunku do kosztów ponoszonych przez płatnika, w szczególności brak odpłatności pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz leki stosowane w ramach terapii opcjonalnych, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego porównania z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego”.

##### Horyzont czasowy

W AE wnioskodawcy uwzględniono dożywotni horyzont czasowy, który ustalono na 30 lat. Przyjęty na podstawie średniej wieku pacjentek włączanych do badania klinicznego QUAZAR-AML-001 ( ) – w wariancie podstawowym pacjenci na koniec przyjętego horyzontu czasowego będą średnio w wieku . W ramach analizy wrażliwości testowano 20- i 40-letni horyzont czasowy.

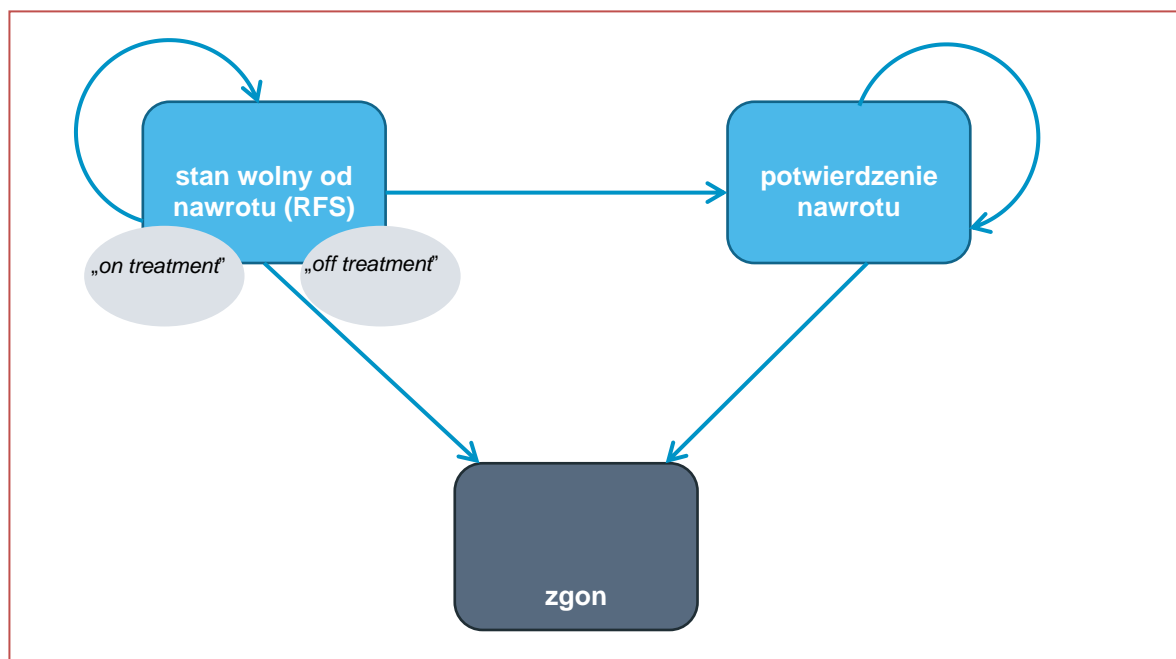
##### Model analizy

W AE wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, udostępniony przez wnioskodawcę, charakteryzuje się strukturą modelu przeżycia podzielonego (PSM, ang. *partitioned survival model*), z możliwością adaptacji do warunków polskich. Model przewiduje następujące stany zdrowotne: okres wolny od nawrotu choroby, który został dodatkowo podzielony na dwa podstany – w trakcie aktywnego leczenia podtrzymującego (RFS *on treatment*) oraz bez aktywnego leczenia podtrzymującego (RFS *off treatment*), następnie okres po wystąpieniu nawrotu AML oraz zgon chorego.

W modelu uwzględniono cykl o długości 28 dni i zastosowano korektę połowy cyklu.

Wszyscy pacjenci byli włączani do modelu w stanie „okres wolny od nawrotu”, w grupie stosującej wnioskowany lek „*on treatment*”, natomiast w grupie komparatora „*off treatment*” i w kolejnych cyklach są narażeni na wystąpienie progresji choroby i zgon. Pacjenci przyjmujący azacytydynę doustną (*on treatment*), w przypadku zakończenia terapii przed stwierdzeniem nawrotu choroby, mogli przejść do stanu *off treatment*. Wszystkie stany wykluczały się wzajemnie; pacjenci mogli zajmować tylko jeden ze stanów w danym momencie. „W każdym cyklu modelu odsetek pacjentów w stanie nawrotu choroby obliczano jako różnicę pomiędzy OS i RFS na podstawie ekstrapolacji wybranej krzywej. Stan nawrotu choroby rozumiano jako wzrost poziomu blastów od 5% do 15% (nawrót choroby) lub powyżej 15% (progresja choroby). Czas leczenia

w modelu w analizie podstawowej został przyjęty na podstawie wyliczonej krzywej *time-on-treatment* (ToT) – model uwzględniał leczenie pacjentów z <5%, jak i 5-15% blastów. Zdarzenia niepożądane (AE) modelowano jako zdarzenia, nie jako stany zdrowia, w związku z czym koszty związane z wystąpieniem AE zostały zastosowane do odsetka pacjentów, u których szacowano wystąpienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych”. Wykorzystano dojrzałe dane z krzywych przeżycia uzyskanych w badaniu QUAZAR-AML-001.



Rysunek 1 Schemat działania modelu nadesłanego przez wnioskodawcę

Model został opracowany w programie Excel 2019, z wykorzystaniem języka programowania Visual Basic for Application (VBA).

W analizie podstawowej do modelowania RFS zastosowano rozkład log-logistyczny z użyciem krzywych zależnych, opierając się na kryteriach statystycznych jakości dopasowania modelu (kryterium informacyjne Akaike i bayesowskie) oraz na podstawie wizualnej oceny wykresów krzywych dopasowanych, danych pierwotnych i zasadności biologicznej/klinicznej długookresowych prognoz krzywych. Natomiast do modelowania czasu przeżycia całkowitego (OS) wykorzystano rozkład uogólniony gamma z użyciem krzywych zależnych.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

