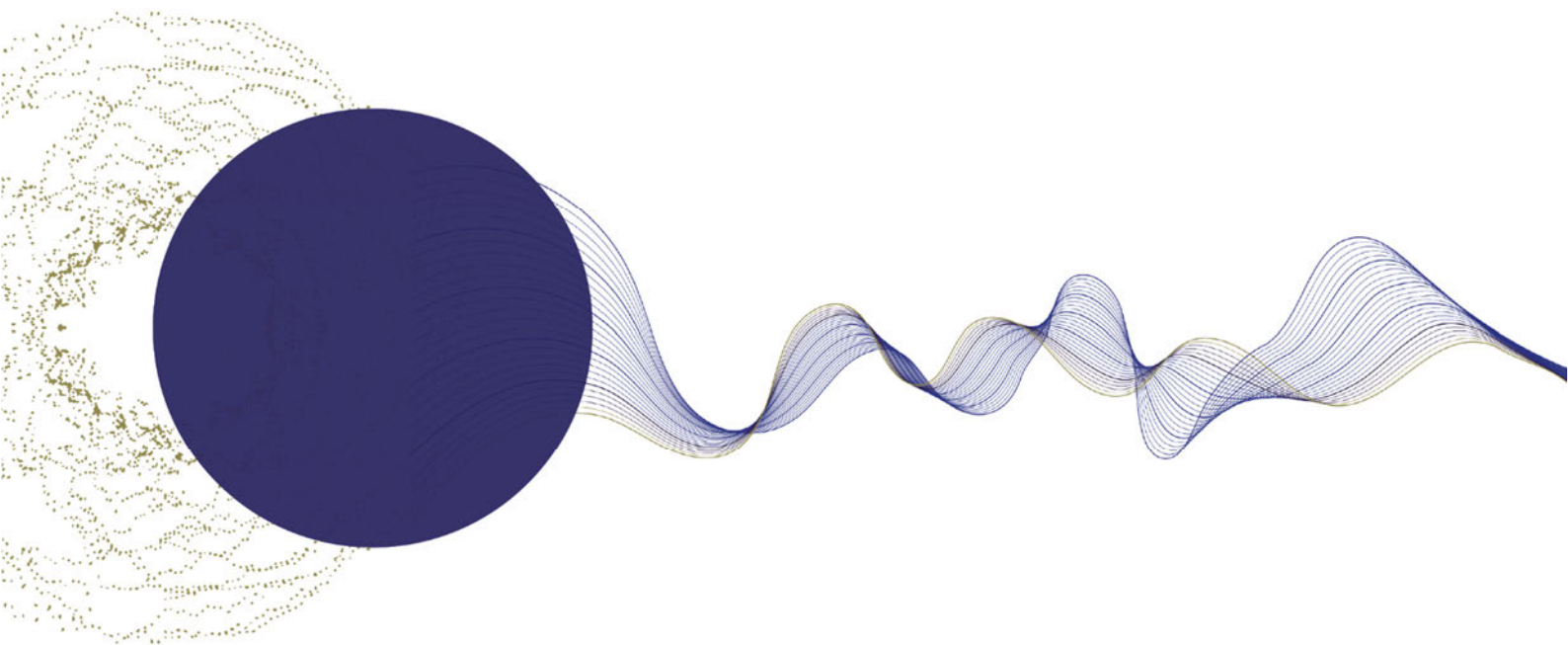




ANALIZA EKONOMICZNA

Iwosydenib (Tibsovo®) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej

WERSJA 1.0,
KRAKÓW, CZERWIEC 2026



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 30 czerwca 2026

Kierownik projektu:

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

koordynacja prac, metodyka analizy, analiza danych

[REDACTED]

metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu raportu, dostosowanie modelu obliczeniowego do warunków polskich, analiza kosztów

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

Kontrola obliczeń:

[REDACTED]

Korekta językowa:

[REDACTED]

Kontrola merytoryczna:

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Servier Polska sp. z o. o.

Burakowska 14

01-066 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Wprowadzenie	9
1.1. Cel	9
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	10
2. Metodyka	12
2.1. Technika analityczna	12
2.2. Struktura modelu	13
2.3. Populacja docelowa	16
2.4. Porównywane interwencje	16
2.5. Perspektywa analizy	17
2.6. Horyzont czasowy analizy	17
2.7. Efekty zdrowotne	18
2.8. Koszty	18
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	19
2.10. Dyskontowanie	19
2.11. Korekta połowy cyklu	19
2.12. Próg opłacalności	20
2.13. Analiza wrażliwości	20
3. Dane źródłowe	23
3.1. Charakterystyka populacji	23
3.2. Efektywność interwencji	23
3.3. Śmiertelność ogólna	31
3.4. Bezpieczeństwo terapii	33
3.5. Użyteczności	33
3.6. Koszty	40
4. Wyniki	65
4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	65
4.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS	65
5. Probabilistyczna analiza wrażliwości	67
6. Analiza wrażliwości	70
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	70
6.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS	72
6.3. Podsumowanie	73
7. Walidacja	75
7.1. Walidacja wewnętrzna	75
7.2. Walidacja konwergencji	75
7.3. Walidacja zewnętrzna	76

8.	Podsumowanie i wnioski.....	78
9.	Ograniczenia.....	79
10.	Dyskusja.....	80
11.	Bibliografia	82
12.	Spis elementów	85
Aneks A.	Wyniki analizy w wariancie bez RSS	88
A.2.	Przegląd systematyczny dla analiz ekonomicznych	94

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (<i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZA	Azacytydyna
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (<i>Best Supportive Care</i>)
CDA-AMC	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>Canada's Drug Agency</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Całkowita remisja (<i>Complete Remission</i>)
CRi	Całkowita remisja z niekompletną regeneracją szpiku kostnego (<i>Complete Remission with incomplete hematologic recovery</i>)
CTH	Chemioterapia
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DEC	Decytabina
EFS	<i>Przeżycie wolne od zdarzeń</i> (<i>Event-Free Survival</i>)
ELN	Europejska Sieć ds. Białaczek (<i>European Leukemia Network</i>)
EMA	<i>Europejska Agencja Leków</i> (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)

ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IDH1	Dehydrogenaza izocytrynianu 1
IPD	Indywidualne dane pacjentów (<i>Individual Patient Data</i>)
ITC	Porównanie pośrednie (<i>Indirect Treatment Comparison</i>)
IV	Podanie leku dożylnie (<i>Intravenous</i>)
IVO	Iwosydenib (<i>Ivosidenib</i>)
LDAC	Niskodawkowy arabinozyd cytozyny (<i>Low-Dose Ara-C</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progressive Disease</i>)
PL	Program Lekowy
PSM	Model przeżycia podzielonego (<i>Partitioned Survival Model</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SC	Podania leku podskórnym (<i>Subcutaneous</i>)
SCT	Przeszczepienie szpiku kostnego (<i>Stem-Cell Transplant</i>)
ToT	Czas trwania leczenia (<i>Time on Treatment</i>)
VEN	Wenetoklaks (<i>Venetoclax</i>)

Streszczenie

CEL

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania iwosydenibu (Tibsovo®, IVO) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukemia*), z mutacją R132 w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej i spełniają kryteria włączenia do programu lekowego (aktualna populacja programu lekowego B.114).

METODYKA

Analizę przeprowadzono w populacji dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML, z mutacją R132 w genie kodującym IDH1, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej i spełniają kryteria włączenia do programu lekowego (aktualna populacja programu lekowego B.114.). W analizie przeprowadzono następujące porównanie: iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną (IVO + AZA) vs wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną (VEN + AZA).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej przy zastosowaniu modelu przygotowanego w programie Excel, dostosowanego do polskiej praktyki klinicznej. Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w ramach analizy klinicznej, w tym badania AGILE dla wnioskowanej interwencji oraz porównania pośredniego przeprowadzonego w oparciu o badanie AGILE i VIALE-A. Charakterystyka początkowa pacjentów została określona na podstawie danych pacjentów biorących udział w badaniu AGILE. Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie danych od pacjentów biorących udział w badaniu AGILE oraz przy uwzględnieniu polskich norm użyteczności.

Koszty uwzględnione w analizie obejmują: koszty leków i ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania, leczenia wspomagającego, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia w kolejnych liniach po progresji choroby, zależne od stanów zdrowia, koszty opieki paliatywnej.

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu dożywnotnego horyzontu czasowego odzwierciedlającego wpływ choroby na długość i jakość życia pacjentów. Koszty określono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych. Uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% rocznie oraz efektów zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 244 821 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

WYNIKI OCENY KLINICZNEJ

WYNIKI OCENY EKONOMICZNEJ

WNIOSKI KOŃCOWE

Przedłużenie refundacji IVO+AZA jest w pełni uzasadnione, ponieważ pozwoli utrzymać dostęp do jedynej zarejestrowanej terapii celowanej dla tej populacji pacjentów, zapewniając spójność i ciągłość leczenia oraz odpowiadając na istotną potrzebę terapeutyczną w grupie chorych o ograniczonych możliwościach leczenia.

1. Wprowadzenie

1.1.Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania iwosydenibu (Tibsovo®, IVO) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*), z mutacją R132 w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej i spełniają kryteria włączenia do programu lekowego (aktualna populacja programu lekowego B.114.).

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną AML, z mutacją R132 w genie kodującym IDH1, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej i spełniają kryteria włączenia do programu lekowego (aktualna populacja programu lekowego B.114.).

INTERWENCJA

Iwosydenib (IVO) w skojarzeniu z azacytydyną w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL).

KOMPARATORY

Wenetoklaks (VEN) w skojarzeniu z azacytydyną w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

PUNKTY KOŃCOWE

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

- cena progowa wynikająca z art. 13 ust. 3.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Wyniki przedstawione w ramach analizy klinicznej [2] wskazują, że terapia skojarzona IVO+AZA zapewnia istotne korzyści kliniczne u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML z mutacją IDH1, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej.

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem (MAIC, ang. *matched indirect treatment comparison*) przeprowadzonego w oparciu o wyniki badań AGILE [3] (dla IVO+AZA) i VIALE-A (dla VEN+AZA) [4] wskazują, że leczenie IVO+AZA w porównaniu do VEN+AZA wiązało się z [REDACTED]:

- [REDACTED]

Dodatkowo, wyniki analizy pośredniej przeprowadzonej metodą Büchera wskazują, że leczenie IVO+AZA w porównaniu z VEN+AZA było związane z istotnie mniejszą częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR [95%CI] = 0,71 [0,57; 0,88]), gorączki neutropenicznej (RR [95% CI] = 0,37 [0,20; 0,68]), zakażeń (RR [95% CI] = 0,54 [0,36; 0,82]) oraz zaparć (RR [95% CI] = 0,55 [0,35; 0,88]). Ponadto w analizie klinicznej wskazano, na podstawie badania rzeczywistej praktyki klinicznej, że u pacjentów leczonych IVO+AZA/DEC w porównaniu z VEN+AZA/DEC istotnie rzadziej występowało niezaplanowane wykorzystanie opieki w trybie nagłym w pierwszych 12 tyg. leczenia (RR [95% CI] = 0,55 [0,44; 0,69]).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6]. Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących IVO+AZA z VEN+AZA, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione

we wnioskach refundacyjnych zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [7]. W konsekwencji, w analizie wyznaczono współczynniki CUR, CER oraz ceny progowe, przy których koszt stosowania IVO + AZA jest równy kosztowi stosowania VEN + AZA.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

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

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

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

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

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

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

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [6], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz.2.12).

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie ocenianych technologii (patrz rozdz. 1.2). W związku z tym, w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość. Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio efektywność analizowanych interwencji, w analizie wyznaczono również cenę progową, przy której koszt stosowania IVO + AZA jest równy kosztowi stosowania VEN + AZA.

2.2.Struktura modelu

W analizie wykorzystano wykonany model dostarczony przez Zamawiającego, który został dostosowany do polskiej praktyki klinicznej. Model wykonano w celu oszacowania opłacalności stosowania schematu IVO + AZA w porównaniu z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi u pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją R132 w genie kodującym IDH1, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej - czyli populacji odpowiadającej tej z badania AGILE. Kluczowe dane kliniczne zostały oparte na indywidualnych danych pacjentów (IPD) z badania AGILE oraz na porównaniu pośrednim (ITC) przeprowadzonym względem schematu VEN + AZA, którego szczegóły opisano w analizie klinicznej.

Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili celowany przegląd literatury dotyczący ocen technologii medycznych w leczeniu AML, opublikowanych w latach 2017–2022 przez NICE, CADTH i HAS, aby przeanalizować powszechnie stosowane struktury modeli, założenia oraz kluczowe uwagi krytyczne zgłaszane przez te agencje.

Większość przedłożonych modeli wykorzystywała model przeżycia podzielonego (PSM, *partitioned survival model*). Agencja NICE krytykowała stosowanie podejść hybrydowych, twierdząc, że choć są one odpowiednie w przypadku AML, utrudniają śledzenie losów pacjentów w modelu i wprowadzają

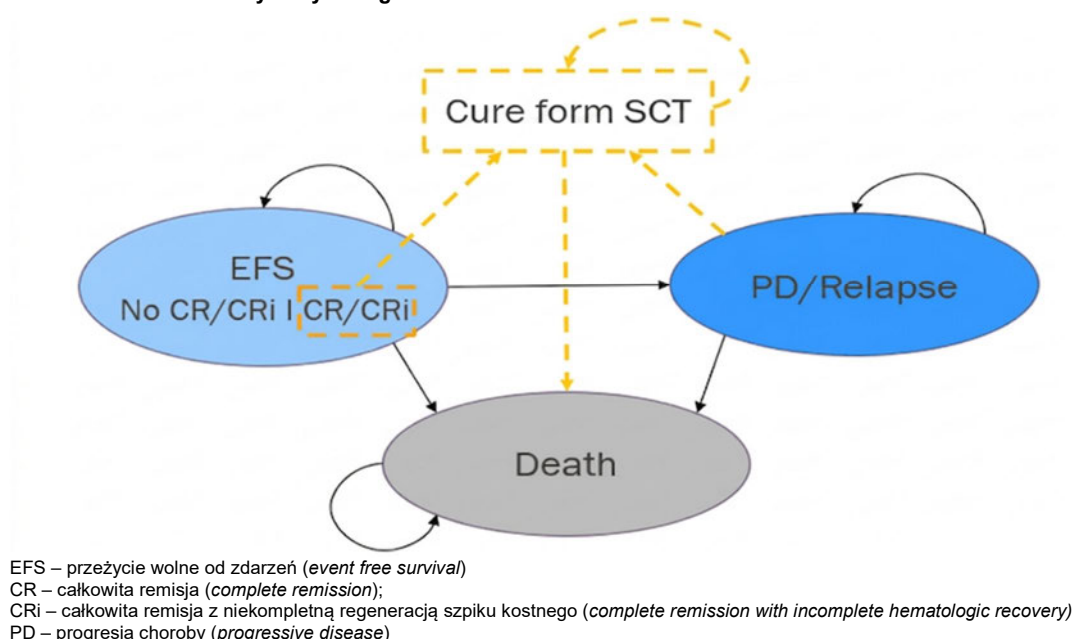
niepotrzebną złożoność. Prostsze podejścia, takie jak PSM, są powszechnie akceptowane przez agencje HTA. W oparciu o przegląd dotychczasowych ocen, opublikowane modele ekonomiczne, dowody kliniczne z badania AGILE oraz przewidywane czynniki determinujące wartość ekonomiczną, model ekonomiczny został zaimplementowany jako elastyczny, trójstanowy model PSM.

Model PSM jest rodzajem modelu ekonomicznego służącym do śledzenia teoretycznej kohorty pacjentów w czasie, w miarę ich przechodzenia między stanami zdrowia. Model szacuje odsetek pacjentów w poszczególnych stanach na podstawie parametrycznych równań przeżycia. Ten typ modelu jest często stosowany do modelowania terapii nowotworowych, z oddzielnymi równaniami przeżycia dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS).

W tym podejściu przynależność do danego stanu jest określana na podstawie zestawu niewykluczających się wzajemnie krzywych przeżycia: krzywa OS szacuje bezpośrednio odsetek osób żyjących w czasie i może obejmować statystyczną ekstrapolację poza horyzont czasowy bazowego badania klinicznego. Przeżycie całkowite (OS) może zostać podzielone na różne stany zdrowia, takie jak PFS, aby umożliwić przypisanie tym stanom różnych wartości jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) oraz różnych kosztów. Same krzywe przeżycia nie stanowią wzajemnie wykluczających się szacunków przynależności do stanów.

Struktura modelu PSM wykorzystanego w analizie została przedstawiona poniżej (Rysunek 1). Wybór stanów zdrowia został oparty na ścieżce klinicznej oraz schemacie badania AGILE (np. harmonogram leczenia oraz pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe), dzięki czemu przynależność do większości proponowanych stanów zdrowia może być zdefiniowana przez krzywe czasu do wystąpienia zdarzenia (*time-to-event*), dopasowane do obserwowanych wyników badania. Braki w danych zostały zidentyfikowane i uzupełnione danymi z opublikowanej literatury lub z porównania pośredniego.

Rysunek 1.
Schemat modelu PSM wykorzystanego w analizie



Model obejmuje następujące wzajemnie wykluczające się stany zdrowia (modelowany pacjent może znajdować się tylko w jednym stanie w danym cyklu modelu):

Stan EFS (Przeżycie wolne od zdarzeń, *event free survival*): Wszyscy pacjenci wchodzi do stanu EFS w cyklu 0 i otrzymują IVO + AZA lub komparator do momentu niepowodzenia leczenia, nawrotu po uzyskaniu całkowitej remisji (CR, *complete remission*) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Zgodnie z tą definicją, w modelu wykorzystano wyniki badania AGILE analizowane przy użyciu definicji post-hoc EFS, gdzie EFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji choroby (PD), nawrotu po CR lub CRi, niepowodzenia leczenia (brak osiągnięcia CR, CRi lub stanu wolnego od białaczki morfologicznej [MLFS] po co najmniej 24 tygodniach leczenia badanego) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Stan EFS jest dalej podzielony na dwa podstany: pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję / całkowitą remisję z niekompletną regeneracją szpiku kostnego (CR/CRi), oraz tych, którzy ich nie osiągnęli. Zalecenia European LeukemiaNet włączają CRi do kryteriów odpowiedzi [8]. Wcześniejsze badania wykazały, że osiągnięcie CR lub CRi wiąże się z wydłużeniem mediany OS, dlatego CR/CRi może służyć do oceny odpowiedzi na leczenie w AML. Pacjenci bez CR/CRi charakteryzują się niższą użytecznością stanu zdrowia i generują wyższe zużycie zasobów medycznych.

Stan PD/Nawrót (Progresja choroby/Nawrót): Pacjenci trafiają do tego stanu ze stanu EFS albo z powodu progresji (w przypadku osób bez CR/CRi), albo z powodu nawrotu (w przypadku osób z CR/CRi). Zgodnie ze standardową metodą stosowaną w PSM, stan PD jest modelowany jako różnica między krzywą OS a krzywą EFS.

Pacjenci w stanie PD, niezależnie od otrzymanego leczenia pierwszej linii, byli leczeni „koszykiem” kolejnych terapii, obejmującym przeszczepienie komórek macierzystych (SCT, ang. *stem cell transplant*) oraz chemioterapię. Rozkład tych metod leczenia został oparty na danych z badania AGILE. Przyjęto, że pacjenci poddawani SCT generują koszty tej procedury i przechodzą do stanu wyleczenia po określonym punkcie czasowym (przyjęto czas równy 7 miesięcy, w oparciu o średni czas od randomizacji do pierwszego kolejnego HSCT w badaniu AGILE). W przypadku terapii przeciwnowotworowych uwzględniono jedynie wpływ kosztowy. Pacjenci opuszczają ten stan, przechodząc do stanu zgonu.

Stan Wyleczenie po SCT: Określony odsetek pacjentów przechodzi do stanu wyleczenia po SCT ze stanów EFS oraz PD w ustalonym punkcie czasowym (jak wskazano wyżej, przyjęto czas równy 7 miesięcy). Aby zachować ogólne proporcje pomiędzy stanami w modelu w każdym cyklu pacjenci w liczbie α oraz β są odejmowani odpowiednio ze stanów EFS(CR/CRi) oraz PD, przy czym stosunek α/β jest proporcjonalny do stosunku liczb pacjentów w stanach EFS i PD.

Zgon: Jest to końcowy, pochłaniający stan w modelu. Pacjenci mogą trafić do tego stanu ze stanów EFS oraz PD. Dla każdego zdarzenia zgonu uwzględniono koszt związany z opieką paliatywną. W

każdym cyklu modelu odsetek zgonów obliczano jako $1 - OS$, przy czym OS przyjmuje się jako sumę stanów EFS (z CR/CRi oraz bez CR/CRi), PD oraz stanu wyleczenia.

Liczba pacjentów w stanach EFS i OS dla IVO + AZA została oparta na analizie danych typu „czas do zdarzenia” z badania AGILE. Model pozwala użytkownikowi wygenerować krzywe EFS lub OS dla VEN + AZA na podstawie współczynników hazardu (HR, ang. hazard ratio).

W analizie uwzględniono ponadto krzywe czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*): Dane wejściowe dla IVO + AZA oparto na ekstrapolacjach pochodzących z analizy czasu do wystąpienia zdarzenia, wykorzystującej indywidualne dane pacjentów z badania AGILE.

Struktura PSM została oparta na następujących kluczowych danych wejściowych:

- ekstrapolacje **OS** dla IVO + AZA na podstawie wyników AGILE,
- ekstrapolacje **EFS** dla IVO + AZA z badania AGILE,
- współczynniki **HR** dla EFS i OS dla VEN + AZA w porównaniu z IVO + AZA, pochodzące z porównania pośredniego (ITC, ang. *indirect treatment comparison*),
- odsetek pacjentów osiągających CR/CRi dla IVO + AZA z badania AGILE,
- iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*) dla odsetka pacjentów osiągających CR/CRi dla VEN + AZA w porównaniu z IVO + AZA, pochodzący z ITC.

2.3. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną AML, z mutacją R132 w genie kodującym IDH1, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej i spełniają kryteria włączenia do programu lekowego (aktualna populacja programu lekowego B.114.).

2.4. Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją jest iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [9]:

- zalecana dawka to 500 mg iwosydenibu (2 tabletki po 250 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę od 1. do 28. dnia każdego cyklu;
- leczenie iwosydenibem należy rozpocząć w 1. cyklu 1. dnia w skojarzeniu z azacytydyną w dawce 75 mg/m² pc., podawanej dożylnie lub podskórną, raz na dobę od 1. do 7. dnia każdego 28-dniowego cyklu; w pierwszym cyklu leczenia azacytydyną należy podać 100% dawki; zaleca się, aby pacjenci byli leczeni przez co najmniej 6 cykli.

W analizie przeprowadzono porównanie z komparatorem wskazanym w analizie problemu decyzyjnego [1] z uwzględnieniem danych o efektywności zaprezentowanych w analizie klinicznej [2].

Jedynym rozpatrywanym komparatorem jest wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną w dawkowaniu zgodnym z ChPL, dostępny w ramach programu lekowego B.114. Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0). Zgodnie z zapisami programu lekowego B.114 zalecany schemat dawkowania wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną jest następujący:

- zalecana dawka to 100 mg wenetoklaksu w 1. dniu; 200 mg wenetoklaksu w 2. dniu; 400 mg wenetoklaksu w 3. dniu oraz z kolejnych dniach terapii;
- azacytydynę należy podawać w dawce 75 mg/m² pc. podskórnie lub dożylnie w dniach od 1-7 każdego 28-dniowego cyklu, począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy obejmującej podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz świadczeniobiorcę (pacjenta).

Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjenta są koszty związane z leczeniem wspomagającym, gdzie ma miejsce współpłacenie za stosowane leki dostępne w sprzedaży aptecznej. Uwzględnione koszty pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów NFZ ponoszonych na leczenie analizowanej jednostki chorobowej i w związku z tym wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki należy uznać jako wyniki dodatkowe, dlatego wyniki z perspektywy NFZ + pacjent przestawiono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz P).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (utożsamionym w modelu z osiągnięciem maksymalnego wieku równego 100 lat). Dożywotnia długość horyzontu jest związana ze specyfiką modelowanej choroby. Ponadto, analizę należy przeprowadzać w dożywotnim horyzoncie czasowym, gdy alternatywne technologie prowadzą do różnic w przeżywalności lub korzyściach, które utrzymują się przez resztę życia pacjenta. Dożywotni horyzont czasowy pozwala w takiej sytuacji w sposób pełny uwzględnić wpływ poszczególnych terapii na wyniki zdrowotne i ekonomiczne.

W ramach analizy wrażliwości, w celu uwzględnienia wytycznych AOTMiT testowano alternatywny scenariusz dla długości horyzontu czasowego, tj. horyzont równy 12 lat (scenariusz H). Taka długość horyzontu wynika z przeciętnego dalszego trwania życia pacjentów w wieku zgodnym z przyjętymi charakterystykami początkowymi pacjentów (por. Tabela 1). W określeniu długości horyzontu czasowego, wzięto pod uwagę strukturę płci pacjentów, średni wiek pacjentów oraz oczekiwaną długość życia w Polsce [10], dla osób w wieku zgodnym z przyjętym w charakterystyce początkowej.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników badań uwzględnionych w analizie klinicznej [2]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- czas przeżycia całkowitego (OS),
- czas przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS),
- odsetek remisji,
- odsetek pacjentów przechodzących do stanu wyleczenia po SCT,
- czas trwania leczenia (ToT),
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*),
- jakość życia.

Dane dotyczące przeżycia zostały skorygowane o dane dotyczące przeżycia w populacji ogólnej (określonego na podstawie tablic trwania życia). Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych od pacjentów z badania AGILE oraz przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych, którego dokumentację otrzymano od Zamawiającego. Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 3.5.

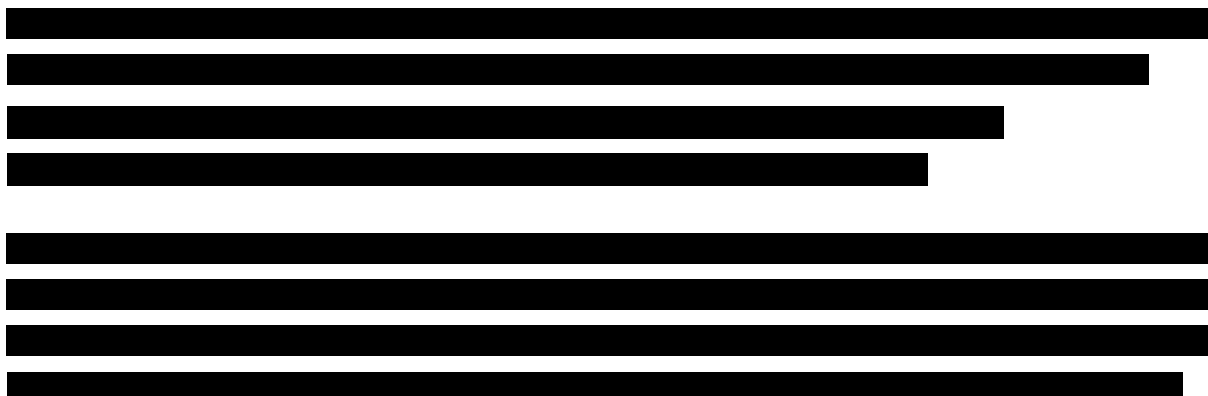
2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia kolejnych linii,
- koszty stanów zdrowia,
- koszty opieki paliatywnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka



2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz D).

2.11. Korekta połowy cyklu

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

Cykl modelu powinien być na tyle krótki, aby odzwierciedlał częstotliwość kluczowych zdarzeń klinicznych oraz interwencji. W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 4 tygodnie (28 dni), który pozwala na śledzenie kosztów oraz efektów zdrowotnych u pacjentów z populacji docelowej). Przyjęta długość cyklu jest zgodna z długością cyklu leczenia z wykorzystaniem iwosydenibu w skojarzeniu z azacytydyną w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu

lecniczego (ChPL Tibsovo [9]) oraz wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL Venclyxto [11]).

W modelu zastosowano korektę połowy cyklu, zgodnie z praktyką stosowaną w modelach ekonomicznych stosowanych w onkologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. 2000 nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. 2021 poz. 151).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 244 821 zł [12].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 2 000 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY, różnica w LY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY, LY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej oraz prostą obrazującą próg opłacalności (244 821 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla parametrów ilorazu szans, hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj., że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków np. remisji, występowania zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta jako rozkład przyjmujący wartości z przedziału [0; 1] skupiony wokół wartości średniej.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- perspektywy analizy;
- horyzontu czasowego analizy;
- stóp dyskontowych;
- kosztu VEN oraz AZA;
- jakości życia;
- rozkładu wykorzystanego w modelowaniu OS i EFS;
- metodyki porównania pośredniego ocenianej technologii z komparatorem;
- względnej intensywności dawkowania dla IVO, VEN, AZA;

- wyboru terapii i ich udziałów, stosowanych w ramach chemioterapii (w kolejnej linii).

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.1.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyka początkowa pacjentów wchodzących do modelu została określona na podstawie charakterystyki populacji biorącej udział w badaniu AGILE.

Tabela 1.
Charakterystyka początkowa populacji

Parametr	Średnia	SD
Wiek (lata)	■	■
Odsetek kobiet (%)	■	■
Powierzchnia ciała (m ²)	■	■
Masa ciała (kg)	■	■

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

3.2. Efektywność interwencji

3.2.1. OS

Dane wejściowe dotyczące przeżycia całkowitego (OS) w modelu zostały oparte na analizie przeżycia dla IVO + AZA z wykorzystaniem indywidualnych danych pacjentów (IPD) z badania AGILE. Wykorzystano standardowe modele parametryczne i oceniono ich dopasowanie: wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza, gamma oraz gamma uogólniony. W ten sposób uzyskane dopasowania dostarczały ekstrapolacji; następnie uwzględniono korektę odzwierciedlającą śmiertelność ogólną w oparciu o dane GUS [10].