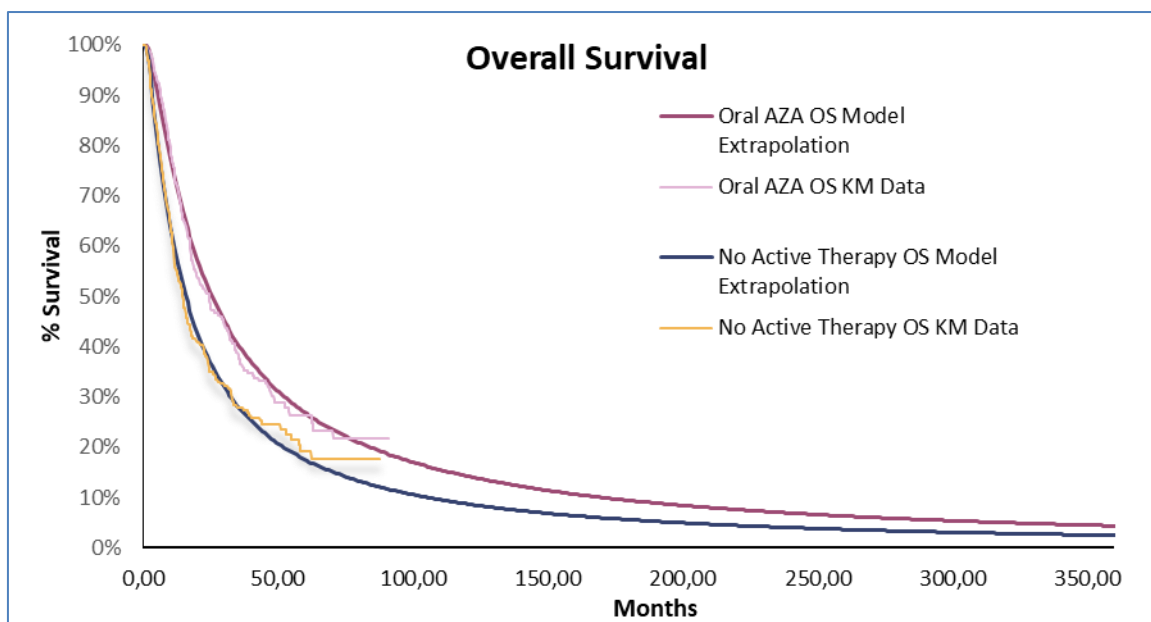
Wartości parametrów klinicznych wykorzystanych w modelu farmakoekonomicznym AE wnioskodawcy pochodziły z badania QUAZAR-AML-001 (Wei 2020), w którym bezpośrednio porównywano efektywność stosowania azacytydyny doustnej do BSC. „Efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY), a także niektóre kategorie kosztów (np. koszty leczenia) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

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

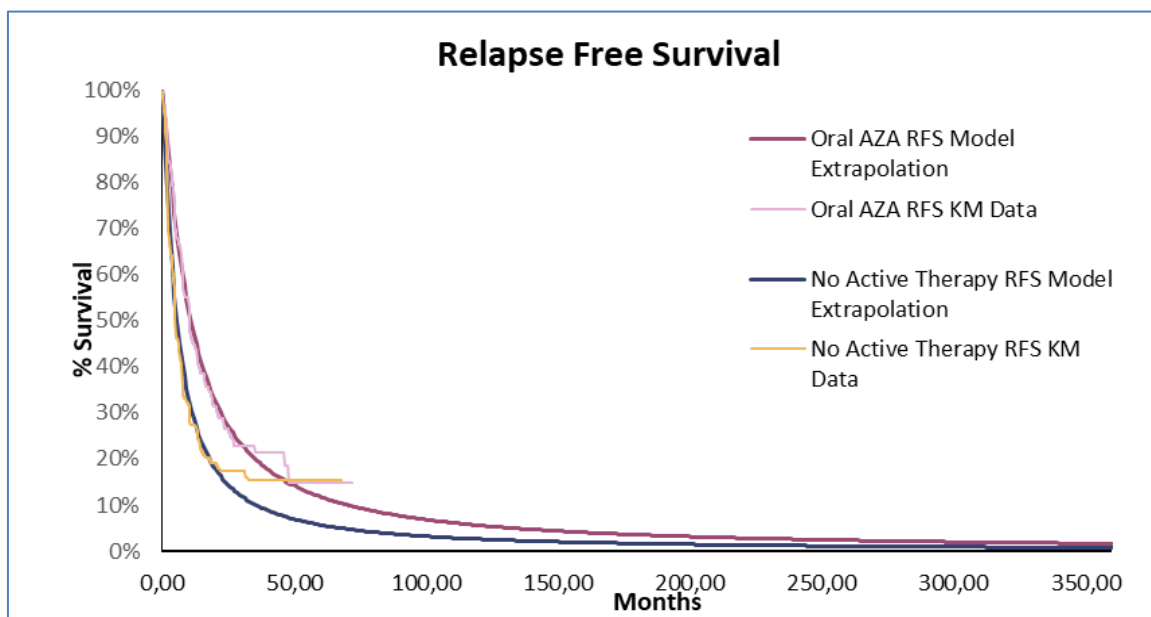
Charakterystykę wejściową pacjentów wchodzących do modelu przyjęto identyczną do charakterystyki populacji włączonej do badania QUAZAR-AML-001.

Krzywe RFS i OS w pierwszych latach horyzontu przyjętego w modelu wyznaczono za pomocą krzywych Kaplana-Meiera, wygenerowanych w oparciu o dane uzyskane w badaniu QUAZAR-AML-001. Data odcięcia dla skuteczności i bezpieczeństwa azacytydyny doustnej to lipiec 2019, analiza dodatkowa dla RFS

i OS to wrzesień 2020. W celu ekstrapolacji danych przeżycia indywidualnych pacjentów dopasowywano modele parametryczne. Model przewiduje możliwość zmiany modelu parametrycznego oraz wyniki ich zastosowania przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.



Rysunek 2. Krzywe przeżycia całkowitego – model uogólniony gamma z krzywymi zależnymi



Rysunek 3. Krzywe RFS – model log-logistyczny z krzywymi zależnymi

Analogicznie z badania QUAZAR-AML-001, w modelu, wykorzystano dane dotyczące czasu trwania leczenia podtrzymującego (średnia liczba 4-tygodniowych cykli leczenia wyniosła [redacted] w horyzoncie dożywotnim), częstość występowania zdarzeń niepożądanych (przedstawione w AKL wnioskodawcy i rozdziale 4.2.1.2 niniejszej AWA), odsetek pacjentów przyjmujących dane leczenie systemowe po nawrocie AML oraz odsetek pacjentów, u których jako leczenie dalszej linii zastosowano przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych.

Dodatkowo uwzględniono w analizie ekonomicznej compliance wynoszący [redacted] (QUAZAR-AML-001).

#### Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty wnioskowanej technologii, administracji i leczenia towarzyszącego;

- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty dalszego leczenia systemowego;
- koszty przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty opieki końca życia.

Średni koszt za miligram substancji wyliczono uwzględniając średnią ważoną przyjętych opakowań 200 i 300 mg w badaniu QUAZAR-AML-001. Przy wyliczaniu średniej ważonej uwzględniono podwyższone oraz obniżone dawkowania azacytydyny doustnej.

### Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności dotyczące stanu „okres wolny od nawrotu”, wykorzystane w modelu wnioskodawcy, zostały ustalone na podstawie danych z badania QUAZAR-AML-001, w którym ocenę przeprowadzono na podstawie kwestionariuszy FACIT-Fatigue oraz EQ-5D-3L, natomiast odnaleziony przez wnioskodawcę przegląd systematyczny Oliva 2021 dostarczył użyteczności stanu po nawrocie choroby. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono również alternatywne wartości dla użyteczności stanów zdrowia, z dwóch analiz kosztów-efektywności Tremblay 2018 oraz Stein 2019 oraz analizy użyteczności stanów zdrowia u chorych na AML Joshi 2019. W analizie uwzględniono również obniżenia użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych (Oliva 2021).

**Tabela 28. Przyjęte użyteczności stanów zdrowia w analizie ekonomicznej wnioskodawcy**

Publikacja	Stan zdrowotny	Wartość użyteczności
<b>Analiza podstawowa</b>		
QUAZAR-AML-001	RFS „on treatment”	
	RFS „off treatment”	
Oliva 2021	Nawrót choroby	0,74
<b>Analiza wrażliwości</b>		
Joshi 2019	RFS „on treatment”	
	RFS „off treatment”	
	Nawrót choroby	0,51
Stein 2019	RFS „on treatment”	
	RFS „off treatment”	
	Nawrót choroby	0,62

### Dyskontowanie

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych

### Podsumowanie parametrów i założeń AE wnioskodawcy

**Tabela 29. Podsumowanie parametrów i założeń AE wnioskodawcy**

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
<b>Parametry ogólne</b>		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywotni (30 lat)	Założenie własne wnioskodawcy
Długość cyklu modelu	28 dni	Założenie własne wnioskodawcy
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	AOTMiT 2016
<b>Charakterystyka populacji docelowej</b>		

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Średni wiek		CSR badania QUAZAR-AML-001
Odsetek mężczyzn		CSR badania QUAZAR-AML-001
Średnia masa ciała		CSR badania QUAZAR-AML-001
Średnia powierzchnia ciała (BSA)		CSR badania QUAZAR-AML-001
<b>Parametry dotyczące efektywności klinicznej</b>		
Krzywe OS dla schematów AZA i BSC	model uogólniony gamma	Analiza przeżycia na podstawie indywidualnych danych OS pacjentów z badania QUAZAR-AML-001
Krzywe RFS dla schematów AZA i BSC	model log-logistyczny	Analiza przeżycia na podstawie indywidualnych danych RFS pacjentów z badania QUAZAR-AML-001
Średni czas trwania leczenia	Według krzywej Kaplana-Meiera wyznaczonej w oparciu o czas leczenia z badania	Analiza przeżycia na podstawie indywidualnych danych ToT pacjentów z badania QUAZAR-AML-001
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>		
Użyteczność w stanie RFS „on treatment”		CSR badania QUAZAR-AML-001
Użyteczność w stanie RFS „off treatment”		CSR badania QUAZAR-AML-001
Użyteczność w stanie nawrotu choroby	0,74	Oliva 2021 (średnia ważona z analiz Horvath Walsh 2019, Leunis 2014, Mamolo 2017)
Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z AEs (AZA i BSC)	AZA: [ ] QALY [ ] cyklu 4-tyg. BSC: [ ] QALY ( [ ] cyklu 4-tyg.)	CSR badania QUAZAR-AML-001
Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z HSCT	0,025	AWA Venclyxto 2021; założenie własne
<b>Koszty i zużyte zasoby</b>		
Cena efektywna za opakowanie Onureg 7 tabl. a 300 mg	cena z RSS: [ ] zł cena bez RSS: [ ] zł	Dane od Wnioskodawcy
Cena efektywna za opakowanie Onureg 7 tabl. a 200 mg	cena z RSS: [ ] zł cena bez RSS: [ ] zł	Dane od Wnioskodawcy
Udziały dawek azacytydyny doustnej 200/300 mg (w mg)	Onureg 300 mg: [ ] Onureg 200 mg: [ ]	Oszacowania własne w oparciu o dane z CSR badania QUAZAR-AML-001
Koszt 1 cyklu leczenia azacytydyną doustną	cena z RSS: [ ] zł cena bez RSS: [ ] zł	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 <b>(Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., str. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki. AE wnioskodawcy)</b>	Globalny model farmakoekonomiczny
Koszt 1 cyklu leczenia towarzyszącego	Parametr w formie tabelarycznej <b>(Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., str. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki. AE wnioskodawcy)</b>	Obliczenia własne w oparciu o informacje z raportu refundacyjnego NFZ dla leków refundowanych w ramach listy aptecznej (DGL 23/02/2022) oraz średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii (DGL 31/01/2022)
Koszty związane z przyjęciem pacjenta w trybie ambulatoryjnym (leczenie AZA)	108,16 zł	DGL 16/2022
Koszty hospitalizacji hematologicznej u dorosłych	686,00 zł	DGL 17/2022
Koszty intensywnej chemioterapii podawanych dożylnie poza programem lekowym	50 280,70 zł	Średni koszt jednostek hospitalizacji w ramach JGP „S01. Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.” (statystyki.nfz.gov.pl)
Ryczałt za diagnostykę związaną z proponowanym programem lekowym (w przeliczeniu na 1 cykl)	144,21 zł	Oszacowania własne w oparciu o ceny badań laboratoryjnych (przeszukiwanie zasobów internetowych), koszt biopsji aspiracyjnej

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
		szp ku (DSOZ 129/2021), zalecenia ad. częstości wykonywania procedur (APD Onureg 2022)
Koszt wizyty u specjalisty	75,00 zł	DSOZ 129/2021
Koszt przetoczeń preparatów krwi	Parametr w formie tabelarycznej <b>(Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., str. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki. AE wnioskodawcy)</b>	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 <b>(Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., str. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki. AE wnioskodawcy)</b>	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 <b>(Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., str. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki. AE wnioskodawcy)</b>	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 <b>(Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., str. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki. AE wnioskodawcy)</b>	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 <b>(Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., str. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki. AE wnioskodawcy)</b>	CSR badania QUAZAR-AML-001
Średni koszt dalszego leczenia systemowego w przeliczeniu na 1 pacjenta (AZA i BSC)	AZA: 19 440,02 zł BSC: 26 460,88 zł	Obliczenia własne w oparciu o koszty jednostkowe uwzględnionych preparatów (DGL 31/01/2022, DGL 171/2021, platformazakupowa.pl, statystyki.nfz.gov.pl) oraz odsetki chorych otrzymujących dalsze leczenie systemowe po nawrocie AML (wyniki badania ankietowego [BIA Onureg 2022])
Odsetki pacjentów, u których przeprowadzono HSCT (AZA i BSC)	AZA: 6,3% BSC: 13,7%	Badanie QUAZAR-AML-001
Średni koszt HSCT w przeliczeniu na 1 pacjenta	AZA: 17 432,87 zł BSC: 37 909,57 zł	Obliczenia własne w oparciu o statystyki.nfz.gov.pl, AWB Venclxyto 2021 oraz Poltransplant 2021
Łączny średni koszt HSCT	276 712,19 zł	Obliczenia własne w oparciu o dane z AWB Venclxyto 2021 oraz Poltransplant 2021
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopnia dla schematów AZA+BSC i PLC+BSC	Parametr w formie tabelarycznej <b>(Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., str. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki. AE wnioskodawcy)</b>	CSR badania QUAZAR-AML-001
Sposób szacowania kosztów związanych z leczeniem AEs	Leczenie AEs jedynie w ramach hospitalizacji (zob. <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., str. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki. AE wnioskodawcy)</b>	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 <b>(Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., str. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki. AE wnioskodawcy)</b>	Średni koszt hospitalizacji w wybranych grupach JGP (statystyki.nfz.gov.pl)
Koszty opieki końca życia	5 892,67 zł	AWB Venclxyto 2021
Wskaźnik RDI		CSR badania QUAZAR-AML-001

Szczegółowe założenia i parametry wykorzystane w AE wnioskodawcy dla porównania azacytydyną doustną vs. BSC przedstawiono w rozdziałach 6, 7 i 8 AE Wnioskodawcy.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej, analiza użyteczności kosztów, azacytydyna doustna + BSC vs. BSC

Parametr				
	azacytydyna + BSC	BSC	azacytydyna + BSC	BSC
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]	3,15	2,23	3,15	2,23
Efekt inkrementalny [QALY]	0,92		0,92	
ICUR [PLN/QALY]				

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>3</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości wyróżnioną jednokierunkową (polegającą na testowaniu wpływu zmian kluczowych dla analizy wartości parametrów) oraz scenariuszową (polegającą na testowaniu wpływu zmian kluczowych dla analizy założeń, jak na przykład krzywe OS i RFS).

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano łącznie 24 scenariusze, natomiast w ramach analizy scenariuszowej 19 alternatywnych założeń. Szczegółowy opis poszczególnych wariantów przedstawiono rozdz. 10.2.1 AE wnioskodawcy, wyniki dla poszczególnych scenariuszy znajdują się w rozdz. 11.4.1 AE wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono po 2 warianty najbardziej wpływające na wynik w porównaniu do analizy podstawowej.

<sup>3</sup> 166 758 PLN

**Tabela 31. Wyniki dla wariantów deterministycznej analizy wrażliwości najbardziej wpływających na wyniki analizy podstawowej (wyniki z uwzględnieniem RSS)**

Scenariusz/wariant	Wartość parametru	Wynik	Zmiana % względem analizy podstawowej
Analiza podstawowa	-		
Roczna stopa dyskontowania dla kosztów	Min 0,0%		
	Max 5,0%		
Roczna stopa dyskontowania dla kosztów i efektów	Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%		
Średni czas trwania leczenia (zgodnie z krzywą RFS)	Zgodnie z krzywą czasu do nawrotu choroby (RFS)		

**Probabilistyczna analiza wrażliwości**

Wyniki analiz wrażliwości wskazują na umiarkowaną czułość modelu na dobór krzywych parametrycznych (RFS i OS).

**Rysunek 4. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z uwzględnieniem RSS).**



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskowaną technologię prawidłowo porównano z obserwacją. W obecnej sytuacji refundacyjnej nie istnieje aktywna terapia stosowana we wnioskowanym wskazaniu.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Odnaleziono badanie udowadniające wyższość wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Przegląd systematyczny został przeprowadzony prawidłowo, z prawidłowym wykorzystaniem słów kluczowych oraz operatorów logicznych Boyle'a.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przeprowadzono dyskontowanie kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparator dla terapii azacytydyną doustną uwzględniono obserwację. W obecnej sytuacji refundacyjnej nie istnieje żaden aktywny komparator stosowany we wnioskowanej populacji. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

Podstawowym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest potrzeba ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia bez nawrotu choroby oraz czas trwania przeżycia całkowitego do dożywni horyzontu. Krzywe OS i RFS obejmują wyniki z badania QUAZAR-AML-001 z datą odcięcia we wrześniu 2020 roku. Wnioskodawca jednocześnie podkreśla, że dane były dojrzałe. „Ograniczenie analizy stanowi brak użyteczności wszystkich stanów zdrowia modelu (zestawu użyteczności) pochodzących z jednego źródła. Przyjęta z przeglądu systematycznego Oliva 2021 wartość użyteczności w stanie nawrotu choroby jest obarczona niepewnością, gdyż w populacji pacjentów, w której przeprowadzano ocenę, znajdowali się również chorzy, u których przeprowadzono HSCT”. Dodatkowo w analizie ekonomicznej wnioskodawcy założono, że przetoczenia krwi wykonuje się jedynie w przypadku nawrotu choroby. Przetoczenia mogą być wykonywane w złym stanie ogólnym, czyli również u części pacjentów z chorobą pierwotną.

W udostępnionym przez wnioskodawcę modelu nie wyróżniono stanu zdrowia pacjentów w nawrocie choroby tzn. posiadających 5-15% blastów białaczki. Zgodnie z zawartymi przez wnioskodawcę informacjami zawartymi w odpowiedzi na pismo ws. minimalnych populacja ta zawarta jest w stanie zdrowotnym „w trakcie leczenia”. Średnie dawkowanie azacytydyny doustnej przedstawione przez wnioskodawcę (285,6g) uwzględnia stosowanie przedłużonego, jak i skróconego dawkowania. Wyróżnienie stanu zdrowotnego w trakcie nawrotu choroby (5-15%) w tej sytuacji nie jest wymagane, jako że w analizie podstawowej czas, w którym pacjent jest w trakcie terapii obliczono na podstawie surowych danych pochodzących od indywidualnych pacjentów z badania QUAZAR-AML-001. W modelu przedstawiono skumulowane dane – dane dla indywidualnych pacjentów nie zostały dostarczone Agencji, więc nie była możliwa ich weryfikacja.

Należy zwrócić uwagę, że przyjęta metoda modelu, tj. przyjęcie czasu leczenia w modelu na podstawie krzywej ToT (w tym włączenie populacji 5-15% blastów) nie jest spójna z metodą opisaną przez wnioskodawcę w tekstowej analizie ekonomicznej dostarczonej Agencji. Z zapisu AE wnioskodawcy wynika, że nie nalicza się kosztów stosowania leku Onureg 300 mg w populacji z nawrotem choroby (liczba blastów 5-15%) („Stan nawrotu choroby rozumiano jako wzrost poziomu blastów od 5% do 15% (nawrót choroby) lub powyżej 15% (progresja choroby” s. 29 AE wnioskodawcy). Sposób modelowania choroby w arkuszu obliczeniowym jest prawidłowy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z Obwieszczenia MZ oraz Zarządzeń DGL Prezesa NFZ, aktualnych na dzień złożenia wniosku. Dane te zgodne są z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku (Obwieszczenie z 21 lutego 2022 r.) oraz zgodne z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA (21.06.2022 r.).