Przy wyborze najlepiej dopasowanego parametrycznego modelu przeżycia całkowitego wzięto pod uwagę następujące kryteria:

- kryteria jakości dopasowania (w tym AIC i BIC) oszacowane dla każdego modelu parametrycznego w celu oceny dopasowania modelu na podstawie wyników testów statystycznych;
- nakładanie się krzywych Kaplana-Meiera (KM) z badania na krzywe w okresie obserwacji z badania oraz wizualna inspekcja krzywych.

Rozkład ■■■ został wybrany jako najlepiej dopasowana parametryczna funkcja przeżycia dla OS dla IVO + AZA na podstawie następujących przesłanek:

1. posiada najniższe wartości AIC i BIC spośród wszystkich modeli przeżycia,
2. wykazuje dobre dopasowanie do obserwowanych krzywych na podstawie inspekcji wizualnej.

Tabela 2.

Parametry dopasowania rozkładów przeżycia całkowitego (OS) pozyskane z indywidualnych danych pacjentów (IPD) z badania AGILE (odcięcie danych: czerwiec 2022 r.)

Parametr	Wykładniczy	Weibulla	Gompertza	Log logistyczny	Log normalny	Uogólniony gamma	Gamma
alpha	■	■	■	■	■	■	■
beta		■	■	■	■	■	■
Q						■	

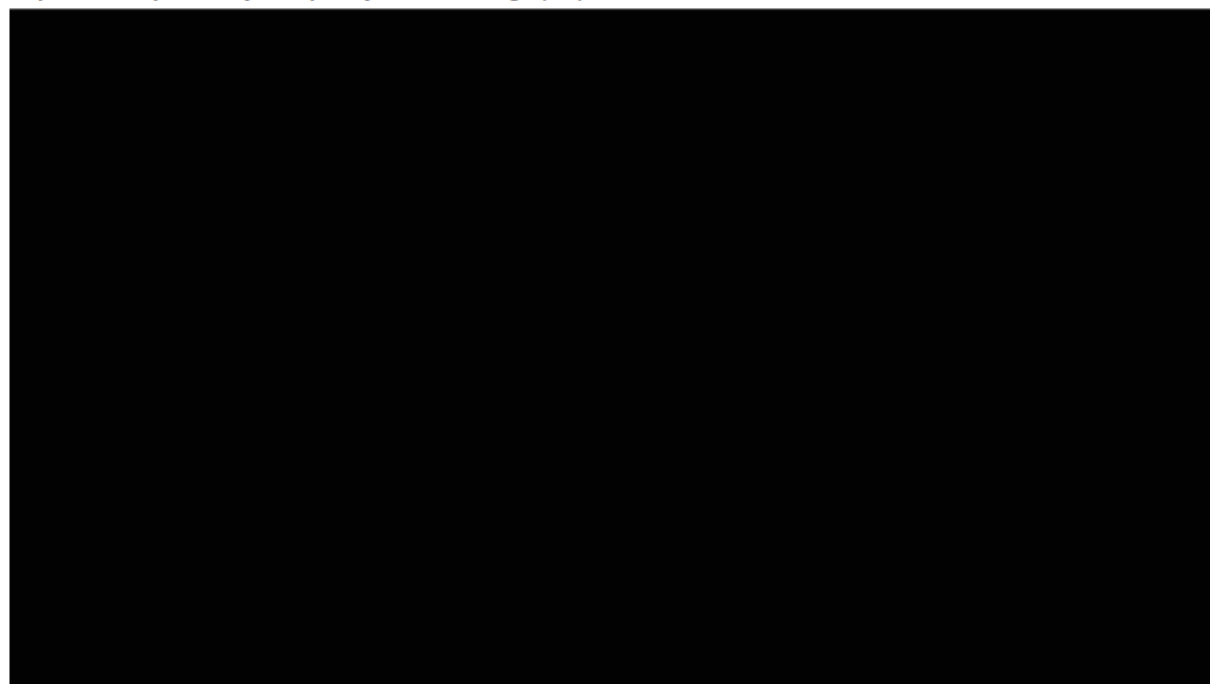
Tabela 3.

Wartości kryteriów AIC i BIC oraz mediany dla rozkładów parametrycznych OS, pozyskane z indywidualnych danych pacjentów (IPD) z badania AGILE (odcięcie danych: czerwiec 2022 r.)

Parametr	Wykładniczy	Weibulla	Gompertza	Log logistyczny	Log normalny	Uogólniony gamma	Gamma
AIC	■	■	■	■	■	■	■
BIC	■	■	■	■	■	■	■
Mediana	■	■	■	■	■	■	■

Rysunek 2.

Dopasowania parametryczne przeżycia całkowitego (OS) dla schematu IVO + AZA w badaniu AGILE



W ramach analizy wrażliwości testowano wykorzystanie [redacted] (scenariusze OS_1 i OS_2). Pomijając najbardziej skrajne i wyraźnie odstające dopasowania ([redacted]) rozkłady wybrane do testowania w ramach analizy wrażliwości są rozkładami wizualnie najbardziej skrajnymi.

Modelowanie OS dla VEN + AZA zostało wykonane w oparciu o współczynniki HR względem IVO + AZA przedstawione w analizie klinicznej. W analizie klinicznej przedstawiono wartości HR uzyskane w ramach porównania pośredniego metodą meta-analizy sieciowej (NMA) oraz metodą MAIC. Jak

wskazano w analizie klinicznej, interpretacja wyników NMA jest ograniczona przez niewielką liczebność pacjentów w badaniu AGILE, do którego rekrutację zakończono przedwcześnie z przyczyn etycznych. Hipotetyczne analizy scenariuszowe NMA dla OS wykazały, że dla uzyskania istotności statystycznej pomiędzy IVO+AZA a VEN+AZA konieczne byłoby uwzględnienie ok. 330 pacjentów, podczas gdy badanie AGILE objęło około połowę tej liczby. W konsekwencji, w analizie podstawowej uwzględniono HR uzyskany metodą MAIC. Wartość HR uzyskaną metodą NMA wykorzystano w analizie wrażliwości (scenariusz HR_NMA). Wartości HR przedstawiono w poniższej tabeli.

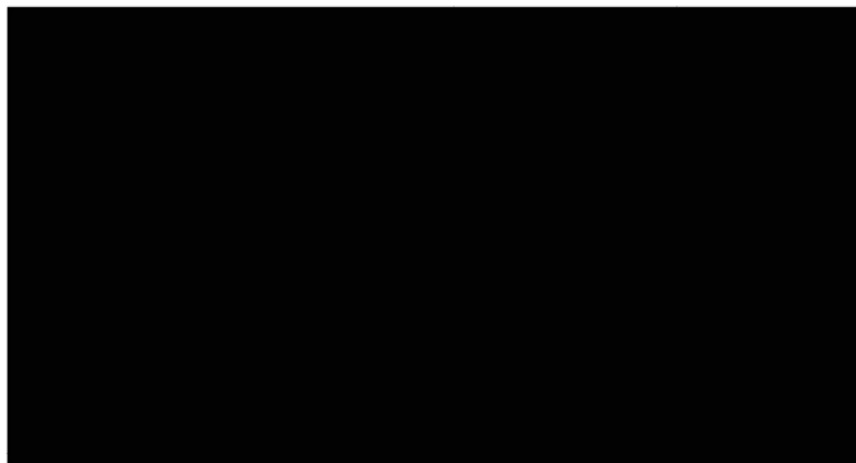
Tabela 4.
HR dla OS dla porównania VEN + AZA vs IVO + AZA

Scenariusz	Średnia *	95% CI
Analiza podstawowa	■	■
Analiza wrażliwości (scenariusz HR_NMA)	■	■

*W analizie klinicznej przedstawiono HR, dla porównania IVO + AZA vs VEN + AZA – ze względu na strukturę obliczeń w modelu, wykorzystano wartości odwrotne (1/x), odpowiadające HR dla porównania VEN + AZA vs IVO + AZA

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe OS przyjęte w analizie podstawowej.

Rysunek 3.
Parametryczne dopasowania OS w analizie podstawowej – IVO + AZA (rozkład log-normalny), VEN + AZA ekstrapolowane przy użyciu HR względem IVO + AZA



W modelu przyjęto, że wszyscy pacjenci umierają w wieku maksymalnie 100 lat oraz że wskaźnik przeżycia pacjentów nie przekracza wskaźnika dla populacji ogólnej w Polsce (kohorty dopasowane pod względem wieku i płci, zgodnie z Tabela 1). W modelu uwzględniono szacunki śmiertelności populacji ogólnej skorygowane o wiek i płeć, oparte na danych GUS [10]. W każdym cyklu modelu szacowane jest prawdopodobieństwo zgonu wynikające z krzywej OS oraz prawdopodobieństwo zgonu dla populacji ogólnej – jeśli szacowany na podstawie krzywej współczynnik przeżycia jest wyższy niż w populacji ogólnej, przyjmuje się wartości z tablic trwania życia dla populacji ogólnej.

3.2.2. EFS

Dane wejściowe dotyczące EFS (przeżycia wolnego od zdarzeń) w modelu zostały oparte na analizie przeżycia dla IVO + AZA z wykorzystaniem indywidualnych danych pacjentów (IPD) z badania AGILE. Analogicznie jak w przypadku OS (szczegóły opisano w rozdziale 3.2.1), również dla EFS dopasowano standardowe modele parametryczne – wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza, gamma oraz gamma uogólniony.

Rozkład [REDACTED] został uznany za najlepiej dopasowaną parametryczną funkcją przeżycia dla EFS na podstawie następujących przesłanek:

1. posiada najniższe wartości AIC i BIC spośród wszystkich modeli przeżycia,
2. wykazuje dobre dopasowanie do obserwowanych krzywych na podstawie inspekcji wizualnej.

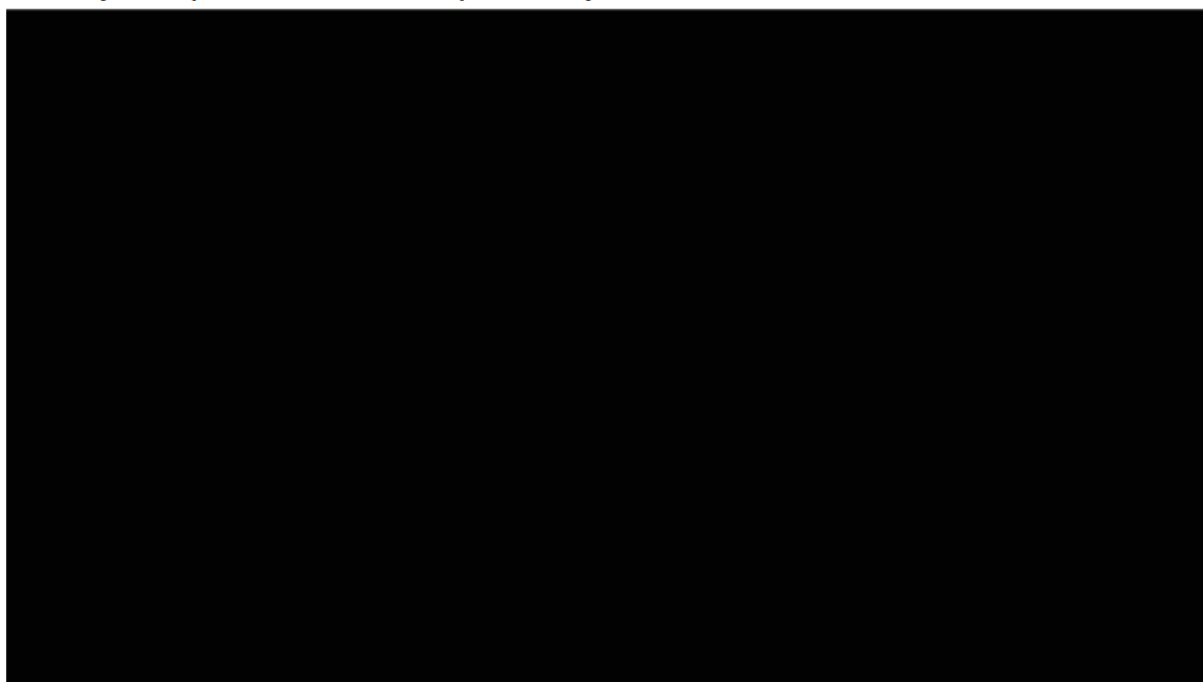
Tabela 5.
Parametry dopasowania rozkładów EFS pozyskane z indywidualnych danych pacjentów (IPD) z badania AGILE (odcięcie danych: marzec 2021 r.)

Parametr	Wykładniczy	Weibulla	Gompertza	Log logistyczny	Log normalny	Uogólniony gamma	Gamma
alpha	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
beta		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Q						[REDACTED]	

Tabela 6.
Wartości kryteriów AIC i BIC oraz mediany dla rozkładów parametrycznych EFS, pozyskane z indywidualnych danych pacjentów (IPD) z badania AGILE (odcięcie danych: marzec 2021 r.)

Parametr	Wykładniczy	Weibulla	Gompertza	Log logistyczny	Log normalny	Uogólniony gamma	Gamma
AIC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BIC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
median	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rysunek 4.
Parametryczne dopasowania EFS w analizie podstawowej – IVO + AZA



W ramach analizy wrażliwości testowano wykorzystanie [REDACTED] (scenariusze EFS_1 i EFS_2). Pomijając najbardziej skrajne i wyraźnie odstające dopasowania [REDACTED] rozkłady wybrane do testowania w ramach analizy wrażliwości są rozkładami wizualnie najbardziej skrajnymi.

Modelowanie EFS dla VEN + AZA zostało wykonane w oparciu o współczynniki HR względem IVO + AZA przedstawione w analizie klinicznej. Analogicznie jak w przypadku OS, w analizie podstawowej wykorzystano HR wyznaczony metodą MAIC, a w analizie wrażliwości HR wyznaczony metodą NMA (scenariusz HR_NMA). Jak zaznaczono w analizie klinicznej, w badaniach AGILE oraz VIALE-A zastosowano odmienne definicje EFS oraz wpływ tych różnic na wyniki NMA pozostaje trudny do jednoznacznego określenia. Wartości HR przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
HR dla EFS, dla porównania VEN + AZA vs IVO + AZA

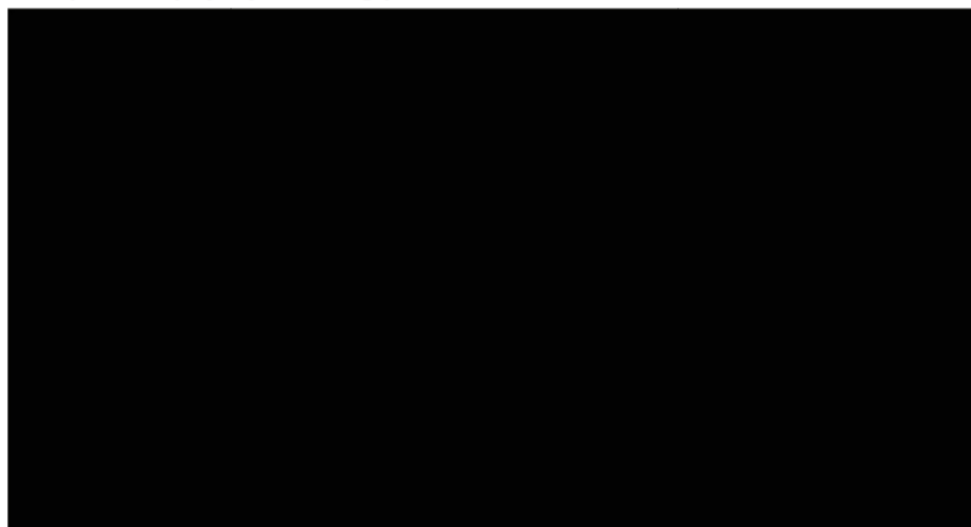
Scenariusz	Średnia *	95% CI
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza wrażliwości (scenariusz HR_NMA)	[REDACTED]	[REDACTED]

*W analizie klinicznej przedstawiono HR, dla porównania IVO + AZA vs VEN + AZA – ze względu na budowę modelu, wykorzystano wartości odwrotne (1/x), odpowiadające HR dla porównania VEN + AZA vs IVO + AZA)

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe EFS przyjęte w analizie podstawowej.