Dane wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano wszystkie niepewne parametry modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości zerowych dla składowych kosztowych i cen, testowano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wyjściowych. Walidację wewnętrzną opierano również na analizie wrażliwości, poprzez zmiany wartości parametrów uzyskiwano wyniki zgodne z przewidywanym kierunkiem zmian tych wartości parametrów. Wnioskodawca wskazał, że przeprowadzona walidacja potwierdziła poprawność modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej porównano krzywą przeżycia całkowitego modelowanej dla populacji stosującej BSC z krzywą przeżycia uzyskana w badaniu Baer 2008, najbliższej oddającego warunki obejmowane przez wniosek. Na podstawie oceny wizualnej wykonanej przez wnioskodawcę stwierdzono, że uzyskane krzywe pokrywają się do około 18 miesięcy przeżycia, a mediany OS dla obu krzywych były bardzo zbliżone (16 vs 15 mies.).

W ramach analizy konwergencji, w ramach przeglądu systematycznego innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania azacytydyny doustnej we wskazaniu leczenia ostrej białaczki szpikowej. Odnaleziono analizę ekonomiczną Bewersdorf 2021 oraz zestawiono wyniki z raportów HTA CADTH 2020 oraz HAS 2021. Zakres inkrementalnego QALY wynosił 0,48-0,91, co stawia założenie przedstawione w niniejszej analizie (0,92 inkrementalnego QALY) w górnej granicy. W ramach przeglądu systematycznego analitycy Agencji znaleźli publikację Zhu 2022, będącą analizą ekonomiczną oceniającą efektywność kosztową stosowania azacytydyny doustnej w ostrej białaczce szpikowej w Stanach Zjednoczonych. W publikacji Zhu 2022 wskazano, iż stosowanie azacytydyny doustnej względem placebo wiąże się ze wzrostem jakości życia skorygowanej o lata życia o 0,39. Obliczony przez autorów ICUR wyniósł 1 176 740,15 \$/QALY.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność

przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>4</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Wykonana analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej mają alternatywne oprocentowania dyskontu oraz przyjęcie krzywej RFS jako odpowiadającej czasowi leczenia.

---

<sup>4</sup> 166 758 PLN

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była „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.”

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ +pacjent). W modelu przyjęto 2-letni horyzont czasowy (przyjęto rozpoczęcie refundacji w styczniu 2023 roku), wyniki przedstawione zostały w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego RSS i bez.

Azacytydyna w postaci doustnej obecnie nie jest refundowana w Polsce. W AWB wnioskodawcy przyjęto, że zostanie utworzona nowa grupa limitowa, jako że „chwili obecnej na liście leków refundowanych w Polsce znajdują się produkty zawierające azacytydynę w postaci zawiesiny do wstrzykiwań, refundowane w odmiennych od wnioskowanego wskazaniach. W związku z powyższym nie jest zasadne włączenie produktu Onureg do żadnej z aktualnie istniejących grup.”

W ramach programu lekowego obecnie pacjenci z analizowanej populacji stosują najlepsze leczenie wspomagające BSC, do którego należy między innymi farmakoterapia (antybiotyki, leki przeciwwirusowe i przeciwgrzybicze, hydroksymocznik, kwas traneksamowy), transfuzje krwinek czerwonych i płytek krwi, diagnostykę (biopsja aspiracyjna szpiku) i wizyty u hematologa.

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze:

- istniejący, zakładający brak finansowania olaparybu w populacji docelowej wniosku. Pacjenci stosują wyżej przedstawione leczenie wspomagające;
- nowy, zakładający finansowanie azacytydyny doustnej w populacji docelowej wniosku. Nowy scenariusz zakłada zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, wynikające ze stopniowego zastąpienia stosowanego BSC przez monoterapię azacytydyną doustną.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Liczebność pacjentów ze zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML) oszacowano na podstawie danych NFZ i KRN, biuletynów Poltransplant dotyczącymi częstości wykonywanych przeszczepień komórek krwiotwórczych oraz wykonanej przez wnioskodawcę ankiety przeprowadzonej wśród 4 ekspertów klinicznych hematologów.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono dorosłych pacjentów, u których:

- nowo rozpoznano ostrą białaczkę szpikową **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.;**

- wystąpiła pierwsza całkowita remisja lub remisja z niepełną regeneracją morfologii krwi po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej;
- stwierdzono brak możliwości zastosowania HSCT lub pacjenci nie wyrazili zgody na przeszczepienie.

Zachorowalność na AML oszacowano, uwzględniając dane NFZ z 4.03.2019 r. przedstawione w raporcie AWA Rydapt 2019, roczne raporty KRN (dane dostępne tylko dla wskazania szerszego – białaczka szpikowa) oraz oszacowań przedstawionych w AWA Venclyxto 2021. Konserwatywnie wnioskodawca przyjął najwyższą wartość, z trzech przedstawionych źródeł – dane pochodzące z NFZ przedstawione w AWA Rydapt 2019. Dane z AWA Venclyxto 2021 zostały uwzględnione w analizie wrażliwości. Roczny procentowy przyrost pacjentów ze stwierdzoną AML przyjęto na podstawie danych z KRN, jako że obejmowały dłuższy okres – przyrost wyniósł 1,45% rocznie.

W analizie podstawowej dane dotyczące udziału pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej zaciągnięto i wykorzystano z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii. Zgodnie z odpowiedziami ekspertów średnio 35% pacjentów spełnia kryteria kwalifikacji do chemioterapii (pacjenci *fit*), pozostałe 65% nie spełnia (*unfit*). W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca zdecydował się przedstawić alternatywne wartości odsetka pacjentów *fit*, pochodzące z AWA Venclyxto 2021 (równe 48,71%).

Udział pacjentów z całkowitą remisją (CR) lub remisją z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRi) po chemioterapii indukującej lub indukującej i konsolidującej również oszacowano na podstawie ankiety wykonanej wśród ekspertów klinicznych. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczny przegląd badań w celu potwierdzenia skuteczności chemioterapii indukującej/indukującej z konsolidującą – odsetek ten wyniósł 68,8% (przyjęto 70%).

Udział rynkowy w analizie podstawowej przyjęto na poziomie █████ w I roku oraz █████ w II roku.

**Tabela 33. Podsumowanie oceny liczebności populacji wnioskowanej**

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%	
<b>Liczebność populacji docelowej</b>		<b>237</b>	<b>240</b>

### Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne):

- 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;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty dalszego leczenia systemowego po nawrocie AML;
- koszty przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT);

- koszt opieki terminalnej.