Rysunek 5.

Parametryczne dopasowania EFS w analizie podstawowej – IVO + AZA (rozkład log-normalny), VEN + AZA
ekstrapolowane przy użyciu HR względem IVO + AZA



3.2.3. Odsetek remisji

Zgodnie z wyjaśnieniem rozdziale 2.2, pacjenci znajdujący się w stanie EFS (przeżycia wolnego od zdarzeń) zostali w modelu podzieleni na grupy: tych, którzy osiągnęli CR/CRi (całkowitą remisję / całkowitą remisją z niekompletną regeneracją szpiku kostnego) oraz tych, którzy jej nie osiągnęli, przy użyciu stosownych odsetków dla każdej z terapii. W przypadku schematu IVO + AZA, odsetek pacjentów z CR/CRi określono na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania AGILE. Odsetek ten wyniósł [REDACTED].

Tabela 8.
Odsetek pacjentów z CR/CRi dla IVO+AZA

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów z CR/CRi dla IVO+AZA	[REDACTED]

Dla schematu VEN + AZA odsetek pacjentów z CR/CRi określono przy użyciu ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) przedstawionego w analizie klinicznej. [REDACTED]

Tabela 9.
OR dla remisji dla porównania VEN + AZA vs IVO + AZA

Scenariusz	Średnia	95% CI
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz CR	[REDACTED]	[REDACTED]

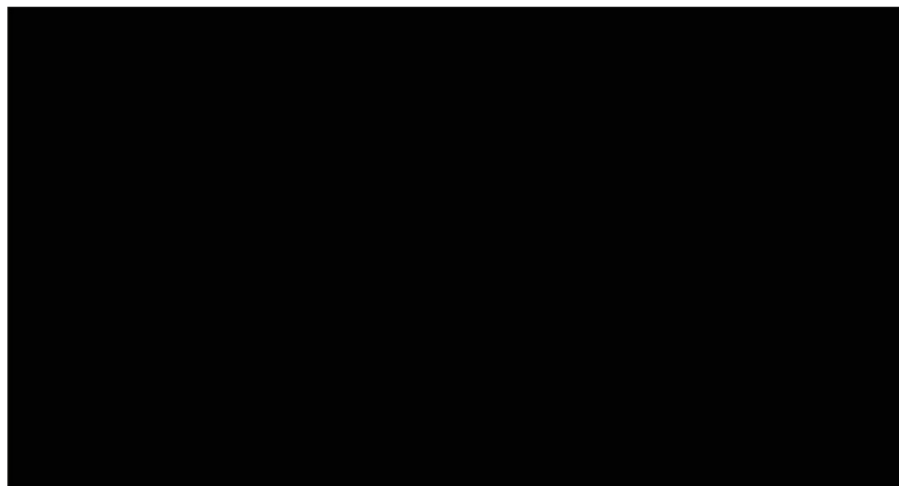
* W analizie klinicznej przedstawiono HR dla porównania IVO + AZA vs VEN + AZA – ze względu na budowę modelu, wykorzystano wartości odwrotne (1/x), odpowiadające HR dla porównania VEN + AZA vs IVO + AZA

3.2.4. Stan wyleczenia po SCT

W analizie uwzględniono stan wyleczenia (który można osiągnąć po SCT). W stanie wyleczenia przyjmuje się, że śmiertelność pacjentów odpowiada śmiertelności w populacji ogólnej.

W badaniu AGILE wskazano, że 6,8% pacjentów w ramieniu IVO+AZA otrzymało SCT jako leczenie kolejnej linii. W związku z tym w modelu przyjęto, że do stanu wyleczenia po SCT przechodzi 6,8% pacjentów w grupie IVO+AZA. W sposób konserwatywny dla ramienia VEN+AZA przyjęto taki sam odsetek, jak dla IVO+AZA. Ponadto czas do osiągnięcia wyleczenia po SCT oparto na średnim czasie od randomizacji do pierwszego HSCT w badaniu AGILE (7 miesięcy). Pacjenci przechodzący do stanu wyleczenia po SCT pochodzą ze stanów EFS oraz PD. Aby zachować ogólne proporcje pomiędzy stanami w modelu, w każdym cyklu pacjenci w liczbie α oraz β są odejmowani odpowiednio ze stanów EFS(CR/CRi) oraz PD, przy czym stosunek α/β jest proporcjonalny do stosunku liczb pacjentów w stanach EFS i PD (patrz Rysunek 6).

Rysunek 6.
Wpływ uwzględnienia wyleczenia po SCT na odsetki pacjentów w poszczególnych stanach w kolejnych cyklach



Przyjęto, że pacjenci wyleczeni charakteryzują się podobną użytecznością stanu zdrowia oraz podobnym zużyciem zasobów, co pacjenci w stanie EFS z CR/CRi. Ponadto założono, że pacjenci wyleczeni nie otrzymują już leczenia podstawowego, w związku z czym koszty nabycia leku, jego podania oraz koszty leków towarzyszących nie dotyczą pacjentów w stanie wyleczenia.

3.2.5. Czas trwania leczenia

Dane wejściowe dotyczące ToT (czas trwania leczenia) w modelu ekonomicznym zostały oparte na analizie przeżycia dla schematu IVO + AZA z wykorzystaniem indywidualnych danych pacjentów z badania AGILE. Analogicznie jak w przypadku OS i EFS (szczegóły opisano w rozdziale 3.2.1 i 3.2.2),

dopasowano i oceniono standardowe modele parametryczne – wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza, gamma oraz uogólniony rozkład gamma.

Rozkład [REDACTED] został uznany za najlepiej dopasowaną parametryczną funkcja przeżycia dla ToT na podstawie następujących przesłanek:

1. posiada najniższe wartości AIC i BIC spośród wszystkich modeli przeżycia,
2. wykazują dobre dopasowanie do obserwowanych krzywych na podstawie inspekcji wizualnej.

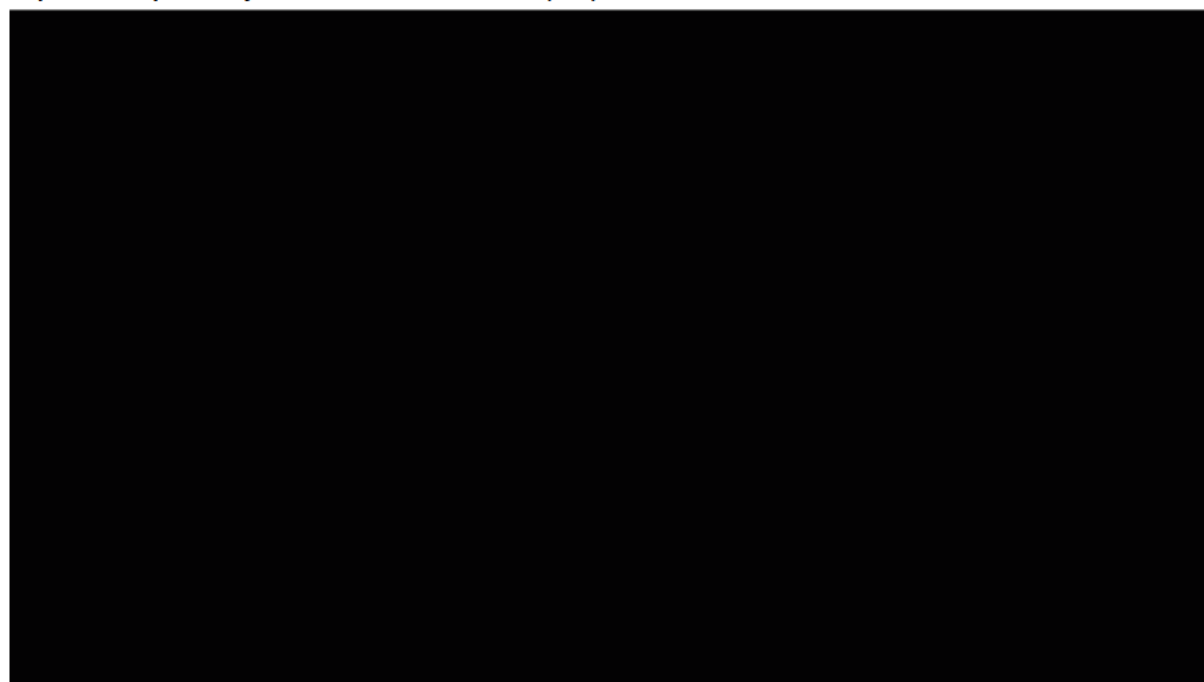
Tabela 10.

Parametry dopasowania rozkładów dla czasu trwania leczenia (ToT), pozyskane z indywidualnych danych pacjentów (IPD) z badania AGILE dla ramienia IVO + AZA (odcięcie danych: czerwiec 2022 r.).

Parametr	Wykładniczy	Weibulla	Gompertza	Log logistyczny	Log normalny	Uogólniony Gamma	Gamma
alpha	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
beta		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Q						[REDACTED]	
AIC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BIC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
mediana	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rysunek 7.

Dopasowania parametryczne czasu trwania leczenia (ToT) dla schematu IVO + AZA w badaniu AGILE



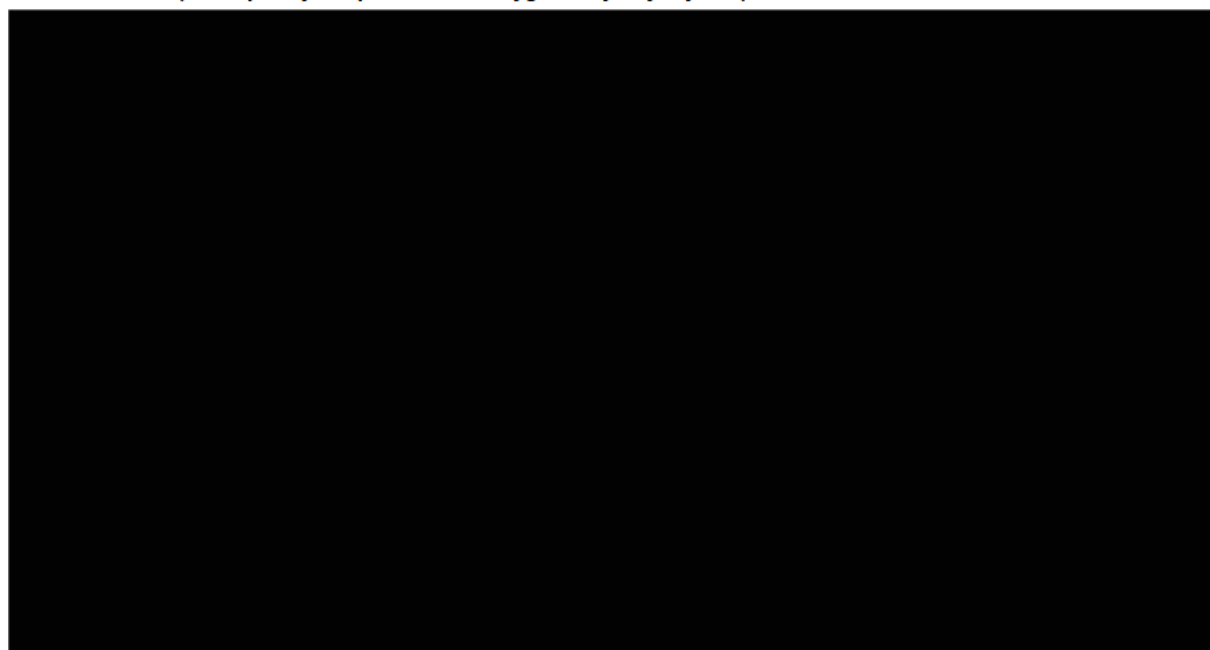
W ramach analizy wrażliwości testowano wykorzystanie [REDACTED] (scenariusze ToT_1 i ToT_2). Pomijając najbardziej skrajne i wyraźnie odstające dopasowania [REDACTED] rozkłady wybrane do testowania w ramach analizy wrażliwości są rozkładami wizualnie najbardziej skrajnymi.

ToT dla schematu VEN + AZA modelowano zgodnie z krzywą EFS, zakładając, że leczenie VEN + AZA podawano do momentu progresji choroby lub nawrotu, co jest zgodne z zapisami programu lekowego B.114 oraz ChPL Venclyxto [13], gdzie zapisano, że „leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub do momentu, gdy pacjent nie będzie dłużej tolerował leczenia”. Dodatkowo krzywą EFS zmodyfikowano o dyskontynuację związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Stosowne wskaźniki korygujące oszacowano na podstawie badania VIALE-A [4]. W badaniu VIALE-A 24% pacjentów przerwało leczenie z powodu AE, a model zakłada, że 50% wszystkich przypadków przerwania leczenia związanych z AE wystąpiło w ciągu pierwszych 2 miesięcy terapii, zgodnie z danymi Patel 2021 [14].

Rysunek 7 przedstawia ekstrapolacje ToT wykorzystane w analizie podstawowej.

Rysunek 8.

Parametryczne dopasowania czasu trwania leczenia (ToT) w analizie podstawowej – IVO + AZA [REDACTED], oraz VEN + AZA (ekstrapolacja na podstawie skorygowanej krzywej EFS)



3.3. Śmiertelność ogólna

W analizie przyjęto, że w każdym cyklu śmiertelność pacjentów z populacji docelowej będzie nie niższa niż śmiertelność w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy. W celu określenia tygodniowego cyklu prawdopodobieństwa zgonu pacjentów skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2024 roku [10].