W AWB wnioskodawcy analizę kosztów przeprowadzono w oparciu o AE wnioskodawcy. Szczegóły dotyczące oszacowań w/w danych przedstawiono w rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA oraz w AE wnioskodawcy.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	237	240
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant najbardziej prawdopodobny

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

Wyniki dla wariantu minimalnego i maksymalnego zostały przedstawione w rozdziale 6.3.2 niniejszej AWA.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Dane epidemiologiczne dla populacji polskiej z KRN oraz Poltransplant zostały uzupełnione o dane pochodzące z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	zgodny z wytycznymi AOTMiT
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Zgodne z warunkami na dzień złożenia wniosku
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca założył stopniowe przejmowanie ocenianą technologią stosowane w obecnej sytuacji refundacyjnej BSC. Stopień, w którym Onureg ma przejmować rynek został oszacowany na podstawie badania ankietowego wykonanego wśród ekspertów klinicznych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zgodnie z przedstawioną we wniosku roczną wielkością dostaw, w przypadku objęcia refundacją produktu Onureg, liczba zadeklarowanych opakowań (zarówno 200mg, jak i 300mg) jest wystarczająca, aby pokryć potrzeby oszacowane w analizie podstawowej AWB. Deklarowana wielkość dostaw nie
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	wykonano analizę wrażliwości

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analizy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Wnioskodawca jako ograniczenie wskazuje możliwość wykorzystania różnych źródeł dotyczących liczebności populacji docelowej. Alternatywne wartości (przedstawione w analizie AOTMiT) wskazują na populację o 20% niższej liczebności. Oszacowania wnioskodawcy w analizie podstawowej można uznać za konserwatywne. Wnioskodawca wskazuje również na możliwość niedoszacowania udziału leku Onureg na rynku w przypadku wprowadzenia leku do refundacji. Dane przyjęto na podstawie ankiety wykonanej wśród ekspertów klinicznych. alternatywne odsetki przetestowano i zaprezentowano w postaci wariantów maksymalnego i minimalnego.

W związku z faktem, że część kosztów analizy wpływu na budżet opierało się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił 13 alternatywnych scenariuszy, w tym 2 skrajne. Warianty minimalny i maksymalny dotyczyły założenia o alternatywnych udziałach rynkowych leku Onureg, przypadku pozytywnej decyzji MZ o jego refundacji - odpowiednio ██████ w I roku i ██████ w II roku oraz ██████ w I i ██████ w II roku. Poniżej przedstawiono wyniki dla wariantów minimalnego oraz maksymalnego i scenariuszy, dla których uzyskano skrajne wyniki względem wariantu najbardziej prawdopodobnego.

**Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości – wyniki z uwzględnionym RSS koszty inkrementalne (zmiana % względem wariantu podstawowego) ██████**

Scenariusz/wariant	Rok I	Rok II
wariant najbardziej prawdopodobny	██████	██████
wariant minimalny	██████████████	██████████████
wariant maksymalny	██████████████	██████████████
Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podst. analizy AOTMiT (AWA Venclyxto)	██████████████	██████████████
Nieuwzględnienie kosztów związanych z HSCT	██████████████	██████████████

Największy wpływ na wyniki wariantu podstawowego odnotowano w przypadku ██████

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przyjął, że azacytydyna doustna, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będzie refundowana w Programie Lekowym, w ramach nowej grupy limitowe. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują ██████ wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej ██████. Główne ograniczenia analizy wynikają z dostępności alternatywnych danych epidemiologicznych możliwych do wykorzystania w analizie i obranych na podstawie wykonanej ankiety na ekspertach klinicznych udziałach rynkowych leku Onureg, w przypadku pozytywnej decyzji MZ o jego refundacji.

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego ██████



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było „przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją azacytydyny doustnej (produkt leczniczy Onureg) 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”.

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych

Szczegółowy opis rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę, przedstawiono w rozdziale 4. analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Lynparza (olaparyb) we wskazaniu zgodnym z treścią wniosku przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.06.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Onureg, azacytydyna. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną i jedną rekomendację negatywną, w których zwraca się uwagę na umiarkowaną korzyść dodaną wynikającą z wprowadzenia leku Onureg do refundacji. Warunkiem rekomendacji CADTH jest dodatkowo obniżenie kosztu leku. Na stronie NICE odnaleziono informacje o toczeniu się procesu dla ocenianej technologii medycznej.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla leku Onureg (azacytydyna).

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
AMWSG 2021	Ocena terapii wstrzymana na rzecz ewaluacji NICE.
CADTH 2022	CADTH zaleca, aby lek Onureg był refundowany przez publiczne plany leków jako terapia podtrzymująca w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML), u których osiągnięto całkowitą remisję (CR) lub całkowitą remisję z niepełną poprawą morfologii krwi (CRi) po leczeniu indukcyjnym lub bez leczenia konsolidacyjnego i nie kwalifikują się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), jeśli spełnione są określone warunki. Onureg powinien być refundowany tylko wtedy, gdy został przepisany przez klinicystów z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z AML, istnieje znajomość profilu toksyczności leku Onureg, a jego koszt jest obniżony.
HAS 2021	Biorąc pod uwagę: - wykazanie wyższości ONUREG (azacytydyna) w porównaniu z placebo pod względem całkowitego czasu przeżycia, pierwszorzędowy punkt końcowy z bezwzględnym przyrostem 9,9 miesiąca (HR = 0,69; 95% CI = [0,55; 0,86], p = 0,0009) , - wykazanie wyższości leku ONUREG (azacytydyna) w porównaniu z placebo pod względem przeżycia bez nawrotów (rankingowany drugorzędowy punkt końcowy z bezwzględnym przyrostem wynoszącym 5,3 miesiąca (HR=0,65; 95% CI = [0,52; 0,81], p = 0,0001) , - profil tolerancji ONUREG (azacytydyna) uznany za dopuszczalny, ale nacechowany występowaniem działań niepożądanych, zwłaszcza hematologicznych i żołądkowo-jelitowych, - niezaspokojone zapotrzebowanie medyczne na leczenie podtrzymujące AML, i pomimo : - brak solidnych danych dotyczących jakości życia w porównaniu z obserwacją, w szczególności brak elementów wspierających jego utrzymanie u pacjentów długotrwale leczonych ONUREG (azacytydyna) w odniesieniu do jego profilu tolerancji, Komitet uważa, że ONUREG (azacytydyna) w leczeniu podtrzymującym zapewnia umiarkowaną poprawę rzeczywistej korzyści (ASMR III) w porównaniu z obserwacją, u dorosłych pacjentów z AML w CR lub CRi po intensywnej terapii, którzy nie kwalifikują się do zastosowania HSCT.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Wskazane w poniższej tabeli warunki refundacji są identyczne dla obu ocenianych prezentacji leku:

- Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 300 mg, 7, tabl., kod GTIN: 07640133688442;
- Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 200 mg, 7, tabl., kod GTIN: 07640133688435.

**Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Onureg jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Preparat jest refundowany we wskazaniu zgodnym z ChPL Onureg. W obu krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 22.05.2022, znaki: PLR.4500.634.2022.14.PRU i PLR.4500.635.2022.14.PRU (data wpływu do AOTMiT 24.05.2022), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 300 mg, 7, tabl., kod GTIN: 07640133688442;**
- **Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 200 mg, 7, tabl., kod GTIN: 07640133688435.**

w ramach programu lekowego B.114 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0)”.

### Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach.

Klasyfikacja ICD-10 C92.0 – Ostra białaczka szpikowa, ostra białaczka mieloblastyczna [Acute myeloblastic leukaemia – AML], ostra białaczka mieloblastyczna z minimalnym zróżnicowaniem, ostra białaczka mieloblastyczna z obecnością dojrzałych komórek, AML1 / ETO, AML M0, AML M1, AML M2, AML z t (8; 21), AML (bez klasyfikacji FAB) NOS

Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych.

### Alternatywne technologie medyczne

Technologią alternatywną dla azacytydyny doustnej we wnioskowanej populacji jest najlepsza opieka medyczna (BSC). Może ona obejmować m.in. procedury stosowane w ramach leczenia wspomagającego: przetoczenie produktów krwiopochodnych, podawanie leków stymulujące erytropoezę, podawanie czynników stymulujących formowanie się kolonii granulocytów (G-CSF), suplementację składnikami odżywczymi, podanie antybiotyków, leków przeciwwirusowych, przeciwwgrzybiczych, przeciwwymiotnych oraz leków przeciwbiegunkowych.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badania obejmującego całą populację docelową przedmiotowego wniosku refundacyjnego: populacja wnioskowana obejmuje pacjentów w wieku  $\geq 18$  r.ż., natomiast dowody uwzględnione w AW (badanie QUAZAR AML-001) obejmowały populację w wieku  $\geq 55$  r.ż. Należy jednak zwrócić uwagę, iż AML jest chorobą występującą najczęściej u osób starszych, w związku z czym powyższa równica nie stanowi poważnego ograniczenia.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy zastosowanie Oral-AZA+BSC względem PLC+BSC powoduje IS wydłużenie:

- OS [HR = 0,69 (0,56; 0,86), p = 0,0008];
- RFS [HR = 0,65 (0,52; 0,81), p > 0,0001].

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu QUAZAR AML-001 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W grupie Oral-AZA+BSC względem PLC+BSC wykazano istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń:

- żołądkowo-jelitowych – wzrost ryzyka o 47% [RR = 1,47 (95%CI: 1,32; 1,64), p < 0,0001; NNH = 4 (95%CI: 3; 5)];
- hematologicznych – wzrost ryzyka o 39% [RR = 1,39 (95%CI: 1,18; 1,64), p < 0,0001; NNH = 6 (95%CI: 4; 11)];

- zakażeń – wzrost ryzyka o 17% [RR = 1,17 (95%CI: 1,00; 1,37) p = 0,0483; NNH = 12 (95%CI: 6; 630)];
- prowadzących do zakłócenia schematu dawkowania leku – wzrost ryzyka o 152% [RR = 2,52 (95%CI 1,83; 3,46), p < 0,0001; NNH = 4 (95%CI 3; 6)];
- prowadzących do zmniejszenia dawki leku – wzrost ryzyka o 509% [RR = 6,09 (95%CI: 2,62; 14,15), p < 0,0001; NNH = 8 (95%CI: 6; 13)];
- prowadzących do zakończenia leczenia ocenianym lekiem – wzrost ryzyka o 206% [RR = 3,06 (95%CI: 1,54; 6,10), p = 0,0015; NNH = 12 (95%CI: 8; 27)].

W grupie Oral-AZA+BSC względem PLC+BSC wykazano istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych:

- nudności – wzrost ryzyka o 175% [RR = 2,75 (95%CI: 2,14; 3,52), p < 0,0001; NNH = 3 (95%CI: 3; 4)];
- wymioty – wzrost ryzyka o 505% [RR = 6,05 (95%CI: 4,05; 9,05), p < 0,0001; NNH = 3 (95%CI: 2; 3)];
- biegunka – wzrost ryzyka o 135% [RR = 2,35 (95%CI: 1,78; 3,10), p < 0,0001; NNH = 4 (95%CI: 3; 5)];
- neutropenia – wzrost ryzyka o 70% [RR = 1,70 (95%CI: 1,31; 2,20), p < 0,0001; NNH = 6 (95%CI: 4; 11)];
- zaparcia – wzrost ryzyka o 60% [RR = 1,60 (95%CI: 1,21; 2,12), p = 0,0009; NNH = 7 (95%CI: 5; 17)];
- zmęczenie – wzrost ryzyka o 54% [RR = 1,54 (95%CI: 1,11; 2,13), p = 0,0103; NNH = 10 (95%CI: 6; 39)];

astenia - wzrost ryzyka o 234% [RR = 3,34 (95%CI: 1,85; 6,04), p < 0,0001; NNH = 8 (95%CI: 6; 14)].

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

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

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania azacytydyny doustnej z BSC.

Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu opłacalności, wynosi [redacted].

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była „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.”

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted].

- [redacted]
- [redacted]

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną i jedną rekomendację pozytywną, w których zwraca się uwagę na umiarkowaną korzyść dodaną wynikającą z wprowadzenia leku Onureg do refundacji. Warunkiem rekomendacji CADTH jest dodatkowo obniżenie kosztu leku.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.



### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Nie stwierdzono niezgodności ocenianych analiz względem wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Döhner H, Wei AH, Roboz GJ, Montesinos P, Thol FR, Ravandi F, Dombret H, Porkka K, Sandhu I, Skikne B, See WL, Ugidos M, Risueño A, Chan E, Thakurta A, Beach CL, Lopes de Menezes D. Prognostic Impact of NPM1 and FLT3 Mutations at Diagnosis and Presence of Measurable Residual Disease (MRD) after Intensive Chemotherapy (IC) for Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in Remission: Outcomes from the QUAZAR AML-001 Trial of Oral Azacitidine (Oral-AZA) Maintenance. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):804. doi:10.1182/blood-2021-147465
- Döhner H, Wei A, Roboz G, Dombret H, Schuh A, Montesinos P, Pocock C, Selleslag D, La Torre I, Skikne B, Beach C, Ravandi F. Oral Azacitidine (Oral-AZA) improves Overall Survival (OS) and Relapse-free Survival (RFS) for patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in first remission after Intensive Chemotherapy (IC), regardless of amount of consolidation received: Results of the QUAZAR AML-001 maintenance trial. *Oncology Research and Treatment* 2021; 44(SUPPL 2):30.
- Oliva EN, Kambhampati S, Oriol A, La Torre I, Skikne B, Beach CL, Kumar K, Dong Q, Chen C, Ranjan S, Kiendrebeogo Z, Braun T. CC-486 Reduces Hospitalization and Associated Estimated Costs in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission after Intensive Chemotherapy: Results from the QUAZAR AML-001 Maintenance Trial. *Blood*. 2020;136:14-15. doi:10.1182/blood-2020-137562
- Pfeilstöcker M, Ravandi F, Pocock C, Selleslag D, Montesinos P, Sayar H, Musso M, Figuera A, Safah H, Tse W, Sohn SK, Hiwase D, Chevassut T, Pierdomenico F, La Torre I, Skikne B, Beach CL, Dombret H. Gastrointestinal events and management strategies for patients with acute myeloid leukemia (aml) in first remission receiving oral azacitidine (oral-aza) in the randomized, placebo-controlled, phase 3 quazar aml-001 maintenance trial. *Oncology Research and Treatment* 2021; 44(SUPPL 2):142-143.
- Ravandi F, Roboz GJ, Wei AH, Döhner H, Pocock C, Selleslag D, Montesinos P, Sayar H, Musso M, Figuera-Alvarez A, et al. Management of adverse events in patients with acute myeloid leukemia in remission receiving oral azacitidine: experience from the phase 3 randomized QUAZAR AML-001 trial. *Journal of hematology & oncology* 2021; 14(1):133
- Roboz G J, Montesinos P, Selleslag D, Wei A, Jang J H, Falantes J, Voso M T, Sayar H, Porkka K, Marlton P, et al. Design of the randomized, Phase III, QUAZAR AML Maintenance trial of CC-486 (oral azacitidine) maintenance therapy in acute myeloid leukemia. 2016; 12(3)
- Roboz GJ, Döhner H, Pocock C, Dombret H, Ravandi F, Jang JH, Selleslag D, Mayer J, Martens UM, Liesveld J, Bernal T, Wang MC, Yu P, Shi L, Guo S, La Torre I, Skikne B, Dong Q, Braverman J, Nehme SA, Beach CL, Wei AH. Oral azacitidine preserves favorable level of fatigue and health-related quality of life for patients with acute myeloid leukemia in remission: results from the phase 3, placebo-controlled QUAZAR AML-001 trial. *Haematologica* 2021; 106(12):3240-3244
- Roboz GJ, Ravandi F, Wei AH, Dombret H, Thol F, Voso MT, Schuh AC, Porkka K, La Torre I, Skikne BS, Zhong J, Beach CL, Risueño A, Lopes de Menezes D, Ossenkoppele GJ, Döhner H. Oral azacitidine prolongs survival of patients with AML in remission independent of measurable residual disease status. *Blood* 2022
- Swaminathan M, Wang ES. Novel therapies for AML: a round-up for clinicians. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; 13(12):1389-1400
- Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, Ravandi F, Sayar H, Jang JH, Porkka K, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *New England journal of medicine* 2020; 383(26):-2537
- Wei AH, Döhner H, Sayar H, Ravandi F, Montesinos P, Dombret H, Selleslag D, Porkka K, Jang JH, Skikne B, Beach CL, Tian Y, Roboz GJ. Long-Term Overall Survival (OS) with Oral Azacitidine (Oral-AZA) in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission after Intensive Chemotherapy (IC): Updated Results from the Phase 3 QUAZAR AML-001 Trial. *Blood* 2021; 138 (Suppl 1): 871. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-147501>.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASH 2020 M.A. Sekeres, G. Guyatt, G. Abel, American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults, *Blood Adv*. 2020 Aug 11;4(15):3528-3549. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001920.
- AWMSG 2021 <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/azacitidine-onureg/>

CADTH 2022 <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0245%20Onureg%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>

ESMO 2020 M. Heuser, Y. Ofran, N. Boissel, Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol.* 2020 Jun;31(6):697-712. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.018. Epub 2020 Mar 17

HAS 2021 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19429\\_ONUREG\\_PIC\\_INS\\_Avisdef\\_CT19429.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19429_ONUREG_PIC_INS_Avisdef_CT19429.pdf)

NCCN 2022 D.A. Pollyea, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version 2.2022 — June 14, 2022, [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf)

NCI 2022 Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®)—Health Professional Version, <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-aml-treatment-pdq>

PTOK 2020 A. Wierzbowska, Ostra białaczka szpikowa, [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_1.10.Ostra\\_bialaczka\\_szpikowa\\_2005\\_20.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.10.Ostra_bialaczka_szpikowa_2005_20.pdf)

**Pozostałe publikacje**

ChPL Onureg Charakterystyka Produktu Leczniczego Onureg

Oliva 2021 Oliva EN, Ronnebaum SM, Zaidi O, et al. A systematic literature review of disease burden and clinical efficacy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Am J Blood Res.* 2021;11(4):325-360.

Tremblay 2018 Tremblay G, Dolph M, Patel S, Brandt P, Forsythe A. Cost-effectiveness analysis for midostaurin versus standard of care in acute myeloid leukemia in the United Kingdom. *Cost Eff Resour Alloc.* 2018;16(1):33. doi:10.1186/s12962-018-0153-4

Stein 2019 Stein E, Xie J, Duchesneau E, et al. Cost Effectiveness of Midostaurin in the Treatment of Newly Diagnosed FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia in the United States. *PharmacoEconomics.* 2019;37(2):239-253. doi:10.1007/s40273-018-0732-4

Joshi 2019 Joshi N, Hensen M, Patel S, Xu W, Lasch K, Stolk E. Health State Utilities for Acute Myeloid Leukaemia: A Time Trade-off Study. *PharmacoEconomics.* 2019;37(1):85-92. doi:10.1007/s40273-018-0704-8

Horyath Walsh 2019 Horvath Walsh LE, Rider A, Piercy J, et al. Real-World Impact of Physician and Patient Discordance on Health-Related Quality of Life in US Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Oncol Ther.* 2019;7(1):67-81. doi:10.1007/s40487-019-0094-x

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

Mamolo 2017 Mamolo CM, Cappelleri JC, Hoang CJ, et al. Cross-Sectional Survey of Symptoms and Health-Related Quality of Life of Adults with De Novo Acute Myeloid Leukemia (AML) in Clinical Practice. *Blood.* 2017;130(Supplement 1):5660-5660. doi:10.1182/blood.V130.Suppl\_1.5660.5660

Bewersdorf 2021 Bewersdorf J. P., Patel K. K., et al., Cost-effectiveness analysis of oral azacitidine maintenance therapy in acute myeloid leukemia, *Blood Advances*, 2021

Zhu 2022 Zhu J., Wu Q., et al., Cost-effectiveness analysis of azacitidine maintenance therapy in patients with acute myeloid leukemia, 2022

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Uzgodniony program lekowy B.114 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0)”;
- Zał. 2. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Onureg stosowanego w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0), [REDACTED], Kraków 2022;
- Zał. 3. Analiza efektywności klinicznej dla leku Onureg stosowanego w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0), [REDACTED], Kraków 2022;
- Zał. 4. Analiza ekonomiczna dla leku Onureg stosowanego w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0), [REDACTED], Kraków 2022
- Zał. 5. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Onureg stosowanego w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0), [REDACTED], Kraków 2022
- Zał. 6. Analiza racjonalizacyjna dla leku Onureg stosowanego w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0), [REDACTED], Kraków 2022
- Zał. 7. Uzupełnienie do raportu HTA dla Onureg zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 15.06.2022, znak OT.4231.27.2022.KP.3