Tabela 11.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2024)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,39%	0,30%	50	0,56%	0,20%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
1	0,03%	0,02%	51	0,61%	0,22%
2	0,02%	0,02%	52	0,67%	0,25%
3	0,02%	0,01%	53	0,74%	0,27%
4	0,01%	0,01%	54	0,81%	0,30%
5	0,01%	0,01%	55	0,89%	0,33%
6	0,01%	0,01%	56	0,98%	0,37%
7	0,01%	0,01%	57	1,07%	0,41%
8	0,01%	0,01%	58	1,17%	0,46%
9	0,01%	0,01%	59	1,27%	0,51%
10	0,01%	0,01%	60	1,39%	0,56%
11	0,01%	0,01%	61	1,52%	0,63%
12	0,01%	0,01%	62	1,66%	0,70%
13	0,02%	0,01%	63	1,82%	0,78%
14	0,02%	0,01%	64	2,00%	0,86%
15	0,02%	0,02%	65	2,18%	0,95%
16	0,03%	0,02%	66	2,37%	1,05%
17	0,04%	0,02%	67	2,57%	1,15%
18	0,05%	0,02%	68	2,77%	1,26%
19	0,06%	0,03%	69	2,97%	1,38%
20	0,07%	0,03%	70	3,18%	1,51%
21	0,07%	0,03%	71	3,40%	1,67%
22	0,08%	0,03%	72	3,65%	1,84%
23	0,08%	0,03%	73	3,91%	2,04%
24	0,09%	0,03%	74	4,20%	2,26%
25	0,09%	0,03%	75	4,52%	2,51%
26	0,09%	0,03%	76	4,87%	2,79%
27	0,10%	0,03%	77	5,26%	3,09%
28	0,11%	0,03%	78	5,70%	3,44%
29	0,11%	0,03%	79	6,19%	3,83%
30	0,12%	0,04%	80	6,74%	4,28%
31	0,13%	0,04%	81	7,37%	4,79%
32	0,14%	0,04%	82	8,09%	5,39%
33	0,16%	0,05%	83	8,92%	6,10%
34	0,17%	0,05%	84	9,86%	6,93%
35	0,18%	0,06%	85	10,91%	7,87%
36	0,19%	0,06%	86	12,04%	8,94%
37	0,20%	0,07%	87	13,23%	10,10%
38	0,22%	0,07%	88	14,46%	11,35%
39	0,23%	0,08%	89	15,72%	12,67%
40	0,25%	0,08%	90	17,02%	14,07%
41	0,27%	0,09%	91	18,35%	15,55%
42	0,29%	0,10%	92	19,74%	17,11%
43	0,31%	0,11%	93	21,17%	18,75%
44	0,33%	0,12%	94	22,65%	20,48%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
45	0,36%	0,13%	95	24,17%	22,27%
46	0,39%	0,14%	96	25,73%	24,11%
47	0,43%	0,16%	97	27,31%	26,00%
48	0,47%	0,17%	98	28,91%	27,91%
49	0,51%	0,19%	99	30,52%	29,83%
			100	32,13%	31,74%

3.4. Bezpieczeństwo terapii

Zdarzenia niepożądane (AE) uwzględnione w modelu ograniczono do zdarzeń stopnia 3. i 4., które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów, stosujących jedną z porównywanych terapii. Włączono również zespół różnicowania, ponieważ stanowi on istotne ryzyko związane ze schematem IVO + AZA. Jednorazowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zostały uwzględnione w pierwszym cyklu modelu. Częstość występowania AE przyjęta w modelu na podstawie badań AGILE oraz VIALE-A została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (stopnia 3. i 4.)

Zdarzenie niepożądane	IVO + AZA	VEN + AZA
Niedokrwistość / Anemia	25,4%	26,1%
Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG	9,9%	0,0%*
Neutropenia gorączkowa	28,2%	41,7%
Hipokaliemia	2,8%	10,6%
Inne zakażenia (z wyłączeniem zapalenia płuc)	16,9%	43,8%
Leukopenia	7,0%	20,5%
Neutropenia	26,8%	42,0%
Zmniejszenie liczby neutrofili	8,5%	0,0%*
Zmniejszenie liczby płytek krwi	8,5%	0,0%*
Zapalenie płuc	25,4%	19,8%
Małopłytkowość	23,9%	44,5%
Zespół różnicowania	4,2%	0,0%*

* brak danych

3.5. Użyteczności

3.5.1. Wprowadzenie

W modelu ekonomicznym konieczne jest określenie wartości użyteczności dla stanów zdrowia zgodnych z jego strukturą, tj. stan EFS, w tym z CR/CRi lub bez CR/CRi, stan PD/nawrót oraz stan

wyleczenie. Uwzględnione są także spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo istnieje możliwość uwzględnienia w modelu następujących aspektów: zmiana użyteczności związana z prowadzeniem leczenia oraz zmiana użyteczności związana z wiekiem.

W otrzymanym modelu źródłem danych dla użyteczności stanów zdrowia jest badanie AGILE, w którym jednym z drugorzędowych celów była ocena wpływu leczenia na jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL) przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*) oraz kwestionariusza EQ-5D-5L (*5-Level Euroqol Five Dimensions Questionnaire*).

W modelu globalnym zaimplementowano dane dla użyteczności stanów zdrowia obliczone na podstawie zmapowanych wyników dla EQ-5D-5L z badania do wyników kwestionariusza EQ-5D-3L (wersja 3-poziomowa) przy użyciu algorytmu z publikacji Hernandez-Alava 2018 [15], do których następnie przypisano wartości użyteczności z uwzględnieniem brytyjskich norm użyteczności. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich zwrócono się do autorów oryginalnego modelu z prośbą o wyznaczenie wartości użyteczności z wykorzystaniem polskich norm użyteczności dla EQ-5D-5L (bez mapowania do wersji 3-poziomowej kwestionariusza), które dostępne są w publikacji Golicki 2019 [16]. Odpowiednie dane otrzymano w osobnym pliku [17].

W ramach prac nad analizą przeanalizowano otrzymany od Zamawiającego dokument ‘*Systematic and targeted literature reviews in newly diagnosed patients with acute myeloid leukaemia ineligible for intensive induction chemotherapy*’ [18], w ramach którego przedstawiono m.in. wyniki systematycznego przeszukania literatury w zakresie użyteczności stanów zdrowia. Odpowiednich danych poszukiwano w bazach Medline, Embase oraz Cochrane a szczegółowe strategie oraz schemat selekcji odnalezionych badań znajduje się w dokumencie źródłowym. Ostatnie przeszukanie przeprowadzono w październiku 2023 r., a więc przegląd ten należy traktować jako aktualny wg zapisów wytycznych AOTMiT, gdyż nie minęło 5 lat od jego przeprowadzenia / publikacji.

Biorąc pod uwagę aktualność otrzymanego przeglądu, nie przeprowadzono dodatkowego przeszukania dla użyteczności stanów zdrowia. W ramach uzupełnienia prac sprawdzono natomiast źródła danych dla użyteczności stanów zdrowia w 4 odnalezionych analizach ekonomicznych dla iwosydenibu (aneks A.2.2).

W kolejnych rozdziałach zostaną przedstawione kolejno wszystkie odnalezione / dostępne dane.

3.5.2. Użyteczności stanów zdrowia

W poniższej tabeli przedstawiono dane z badania AGILE, które były zaimplementowane do otrzymanego modelu [19, 20]. W obliczeniach zdecydowano się na zastosowanie podejścia uwzględniającego wartości średnie.

Tabela 13.
Użyteczności stanów zdrowia na podstawie AGILE – dane w oryginalnym modelu

Stan zdrowia	IVO+AZA	AZA	Średnia
EFS (CR/CRi)	■	■	■
EFS (no CR/CRi)	■	■	■
PD/Nawrót	■	■	■

W analizie ekonomicznej dla iwosydenibu w leczeniu AML, ocenionej przez Agencję NICE źródłem danych dla użyteczności stanów zdrowia także było badanie AGILE (NICE Tibsovo 2024 [21]). Zgodnie z dokumentem analizy, dane z badania dla EQ-5D-5L także przeskalowano na wyniki EQ-5D-3L a następnie wyznaczono wartości współczynników modelu mieszanego (MMRM, ang. *Mixed Models for Repeated Measures*), który posłużył do wyznaczenia wartości użyteczności. Obliczone wartości nieznacznie różnią się od zaimplementowanych do otrzymanego modelu. W poniższej tabeli przedstawiono wartości współczynników finalnego modelu MMRM w cytowanej analizie.

Tabela 14.
Użyteczności stanów zdrowia na podstawie AGILE – model MMRM w analizie NICE 2024

Zmienna	Wartość	95% CI	Wartość p
Wartość stała	0,769	0,711 – 0,827	< 0,001
Stan EFS: PD / nawrót	-0,035	-0,082 – 0,012	0,140
Brak odpowiedzi CR/CRi	-0,140	-0,214 – -0,065	< 0,001
Przerwanie leczenia	-0,073	-0,131 – -0,015	0,013

W ramach dostosowania modelu do warunków polskich otrzymano od Zamawiającego wartości współczynników pełnego modelu MMRM, wyznaczone przy uwzględnieniu polskich norm użyteczności. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli. W dalszych rozważaniach użyteczności stanów zdrowia obliczono, uwzględniając wartości czterech z poniższych współczynników, które oznaczono gwiazdką. Warto zwrócić uwagę, że model opracowany dla warunków polskich wskazuje na odwrotną zależność niż model brytyjski w przypadku przerwania leczenia.

Tabela 15.
Użyteczności stanów zdrowia na podstawie AGILE – model MMRM z uwzględnieniem polskich norm użyteczności

Zmienna	Wartość współczynnika	95% CI	Wartość p
Wartość stała	■	■	■
Użyteczność bazowa	■	■	■
Stan EFS: PD / nawrót	■	■	■
Brak odpowiedzi CR/CRi	■	■	■
Leczenie – AZA+PLC	■	■	■
Przerwanie leczenia	■	■	■

* współczynniki uwzględnione w dalszych obliczeniach dla użyteczności stanów zdrowia

Do przeglądu systematycznego otrzymanego od Zamawiającego, włączono 6 badań, w których określono wartości użyteczności stanów zdrowia. Dane w 3 badaniach pozwalają na

zaimplementowanie ich do obliczeń niniejszej analizy (Pratz 2022a [22], Pratz 2022b [23], Guinan 2023 [24]) oraz dane w 3 badaniach dotyczą innych stanów zdrowia niż w modelu ekonomicznym niniejszej analizy.

W każdym z 3 badań uznanych za przydatne, źródłem danych dla użyteczności stanów zdrowia są dane z badań klinicznych VIALE, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo VEN w leczeniu chorych z nowozdiagnozowaną AML, którzy nie kwalifikują się do leczenia intensywną chemioterapią. godnie z informacjami przedstawionymi w tych publikacjach, w badaniach VIALE ocenę jakości życia dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. W każdej z publikacji wartości użyteczności wyznaczono z uwzględnieniem różnych norm użyteczności.

W poniższych tabelach przedstawiono wszystkie zestawy użyteczności stanów zdrowia wyznaczone na podstawie danych z badań klinicznych.

Tabela 16.
Użyteczności stanów zdrowia – podsumowanie danych z badania AGILE

Stan zdrowia	Średnie EQ-5D-3L (otrzymany model)	Regresja EQ-5D-3L	Średnie EQ-5D-5L z polskimi normami użyteczności
EFS, CR/CRI	██████████	0,769	██████████
EFS, no CR/CRI	██████████	0,629	██████████
PD / nawrót	██████████	0,594	██████████
Komentarz	Dane w otrzymanym modelu, brytyjskie normy użyteczności	Dane jak w analizie NICE dla Tibsovo	Dane otrzymane od autorów modelu

Tabela 17.
Użyteczności stanów zdrowia – podsumowanie danych z badań VIALE

Stan zdrowia	Pratz 2022a	Pratz 2022b	Guinan 2023
EFS, CR/CRI	0,796	0,747	0,815
EFS, no CR/CRI	0,787	0,725	0,804
PD / nawrót	0,723	0,628	0,733
Komentarz	Dane z VIALE-A, normy użyteczności z USA	Dane z VIALE-A oraz VIALE-C, brytyjskie normy użyteczności	Dane z VIALE-A oraz VIALE-C, kanadyjskie normy użyteczności

Jak wynika z powyższych tabel, wartości użyteczności wyznaczone przy uwzględnieniu danych z badania AGILE oraz polskich norm użyteczności ██████████. Z drugiej strony uwzględnienie tych danych w analizie przeprowadzonej w warunkach polskich będzie zgodne z rekomendacjami zawartymi w wytycznych AOTMiT, wg których „w przypadku pomiaru preferencji przy zastosowaniu kwestionariusza EQ-5D zaleca się wykorzystanie polskiego zestawu norm użyteczności” [5]. Ponadto, podejście takie pozwala na wykorzystanie danych dla użyteczności uzyskanych w grupie pacjentów odpowiadających pacjentom z analizowanej populacji docelowej.

W ramach analizy wrażliwości, zostaną wykorzystane jako alternatywne dane wartości użyteczności z badań VIALE uzyskane przy uwzględnieniu norm użyteczności i USA lub Kanady (scenariusz

U_STATE). [REDACTED]

[REDACTED]. Dodatkowym aspektem jest fakt, iż w badaniu AGILE uwzględniono kwestionariusz EQ-5D w wersji 5L, a żeby wyznaczyć użyteczności uwzględniono dodatkowe mapowanie na wersję 3L, co może wpływać na dokładność oszacowań.

Zarówno w analizie podstawowej, jak i w kolejnych scenariuszach analizy wrażliwości przyjęto, analogicznie jak w otrzymanym modelu, że użyteczność stanu zdrowia „wyleczenie” jest taka sama, jak dla pacjentów w stanie EFS z CR/CRi.

Uzupełniając informacje z niniejszego rozdziału warto zaznaczyć, że w odnalezionej analizie ekonomicznej dla iwosydenibu ocenionej przez agencję HTA w Szkocji [25] przyjęto takie same wartości, jak w analizie ocenionej przez NICE. W analizie ekonomicznej ocenionej przez agencję HTA w Kanadzie [26], źródłem danych dla użyteczności także było badanie AGILE, jednak przyjęte wartości użyteczności w opublikowanych dokumentach ukryto jako dane poufne. Odnaleziona analiza Bewersdorf 2023 [27] została włączona do otrzymanego przeglądu systematycznego, przy czym stany zdrowia w niej są różne od stanów w niniejszej analizie.

3.5.3. Zmiana użyteczności związana z leczeniem

W modelu w przypadku uwzględnienia zmiany użyteczności związanej z leczeniem, dla pacjentów otrzymujących dowolne leczenie w każdym cyklu istnieje możliwość naliczenia dodatkowej zmiany wartości użyteczności. W oryginalnym modelu wartość ta jest równa 0,0056, obliczona jako dodatkowa użyteczność związana z leczeniem równa 0,073, dzielona przez liczbę 28-dniowych cykli w roku (13,05). Wartość 0,073 pochodzi z przedstawionego uprzednio algorytmu MMRM (Tabela 14).

W obliczeniach niniejszej analizy zmiana użyteczności związana z leczeniem nie jest uwzględniona w jej scenariuszu podstawowym. Za przyjęciem takiego założenia przemawiają następujące argumenty: dane wejściowe pochodzą z badania AGILE, gdzie terapia VEN+AZA nie była oceniana oraz wpływ przerwania terapii, porównując modele MMRM opracowane przy uwzględnieniu polskich lub brytyjskich norm użyteczności, nie jest jednoznaczny.

Obliczenia z uwzględnieniem dodatkowej wartości użyteczności w trakcie leczenia przeprowadzono w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości (U_TREAT). W scenariuszu tym uwzględniono wartość uzyskaną na podstawie polskich norm użyteczności, obliczoną jako [REDACTED]

3.5.4. Spadek użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

W obliczeniach modelu uwzględnia się spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych. W niniejszej analizie dane wejściowe w tym zakresie przyjęto analogicznie, jak w

oryginalnym modelu. Poniżej przedstawiono wartości uwzględnione w obliczeniach, wraz ze wskazaniem źródła danych (Beusterien 2010 [28], Wehler 2018 [29], Nafees 2016 [30]).

Tabela 18.
Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych – dane w analizie

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Niedokrwistość / Anemia	-0,090	Beusterien 2010
Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG	0	Wehler 2018
Neutropenia gorączkowa	-0,090	Nafees 2016
Hipokaliemia	0	Założenie
Inne zakażenia (z wyłączeniem zapalenia płuc)	-0,218	Wehler 2018
Leukopenia	-0,090	Nafees 2016
Neutropenia	-0,090	Nafees 2016
Zmniejszenie liczby neutrofili	-0,090	Założenie, jak neutropenia
Zmniejszenie liczby płytek krwi	-0,090	Założenie, jak leukopenia
Zapalenie płuc	-0,218	Wehler 2018
Małopłytkowość	-0,090	Nafees 2016
Zespół różnicowania	-0,218	Założenie, jak inne zakażenia

W obliczeniach modelu pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, są obciążeni jednorazową stratą użyteczności specyficzną dla danego zdarzenia w cyklu 0 modelu, przy uwzględnieniu częstości ich występowania właściwej dla każdej z analizowanych interwencji (rozdz. 3.3). Ponadto założono, że spadek użyteczności utrzymuje się przez 30 dni dla każdego ze zdarzeń.

3.5.5. Zmiana użyteczności związana z wiekiem

Zgodnie z dostępnymi opcjami w modelu, oprócz przypisania wartości użyteczności dla stanów zdrowia oraz zdarzeń niepożądanych, w analizie istnieje również możliwość uwzględnienia zmiany (spadku) jakości życia związanej z wiekiem.

W ramach dostosowania modelu do warunków polskich, do modelu zaimplementowano dane dla użyteczności związanej z wiekiem w polskiej populacji ogólnej – pochodzą one z publikacji Golicki 2021 [31]. Poniżej w tabeli zawarto przedstawione w publikacji wartości użyteczności dla populacji ogólnej kobiet i mężczyzn oraz obliczoną średnią użyteczność dla analizowanej populacji na podstawie danych o jej charakterystyce na podstawie badania AGILE (rozdz. 3.1, odsetek kobiet równy 45,2%).

Tabela 19.
Użyteczność związana z wiekiem w populacji ogólnej

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Średnia ważona
18-24	0,981	0,985	0,9832
25-34	0,973	0,978	0,9757
35-44	0,966	0,969	0,9676

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Średnia ważona
45-54	0,924	0,947	0,9366
55-64	0,908	0,890	0,8981
65-74	0,845	0,880	0,8642
≥75	0,749	0,780	0,7660

W pliku obliczeniowym analizy dane te znajdują się na arkuszu 'General Population'

Zgodnie z danymi o charakterystyce populacji (rozdz. 3.1), średni początkowy wiek analizowanej populacji wynosi 74,8 lat. Uwzględnienie zmiany użyteczności stanów zdrowia związanej z wiekiem na podstawie powyższych danych z publikacji Golicki 2021 oznacza konieczność zastosowania mnożnika równego 0,89 dla użyteczności stanów zdrowia już od 4. cyklu obliczeniowego (czyli w momencie, gdy średni wiek przekracza 75 lat). Takie postępowanie spowodowałoby przeszacowanie wpływu zmiany wieku na zmianę użyteczności.

Z tego powodu zastosowano inną metodykę, polegającą na wyznaczeniu wartości użyteczności w zależności od wieku wśród kobiet i mężczyzn dopasowując trend potęgowy do danych z powyższej tabeli. Dla każdego z przedziałów wiekowych przyjęto jego wartość środkową oraz dla przedziału 75+ przyjęto wartość równą 93, gdyż dla takiej wartości uzyskano możliwie niewielkie różnice dla oszacowanych wartości użyteczności względem danych rzeczywistych w dwóch ostatnich grupach wiekowych. Finalnie otrzymano następujące zależności.

$$EQ - 5D_{mężczyźni} = 1 - 0,0073094 * e^{0,0391724 * \text{wiek}}$$

$$EQ - 5D_{kobiety} = 1 - 0,0091873 * e^{0,0377961 * \text{wiek}}$$

W poniższej tabeli przedstawiono przeliczone wartości użyteczności, począwszy od wieku 74 lata (pełne dane znajdują się w modelu obliczeniowym na arkuszu 'General Population').

Tabela 20.
Użyteczność związana z wiekiem w populacji ogólnej

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Średnia ważona
74	0,8673	0,8494	0,8592
75	0,8620	0,8436	0,8537
76	0,8565	0,8376	0,8479
77	0,8508	0,8313	0,8420
78	0,8448	0,8248	0,8358
79	0,8386	0,8181	0,8293
80	0,8322	0,8110	0,8226
81	0,8255	0,8038	0,8157
82	0,8185	0,7962	0,8084
83	0,8112	0,7884	0,8009
84	0,8037	0,7802	0,7931
85	0,7959	0,7717	0,7850
86	0,7877	0,7629	0,7765

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Średnia ważona
87	0,7792	0,7538	0,7677
88	0,7704	0,7443	0,7586
89	0,7612	0,7345	0,7491
90	0,7517	0,7243	0,7393
91	0,7418	0,7136	0,7291
92	0,7315	0,7026	0,7184
93	0,7207	0,6911	0,7074
94	0,7096	0,6793	0,6959
95	0,6980	0,6669	0,6839
96	0,6859	0,6541	0,6715
97	0,6734	0,6407	0,6586
98	0,6603	0,6269	0,6452
99	0,6467	0,6125	0,6313
100	0,6326	0,5976	0,6168
101	0,6179	0,5821	0,6017

W analizie podstawowej zdecydowano się na uwzględnienie zmiany (spadku) użyteczności związanej z wiekiem. Obliczenia przy uwzględnieniu braku spadku użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (U_AGE).

3.6. Koszty

3.6.1. Koszty leków

DAWKOWANIE

Poniżej przedstawiono dawkowanie poszczególnych schematów uwzględnionych w analizie; szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.4.

Tabela 21.
Dawkowanie leków stosowanych w ramach analizowanych schematów leczenia

Schemat	Substancja	Dawka na podanie	Liczba podań w cyklu 4-tygodniowym	Droga podania	Źródło
IVO+AZA	IVO	500 mg	28	Doustnie	ChPL IVO [9], PL B.114 [32]
	AZA	75 mg/m ²	7	SC/IV	
VEN+AZA	VEN	100 mg	1 (tylko I cykl)	Doustnie	ChPL VEN [13]; PL B.114 [32]
		200 mg	1 (tylko I cykl)		
		400 mg	26/28 (I cykl/II+ cykl)		
	AZA	75 mg/m ²	7	SC/IV	

Do obliczeń uwzględniono średnią powierzchnię ciała w modelu globalnego na podstawie danych z badania AGILE wynoszącą 1,784 m²

Poniżej przedstawiono wartości RDI uwzględnione w analizie.

Schemat	Substancja	Względna intensywność dawkowania		
		Analiza podstawowa	AW, scenariusz RDI_1	AW, scenariusz RDI_2
IVO+AZA	IVO	████	100,0%	████
	AZA	████	100,0%	████
VEN+AZA	VEN	████	100,0%	████
	AZA	████	100,0%	████

IWOSYDENIB

Category	Symptom/Sign	Percentage
Symptoms	Fever	85%
	Cough	78%
	Sore throat	72%
	Fatigue	65%
	Headache	60%
	Loss of taste or smell	55%
	Shortness of breath	45%
	Other	35%
Signs	Rash	15%
	Redness of the eyes	10%
	Swelling of the face	8%
	Nausea or vomiting	5%
	Diarrhea	3%
	Skin changes	2%
	Other	1%

- wenetoklaks (VEN) refundowany w ramach programu lekowego B.114,
- azacytydyna (AZA) refundowana w ramach katalogu chemioterapii.

Ceny wykazowe VEN i AZA określone zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [32] przedstawia poniższa tabela.

Nazwa handlowa	Opakowanie / dawka	EAN	Urzędowana cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania za opak.	Limit finansowania za mg
VEN						
Venclyxto	14 tabl. / 10 mg	8054083013688	258,26 zł	273,76 zł	273,76 zł	1,9554 zł
	112 tabl. / 100 mg	8054083013916	20 660,83 zł	21 900,48 zł	21 900,48 zł	1,9554 zł
	14 tabl. / 100 mg	8054083013701	2 582,60 zł	2 737,56 zł	2 737,56 zł	1,9554 zł
	7 tabl. / 100 mg	8054083013695	1 291,30 zł	1 368,78 zł	1 368,78 zł	1,9554 zł
	7 tabl. / 50 mg	8054083013718	645,66 zł	684,40 zł	684,40 zł	1,9554 zł

Nazwa handlowa	Opakowanie / dawka	EAN	Urzędowana cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania za opak.	Limit finansowania za mg
AZA						
Azacitidine Accord	1 fiol. a 100 mg / 25 mg/ml	5055565758359	442,80 zł	469,37 zł	435,02 zł	4,3502 zł
Azacitidine Betapharm	1 fiol. a 100 mg / 25 mg/ml	4251556500117	398,52 zł	422,43 zł	422,43 zł	4,2243 zł
Azacitidine Mylan	1 fiol. a 100 mg / 25 mg/ml	5901797710859	397,44 zł	421,29 zł	421,29 zł	4,2129 zł
Azacitidine Pharmascience	1 fiol. a 100 mg / 25 mg/ml	5909991452001	398,52 zł	422,43 zł	422,43 zł	4,2243 zł
Azacitidine Pharmascience	1 fiol. a 150 mg / 25 mg/ml	5909991451998	597,78 zł	633,65 zł	633,65 zł	4,2243 zł
Azacitidine Sandoz	1 fiol. / 100 mg	7613421045159	496,80 zł	526,61 zł	435,02 zł	4,3502 zł
Azacitidine STADA	1 fiol. a 100 mg / 25 mg/ml	5909991463489	410,40 zł	435,02 zł	435,02 zł	4,3502 zł

W celu określenia realnych kosztów tych leków, efektywnie obniżonych przez uzgodnione zapisy RSS, przeanalizowano dane refundacyjne NFZ dostępne za pośrednictwem portalu IKAR Pro [33] oraz przeszukano bazy przetargów publicznych na zakup leków. Dodatkowo analizie poddano komunikat DGL [34] dotyczący średniego kosztu rozliczania wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w okresie do kwietnia 2026. Realne koszty analizowanych substancji czynnych określono jako najniższy z kosztów raportowanych w wyżej wymienionych źródłach danych. Ponadto sprawdzono, czy tak określone ceny leków nie są wyższe niż obowiązujący limit finansowania (w obliczeniach uwzględniono minimum spośród odnalezionych cen realnych oraz limitu finansowania).

Koszty w oparciu o dane refundacyjne NFZ wyznaczono na podstawie raportowanych kwot refundacji i liczby zrefundowanych opakowań, na podstawie których oszacowano średnie realne ceny opakowań leków w ostatnich 12 miesiącach, dla których dostępne były dane. Analogiczną metodykę przyjęto do określenia kosztów wyznaczonych na podstawie najnowszego opublikowanego komunikatu DGL – koszty jednostkowe obliczono jako średnie koszty z ostatnich 12 miesięcy. Koszty w oparciu o odnalezione przetargi publiczne na dostawy leków określono jako średnie ceny za jednostkę ważoną ilością zamówionych jednostek w danym przetargu. Szczegółowe dane i obliczenia w tym zakresie znajdują się w załączonym pliku obliczeniowym.

Obliczony rzeczywisty koszt VEN wynosi 1,2360 zł/mg, a koszt AZA 0,6701 zł/mg (są to najniższe wartości kosztów z analizowanych źródeł, prawdopodobnie zawierające w sobie RSS, uzgodnione z Podmiotami Odpowiedzialnymi za leki zawierające VEN i AZA).

Tabela 26.

Koszty jednostkowe leków na podst. dostępnych źródeł danych – VEN, AZA

Lek	Dane refundacyjne*	Komunikat DGL	Przetargi	Limit finansowania	Cena realna za mg uwzględniona w obliczeniach
VEN	1,2400 zł	-	1,2360 zł	1,9554 zł	1,2360 zł
AZA	0,6768 zł	0,6701 zł	-	4,3502 zł	0,6701 zł

* Średnia ważona na podstawie sprzedaży poszczególnych opakowań w okresie ostatnich 12 miesięcy

W analizie przyjęto następującą metodykę dla kosztów VEN i AZA. W wariancie analizy z uwzględnieniem RSS dla interwencji ocenianej, uwzględniono realne ceny VEN i AZA. Z kolei w wariancie analizy bez uwzględnienia RSS dla interwencji ocenianej uwzględniono wykazowe ceny VEN i AZA. W ramach scenariusza K_LEKI przyjęto odwrotne założenia dla cen IVO i AZA niż w analizie podstawowej w wariantach analizy z / bez RSS.

3.6.2. Koszty podania leków

W analizie przyjęto, że ze względu na postać leku (tabletki) IVO i VEN nie generują kosztów podania. AZA stosowana w skojarzeniu z IVO i VEN w ramach programu lekowego podawana jest dożylnie lub podskórnie przez lekarza lub pielęgniarkę przez 7 pierwszych dni każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Biorąc pod uwagę stan zdrowia pacjenta oraz prawdopodobną odległość ośrodka prowadzącego leczenie od miejsca zamieszkania pacjenta, w obliczeniach założono, że podczas stosowania AZA pacjent jest hospitalizowany, a hospitalizacja ta jest rozliczana w ramach świadczenia *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu*.

Koszt hospitalizacji w ramach PL określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 9/2025 DGL (z późn. zm.) [35]. Wycenę punktu dla procedury określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [36] dla kontraktów zawartych na rok 2026 dla produktu *Program lekowy – Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową* (kod produktu: 03.0000.414.02). W tabelach poniżej przedstawiono aktualną wycenę punktu, wyznaczony koszt świadczenia do określenia kosztu podania AZA oraz oszacowany koszt podania schematów IVO+AZA oraz VEN+AZA przypadający na cykl leczenia.

Tabela 27.

Wycena punktu dla produktu *Program lekowy - Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową* w 2024 roku

Parametr	Wartość
Kwota kontraktu	13 043 129,91 zł
Liczba jednostek rozliczeniowych	6 974 935,79
Wycena punktu	1,87 zł

Dane z dnia 24.04.2026

Tabela 28.
Koszty podania leków w PL B.114 w 2026 roku

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,87 zł	910,17 zł

Tabela 29.
Średni koszt podania leków w ramach schematów leczenia stosowanych w PL na cykl

Schemat	Substancja	Koszt podania	Liczba podań w cyklu	Koszt podania / cykl
IVO+AZA	IVO	0,00 zł	28	6 371,16 zł
	AZA	910,17 zł	7	
VEN+AZA	VEN	0,00 zł	28	6 371,16 zł
	AZA	910,17 zł	7	

W tabeli poniżej zestawiono koszty przypadające na 1 cykl podania schematów uwzględnionych w analizie.

Tabela 30.
Koszt podania schematów uwzględnionych w analizie / cykl

Schemat	Koszt podania / cykl
IVO+AZA	6 371,16 zł
VEN+AZA	6 371,16 zł

3.6.3. Koszty diagnostyki i monitorowania

Koszt monitorowania terapii iwosydenibem oraz wenetoklaksem określono na podstawie wyceny świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę szpikową (midostauryna, gemtuzumab ozogamycyny, wenetoklaks, gliterytynib, iwosydenib)* (kod świadczenia: 5.08.08.0000145). Ryczałt roczny tego świadczenia określony na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 9/2025 DGL (z późn. zm.) [35] wynosi 3 375,51 pkt. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [36] na podstawie kontraktów zawartych na rok 2026 dla produktu *Program lekowy - Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową* (kod produktu: 03.0000.414.02), zgodnie z danymi przedstawionymi w Tabeli 27. W poniższej tabeli przedstawiono aktualną wycenę punktu, wartość punktową dla analizowanego świadczenia oraz wyznaczony koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem VEN+AZA przypadający na jeden cykl leczenia.

Tabela 31.
Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem VEN w PL B.114

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt / cykl
5.08.08.0000145	Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę szpikową (midostauryna, gemtuzumab, ozogamycyna, wenetoklaks, gliterytynib, iwosydenib)	3 375,51	1,87 zł	6 312,20 zł	483,89 zł

W tabeli poniżej zestawiono koszty monitorowania przypadające na 1 cykl leczenia w zależności od stosowanego schematu leczenia.

Tabela 32.
Koszt monitorowania leczenia / cykl

Schemat	Koszt monitorowania / cykl
IVO+AZA	483,89 zł
VEN+AZA	483,89 zł

3.6.4. Koszty leczenia wspomagającego

W analizie uwzględniono zalecane leczenie wspomagające stosowane w trakcie leczenia przeciwnowotworowego. Zgodnie z założeniami modelu globalnego uwzględniono leki podawane u co najmniej 30% pacjentów w obu ramionach leczenia badania AGILE, z ograniczeniem do leków doustnych. Dwie interwencje podawane pozajelitowo wskazywane w modelu w leczeniu wspomagającym (meropenem oraz piperacylina + tazobaktam), zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami stosowane są w leczeniu zakażeń bakteryjnych (obejmującymi w zależności od leku, m.in. ciężkie zapalenia płuc, w tym szpitalne i respiratorowe; powikłane zakażenie dróg moczowych, powikłane zakażenie jamy brzusznej, ostre bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych). W związku z tym oraz ze względu na drogę podania (infuzja dożylna), wydaje się, że stosowane są wyłącznie u pacjentów hospitalizowanych z powodu występowania tego rodzaju zdarzeń niepożądanych. Ponadto leki te nie występują na wykazie leków refundowanych oraz nie są dostępne w aptekach. W celu zapobieżenia podwójnego naliczenia kosztów zdarzeń niepożądanych zdecydowano o nieuwzględnieniu ich w obliczeniach dotyczących leczenia wspomagającego.

Odsetki pacjentów stosujących dodatkowe leczenie przyjęto analogicznie jak w oryginalnym modelu na podstawie danych z badania klinicznego AGILE. Założono również, że stosowanie leków u pacjentów, którzy otrzymywali VEN+AZA było takie samo, jak w przypadku leczenia produktem IVO+AZA. W tabeli poniżej przedstawiono substancje uwzględnione w ramach leczenia wspomagającego wraz z odsetkami pacjentów dla każdej opcji terapeutycznej oraz dawki wraz z liczbą podań (dane z modelu globalnego). Zgodnie z założeniami modelu globalnego, wszystkie leki oprócz paracetamolu mają ustalony czas stosowania w trakcie terapii przeciwnowotworowej i dla nich wskazano całkowitą liczbę podań, jedynie dla paracetamolu określono liczbę podań na cykl leczenia.

Tabela 33.
Substancje uwzględnione w ramach leczenia wspomagającego

Substancja	Odsetek pacjentów stosujących leczenie wspomagające	
	IVO+AZA	VEN+AZA
Ondansetron	49,30%	49,30%
Paracetamol	49,30%	49,30%
Laktuloza	18,30%	18,30%
Lewofloksacyna	23,90%	23,90%
Chlorek potasu	29,60%	29,60%
Metoklopramid	25,40%	25,40%
Furosemid	33,80%	33,80%
Allpurynol	23,90%	23,90%
Hydroksykarbamid	31,00%	31,00%

Tabela 34.
Dawkowanie substancji stosowanych w ramach leczenia wspomagającego

Substancja	Dawka na podanie	Droga podania	Całkowita liczba podań ^a	Liczba podań / cykl ^a
Ondansetron	8 mg	doustnie	11	-
Paracetamol	500 mg	doustnie	-	42
Laktuloza	15 ml	doustnie	60	-
Lewofloksacyna	500 mg	doustnie	10	-
Chlorek potasu	2000 mg	doustnie	28	-
Metoklopramid	10 mg	doustnie	84	-
Furosemid	20 mg	doustnie	84	-
Allpurynol	100 mg	doustnie	28	-
Hydroksykarbamid	1068 mg ^b	doustnie	42	-

a) dane z modelu globalnego, b) uwzględniono dawkę 15 mg/kg, przyjęto średnią masę ciała 71,17 kg

Substancje czynne: ondansetron, furosemid, allpurynol, hydroksykarbamid refundowane są w ramach wykazu otwartego, wszystkie dostępne są bezpłatnie dla pacjentów, którzy ukończyli 65 r.ż. Średnia wieku przyjęta w analizie wynosi 74,8 lat.

Koszt jednostkowy substancji czynnych refundowanych w ramach listy aptecznej określono na podstawie dostępnych danych refundacyjnych – kwota refundacji i liczba sprzedanych opakowań (określając średni koszt refundacji NFZ).

Dokładne dane oraz wyliczenia dostępne są w pliku obliczeniowym.

Tabela 35.
Koszty substancji stosowanych w ramach leczenia wspomagającego – refundowanych w ramach wykazu otwartego

Substancja	Koszt średni	
	NFZ	NFZ + Pacjent
Ondansetron	0,53357 zł	0,55261 zł
Furosemid	0,00768 zł	0,00814 zł
Allpurynol	0,00176 zł	0,00191 zł
Hydroksykarbamid	0,00211 zł	0,00211 zł

Na potrzeby wyznaczenia cen jednostkowych dla substancji czynnych nierefundowanych wykorzystano ceny leków z portalu doz.pl [37]. Koszt jednostkowy za mg substancji oszacowano na podstawie ceny opakowania z dawką odpowiadającą dawce uwzględnionej w analizie, którego zakup jest najtańszy dla pacjenta.

Wszystkie leki uwzględnione w niniejszej analizie w ramach leczenia wspomagającego są lekami doustnymi, w związku z tym nie generują kosztów podania.

W poniższej tabeli zestawiono średnie koszty jednostkowe substancji czynnych z perspektywy NFZ i NFZ + pacjent. Uwzględniając wskazane w Tabeli 34 wielkości dawek na podanie i liczbę podań otrzymano koszt stosowania danej substancji w ramach leczenia wspomagającego.

Tabela 36.
Koszty substancji stosowanych w ramach leczenia wspomagającego – przyjęte w analizie podstawowej

Substancja	Koszt za jednostkę		Koszt – całkowita liczba podań		Koszt – podanie / cykl	
	NFZ	NFZ + Pacjent	NFZ	NFZ + Pacjent	NFZ	NFZ + Pacjent
Ondansetron	0,53357 zł	0,55261 zł	46,95 zł	48,63 zł	-	-
Paracetamol	0,00000 zł	0,00030 zł	-	-	0,00 zł	6,38 zł
Laktuloza	0,00000 zł	0,05398 zł	0,00 zł	48,58 zł	-	-
Lewofloksacyna	0,00000 zł	0,00700 zł	0,00 zł	34,99 zł	-	-
Chlorek potasu	0,00000 zł	0,00036 zł	0,00 zł	20,00 zł	-	-
Metoklopramid	0,00000 zł	0,07598 zł	0,00 zł	63,82 zł	-	-
Furosemid	0,00768 zł	0,00814 zł	12,90 zł	13,68 zł	-	-
Allpurynol	0,00176 zł	0,00191 zł	4,92 zł	5,34 zł	-	-
Hydroksykarbamid	0,00211 zł	0,00211 zł	94,42 zł	94,42 zł	-	-

PODSUMOWANIE

W tabeli poniżej zestawiono koszty leczenia wspomagającego przypadające na 1 cykl leczenia w zależności od stosowanego schematu leczenia. Średnie koszty leczenia wspomagającego oszacowano przy uwzględnieniu odsetka pacjentów stosujących daną substancję w zależności od schematu leczenia w I linii. Koszt leków z ustalonym czasem stosowania naliczono pacjentom w pierwszym cyklu terapii, natomiast koszt paracetamolu w pierwszym i kolejnych cyklach.

Tabela 37.
Koszt leków wspomagających w I linii leczenia

Schemat	NFZ		NFZ + pacjent	
	1. cykl	Kolejne cykle	1. cykl	Kolejne cykle
IVO+AZA	57,96 zł	0,00 zł	101,67 zł	3,14 zł
VEN+AZA	57,96 zł	0,00 zł	101,67 zł	3,14 zł

3.6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W ramach analizy kosztów w pierwszej kolejności przyjęto, że leczenie zdarzeń związane jest z dodatkową hospitalizacją. Następnie zidentyfikowano odpowiednie grupy JGP, w ramach których możliwe jest rozliczenie takiej hospitalizacji. Do oszacowania kosztu hospitalizacji wykorzystano dane dostępne w serwisie Statystyki NFZ za rok 2024 [38] (Tabela 38).

Koszt hospitalizacji określono mnożąc wyrażoną w punktach wartość jednostek hospitalizacji w 2024, przez koszt punktu dla najczęstszego zakresu świadczeń, rozliczanego w danej grupie JGP.

Poniżej przedstawiono dokładne oszacowania dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 38.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na podstawie hospitalizacji w danych grupach JGP

Nazwa świadczenia	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2024	Wartość jednostek hospitalizacji w 2024 (pkt)	Koszt hospitalizacji w 2026 (po uwzględnieniu kosztu punktu)
Anemia, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, gorączka neutropeniczna, zmniejszona liczba neutrofilii lub płytek krwi	S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledzony > 10 dni	60 706	10 900,74	20 642,10 zł
	S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledzony > 1 dnia	65 626	3 728,69	7 060,80 zł
	S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledzony < 2 dni	21 420	765,78	1 436,63 zł
	Średnia ważona			11 825,52 zł
Hipokaliemia	K25 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania	42 916	2 876,09	5 446,28 zł
Zespół różnicowania	D37E - Inne choroby układu oddechowego > 65 r.ż.	7 081	2 607,13	4 901,40 zł
	D45 - Leczenie niewydolności oddychania przy zastosowaniu nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (nwm) >17r.ż.	3 120	14 078,78	26 468,11 zł
	D52 - Niewydolność oddechowa	21 855	5 417,71	10 185,29 zł
	E77 Inne choroby układu krążenia >17	17 531	3 763,61	7 076,24 zł
	D26 - Wysiękowe zapalenie opłucnej	7 647	3 794,92	7 134,45 zł
	Średnia ważona			9 059,26 zł
Wydłużony odstęp QT	E61 - Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z powikłaniami i chorobami współistniejącymi	32 966	1 950,10	3 666,52 zł
	E62 - Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez powikłań i chorób współistniejących	23 117	1 513,79	2 846,19 zł
	Średnia ważona			3 328,39 zł

Nazwa świadczenia	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2024	Wartość jednostek hospitalizacji w 2024 (pkt)	Koszt hospitalizacji w 2026 (po uwzględnieniu kosztu punktu)
Zapalenie płuc	D48* - Zapalenie płuc	29 523	2 315,15	4 384,06 zł
Infekcje (z wyjątkiem zapalenia płuc)	C57 – Inne choroby gardła, uszu i nosa	41 820	1 087,23	2 040,23 zł
	S55E - Gorączka niejasnego pochodzenia >65r.ż.	577	4 061,50	7 691,03 zł
	S57 - Inne choroby wirusowe	8 271	3 856,04	7 249,36 zł
	S60 - Choroby zakaźne niewirusowe	24 297	3 271,66	6 150,72 zł
	L07 – Zakażenia nerek lub dróg moczowych	15 188	1 698,36	3 216,09 zł
	Średnia ważona			3 860,21 zł

W przypadku D48 – Zapalenie płuc, brakuje danych za 2024, dostępne są dane dla wcześniej dostępnego świadczenia D48 – Zapalenie płuc bez PW, które wykorzystano przyjmując, że obecna wartość będzie zbliżona do wcześniejszej

PODSUMOWANIE

Na podstawie wyznaczonych kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych (Tabela 38) oraz częstości ich występowania (Tabela 12) oszacowano średnie koszty występowania zdarzeń niepożądanych przypadające na jednego pacjenta leczonego danym schematem. Poniżej zestawiono zbiorczo uwzględnione w analizie jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczane są jednorazowo w momencie rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem danej terapii.

Tabela 39.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Schemat	Średni koszt
IVO+AZA	17 420 zł
VEN+AZA	23 807 zł

3.6.6. Koszty kolejnych linii po progresji choroby

Zgodnie z metodyką modelu globalnego po progresji choroby pacjenci mogą otrzymywać kolejne linie leczenia w postaci farmakoterapii przeciwnowotworowej lub SCT.

W analizie podstawowej odsetek pacjentów leczonych w ramach kolejnych linii oraz udziały stosowanych terapii w modelu globalnym ustalono na podstawie badania AGILE. Uwzględniono leki, które były stosowane przez ponad 5% pacjentów w obu ramionach badania AGILE. Założono, że rozkład terapii po schemacie VEN+AZA jest taki sam, jak po IVO+AZA. Udziały terapii stosowanych w kolejnych liniach w modelu globalnym zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.

Odsetek pacjentów leczonych w kolejnej linii oraz udziały stosowanych terapii – dane z modelu globalnego

Schemat w I linii	Chemioterapia (CTH)			SCT	Razem
	AZA	LDAC	VEN		
IVO+AZA	■	■	■	6,8%	■
VEN+AZA	■	■	■	6,8%	■

LDAC – cytarabina niskodawkowa

Na podstawie powyższych danych określono, że leczenie farmakologiczne po progresji choroby podejmuje ■ pacjentów, natomiast SCT stosowane jest u dodatkowych 6,8% pacjentów – łącznie leczenie w ramach kolejnych linii podejmuje ■ pacjentów po progresji.

Tabela 41.

Odsetek pacjentów leczonych w kolejnej linii oraz rozkład stosowanych terapii – analiza podstawowa

Schemat w I linii	CTH	SCT	Razem
IVO+AZA	■	6,8%	■
VEN+AZA	■	6,8%	■

W niniejszej analizie nie uwzględniono leczenia VEN w kolejnych liniach, ponieważ w warunkach polskich jest on refundowany wyłącznie w I linii leczenia pacjentów z ostrą białaczką szpikową. W związku z tym udział VEN w kolejnych liniach z modelu globalnego przypisano proporcjonalnie do udziałów AZA i LDAC stosowanych w kolejnej linii leczenia.

Udziały schematów leczenia stosowanych w ramach CTH w kolejnych liniach po progresji choroby określone na podstawie danych uwzględnionych w modelu przedstawia poniższa tabela.

Tabela 42.

Udziały schematów leczenia stosowanych w ramach CTH w kolejnych liniach na podst. modelu globalnego – analiza podstawowa

Schemat w I linii	AZA	LDAC
IVO+AZA	■	■
VEN+AZA	■	■

LDAC – cytarabina niskodawkowa

Finalne obliczenia odsetka pacjentów leczonych w kolejnej linii oraz udziały stosowanych terapii, przyjęte w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Odsetek pacjentów leczonych w kolejnej linii oraz udziały stosowanych terapii – analiza podstawowa

Schemat w I linii	CTH			SCT	Razem
	AZA	LDAC	VEN		
IVO+AZA	■	■	■	6,8%	■
VEN+AZA	■	■	■	6,8%	■

LDAC – cytarabina niskodawkowa

Dodatkowo w scenariuszu CTH_1 analizy wrażliwości obliczenia przeprowadzono przy założeniu odsetka pacjentów leczonych w kolejnej linii oraz rozkładu stosowanych terapii zgodnie z danymi w Tabeli 41, ale z uwzględnieniem udziałów schematów leczenia stosowanych w ramach CTH określonych na podstawie danych o opcjach terapeutycznych sprawozdawanych u pacjentów niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukcyjnej w Polsce, odnalezionych w analizie weryfikacyjnej do zlecenia 161/2021 [39], dotyczącego objęcia refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego. W ramach przytaczanego opracowania przeanalizowano dane NFZ dotyczące schematów terapeutycznych stosowanych przez pacjentów w latach 2014-2021. Wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Analiza ścieżek terapeutycznych pacjentów niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukcyjnej – dane z AWA 161/2021

Pierwsza linia leczenia	Kolejna linia leczenia					
	AZA	LDAC	LDAC+CLA	CYT	BSC	Inne
AZA	1133*	115	30	25	-	8
LDAC	55	719*	-	5	8	-
LDAC+CLA	59	2	187*	2	-	-
CYT	43	15	3	115*	8	-
BSC	3	8	1	4	319*	1

* Na przekątnej umieszczono pacjentów kontynuujących terapię pierwszej linii, LDAC – niskodawkowa cytarabina, CLA – kładrybina, CYT – średniodawkowa cytarabina, BSC – najlepsza terapia wspomagająca

Z uwagi na fakt, że schematy stosowane w pierwszej linii leczenia w niniejszej analizie opierają się na skojarzeniu IVO / VEN z AZA, do dalszych oszacowań uwzględniono kolejne linie leczenia stosowane po schemacie AZA: LDAC, LDAC+CLA oraz CYT. Na podstawie przedstawionych powyżej danych wyznaczono rozkład schematów leczenia stosowanych w ramach CTH podejmowanej po progresji choroby, wykorzystany w obliczeniach w ramach scenariusza CTH_1 analizy wrażliwości.

Udziały schematów leczenia stosowanych w ramach CTH w kolejnych liniach po progresji choroby określone na podstawie danych z AWA 161/2021, wykorzystane w obliczeniach w ramach scenariusza CTH_1 analizy wrażliwości, przedstawia poniższa tabela.

Tabela 45.
Udziały schematów leczenia stosowanych w ramach CTH w kolejnych liniach na podst. AWA 161/2021 – scenariusz CTH_1

Schemat w I linii	LDAC	LDAC+CLA	CYT
IVO+AZA	67,6%	17,6%	14,7%
VEN+AZA	67,6%	17,6%	14,7%

Tabela 46.
Odsetek pacjentów leczonych w kolejnej linii oraz udziały stosowanych terapii – scenariusz CTH_1

Schemat w I linii	CTH				SCT	Razem
	AZA	LDAC	LDAC+CLA	CYT		
IVO+AZA	0,0%	63,0%	16,4%	13,7%	6,8%	100,0%
VEN+AZA	0,0%	63,0%	16,4%	13,7%	6,8%	100,0%

LDAC – cytarabina niskodawkowa

DAWKOWANIE I KOSZT LEKÓW

Poniżej przedstawiono dawkowanie poszczególnych leków uwzględnionych w analizie w kolejnych liniach leczenia.

Tabela 47.
Dawkowanie leków

Substancja	Dawka dobowa	Długość cyklu	Liczba podań w cyklu	Liczba mg na cykl*	Droga podania	Źródło
Azacytydyna (AZA)	75 mg/m ²	28	7	937	IV/SC	ChPL Azacitidine Sandoz [40]
Cytarabina	Niskodawkowa (LDAC)	20 mg/m ²	28	357	IV/SC	AWA 161/2021 [39],
	Średniodawkowa (CYT)	40 mg/m ²	28	714		
Kladrybina (CLA)	5 mg/m ²	28	5	45	IV	ChPL Biodribin [41]

Do obliczeń uwzględniono średnią powierzchnię ciała w modelu globalnego na podstawie danych z badania AGILE wynoszącą 1,784 m²

Koszty jednostkowe AZA stosowanej w ramach kolejnych linii po progresji choroby nie różnią się od kosztu AZA stosowanego w skojarzeniu z IVO / VEN. Sposób wyznaczenia kosztów jednostkowych cytarabiny oraz kladrybiny jest zgodny z metodyką przedstawioną w rozdziale 3.6.1. Poniżej przedstawiono dane źródłowe oraz finalne wartości uwzględnione w analizie dla leków nieopisywanych wcześniej.

Tabela 48.
Koszty jednostkowe leków na podst. dostępnych źródeł danych – leki stosowane w kolejnej linii

Lek	Dane refundacyjne	Komunikat DGL	Limit finansowania	Wartość w obliczeniach
Cytarabina	0,08846 zł	-	0,09376 zł	0,08846 zł
Kladrybina	34,19746 zł	-	80,53100 zł	34,19746 zł

Uwzględniając wielkość dawki na podanie i liczbę podań na cykl oszacowano koszt leku na cykl.

Tabela 49.
Koszt leku na cykl terapii – kolejne linie leczenia

Schemat leczenia	Dawka / podanie	Liczba podań w cyklu	Koszt leków / cykl
AZA	133,8 mg	7	627,66 zł
LDAC	35,7 mg	10	31,56 zł
LDAC+CLA	LDAC: 35,7 mg CLA: 8,9 mg	LDAC: 10 CLA: 5	1 556,77 zł
CYT	71,4 mg	10	63,13 zł

Kompilując powyższe dane z udziałami stosowanych interwencji (Tabela 42/ Tabela 45) wyznaczono średni koszt leków stosowanych w ramach CTH w kolejnych liniach leczenia.

Tabela 50.
Koszt leków stosowanych w ramach CTH / cykl – podsumowanie

Schemat leczenia	Koszt leków / cykl	Udziały schematów leczenia	
		Analiza podstawowa	AW, scenariusz CTH_1
AZA	627,66 zł	■	0,0%
LDAC	31,56 zł	■	67,6%
LDAC+CLA	1 556,77 zł	■	17,6%
CYT	63,13 zł	■	14,7%
Średni koszt		■	305,36 zł

KOSZT PODANIA CTH

Koszt podania CTH finansowany jest w ramach katalogu chemioterapii i został określony na podstawie Zarządzenia Nr 71/2025/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [42]. W analizie przyjęto, że podanie monoterapii AZA, LDAC, terapii skojarzonej LDAC+CLA oraz średniodawkowej CYT będzie rozliczane w ramach świadczenia *Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie*. Wycenę punktu dla powyższego świadczenia określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [36] dla kontraktów zawartych na rok 2026 dla zakresu *Chemioterapia – hospitalizacja z zakresem skojarzonym* (kod zakresu 03.0000.113.02).

Tabela 51.
Koszty podania leków z katalogu chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1-3)	697,18	1,87 zł	1 303,73 zł
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dzień 4 i kolejne)	623,91	1,87 zł	1 166,71 zł

Uwzględniając liczbę podań azacytydyny, cytarabiny oraz kladrybiny w cyklu oszacowano koszt podania tych substancji w przeliczeniu na cykl leczenia.

Tabela 52.

Koszt podania schematów stosowanych w ramach CTH / cykl – kolejne linie leczenia

Schemat leczenia	Koszt 1 podania	Liczba podań w cyklu	Koszt podania / cykl
AZA		7	8 578,03 zł
LDAC	Dni 1-3: 1 303,73 zł Dzień 4-7: 1 166,71 zł	10	12 078,16 zł
LDAC+CLA		10*	12 078,16 zł
CYT		10	12 078,16 zł

* Maksymalna liczba dni w cyklu, w której podawane są leki

Kompilując powyższe dane z udziałami interwencji stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia (Tabela 41 / Tabela 45) wyznaczono średni koszt podania CTH.

Tabela 53.

Koszt podania schematów stosowanych w ramach CTH / cykl – podsumowanie

Schemat leczenia	Koszt podania / cykl	Udziały schematów leczenia	
		Analiza podstawowa	AW, scenariusz CTH_1
AZA	8 578,03 zł	■	0,0%
LDAC	12 078,16 zł	■	67,6%
LDAC+CLA	12 078,16 zł	■	17,6%
CYT	12 078,16 zł	■	14,7%
Średni koszt		■	12 066,08 zł

KOSZT MONITOROWANIA CTH

W analizie przyjęto, że monitorowanie leczenia CTH w ramach kolejnych linii odbywa się w ramach świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*. Wartość punktową tego świadczenia określono na podstawie Zarządzenia Nr 71/2025/DGL [42]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [36] na podstawie kontraktów zawartych na rok 2026 dla produktu *Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym* (kod produktu: 03.0000.111.02).

Tabela 54.

Koszt świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktową	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1,87 zł	505,65 zł

Zgodnie z informacją zawartą w zarządzeniu, świadczenie *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* realizowane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W związku z tym, w analizie przyjęto wartość środkową tego przedziału i założono, że monitorowanie leczenia chemioterapią odbywa się raz na dwa miesiące (6 razy w roku). Koszt monitorowania na jeden cykl leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55.
Koszt monitorowania przypadający na jeden cykl leczenia CTH

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt roczny	Koszt / cykl
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	3 033,89 zł	232,58 zł

CTH – PODSUMOWANIE

Koszty kolejnych linii nie są zróżnicowane względem schematów stosowanych w pierwszej linii leczenia – niezależnie od tego, czy w pierwszej linii stosowano IVO+AZA czy VEN+AZA, w obliczeniach zakłada się taki sam koszt kolejnych linii CTH.

Podsumowanie oszacowanych średnich kosztów kolejnych linii CTH w przeliczeniu na cykl przedstawia poniższa tabela. Koszty te naliczane są u pacjentów podejmujących leczenie po progresji choroby, tj. u 20,8% pacjentów w analizie podstawowej oraz u 93,2% pacjentów w analizie wrażliwości (scenariusz CTH_1). Zgodnie z przyjętą metodyką obliczeń, leczenie to kontynuowane jest do zgonu pacjenta.

Tabela 56.
Średni koszt CTH w kolejnej linii w przeliczeniu na cykl – podsumowanie

Analiza	Leki	Podanie leków	Monitorowanie leczenia
Analiza podstawowa			232,58 zł
AW, wariant CTH_1	305,36 zł	12 066,08 zł	232,58 zł

SCT

W katalogu świadczeń gwarantowanych, zgodnie z Zarządzeniem Nr 46/2026 DSOZ [43] występują trzy procedury wyceny przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, zależne od rodzaju dawcy. Koszty związane z transplantacją dla każdej z procedur określono w oparciu o średnią wartość jednostek hospitalizacji prezentowaną na portalu Statystyki NFZ za 2024 rok. Wartości punktowe przemnożono przez koszty punktów, obowiązujące w 2026 – dla zakresu świadczeń najczęściej używanego w rozliczeniu danego świadczenia (według danych za 2024). Procedury w ramach, których rozliczane są przeszczepienia komórek macierzystych szpiku wraz z kosztem uwzględnionym w analizie zaprezentowano w tabeli poniżej. Średni koszt SCT oszacowano jako średnią ważoną liczbą hospitalizacji dla danej grupy JGP.

Tabela 57.
Procedury oraz wyceny przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

Grupa JGP	Kod	Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji w 2024	Wartość jednostek hospitalizacji w 2024 (pkt)	Koszt hospitalizacji w 2026 (po uwzględnieniu kosztu punktu)
S21	5.51.01.0016021	Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	1170	58 438,72 zł	104 116,97 zł

Grupa JGP	Kod	Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji w 2024	Wartość jednostek hospitalizacji w 2024 (pkt)	Koszt hospitalizacji w 2026 (po uwzględnieniu kosztu punktu)
S22	5.51.01.0016022	Przeszczepienie allogeniczných komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLAa	139	171 679,21 zł	302 155,41 zł
S23	5.51.01.0016023	Przeszczepienie allogeniczných komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	596	325 721,72 zł	573 270,23 zł
Średni koszt SCT					265 346,73 zł

3.6.7. Koszty stanów zdrowia

Stany zdrowia uwzględnione w obliczeniach obejmują przeżycie bez występujących zdarzeń (EFS) oraz progresja/nawrót choroby (PD). Dodatkowo stan EFS dzieli się względem uzyskania remisji (CR/CRi) na EFS z CR/CRi i EFS bez CR/CRi. Autorzy modelu globalnego określili miesięczne zużycie świadczeń u pacjentów w ww. stanami zdrowia, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 58.
Częstość świadczeń rozliczanych miesięcznie u pacjentów w danym stanie zdrowia na podst. modelu globalnego

Świadczenie	Stan zdrowia		
	EFS z CR/CRi	EFS bez CR/CRi	PD
Wizyta hematologiczna	■	■	■
Wizyta pielęgniarki	■	■	■
Wizyta lekarza POZ	■	■	■
Wizyta SOR	■	■	■
Hospitalizacja (liczba dni)	■	■	■
Obrazowanie medyczne	■	■	■
Biopsja szpiku kostnego	■	■	■
Nakłucie lędźwiowe	■	■	■
Transfuzja czerwonych krwinek	■	■	■
Transfuzja płytek krwi	■	■	■
Transfuzja osocza	■	■	■
Pobyt na OAIIT	■	■	■

Biorąc pod uwagę, że w polskim systemie opieki zdrowotnej świadczenia udzielane w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) oraz szpitalnych oddziałów ratunkowych (SOR) rozliczane są w ramach ustalonej stawki kapitałowej / ryczałtu, wykorzystanie świadczeń takich jak wizyta pielęgniarki, wizyta lekarza POZ, czy wizyta SOR, mimo iż zwiększa obciążenie tych części systemu opieki zdrowotnej, nie wpływa bezpośrednio na koszty ponoszone przez płatnika publicznego. W związku z tym świadczenia te nie zostały uwzględnione w dalszych oszacowaniach kosztowych.

Ponadto zawarte w powyższej tabeli informacje dotyczące zużycia świadczeń w zakresie obrazowania medycznego oraz pobytu na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii (OAIT) są za mało szczegółowe, aby możliwa była wiarygodna wycena tych świadczeń. Tym samym również nie uwzględniono ich w dalszych oszacowaniach.

Koszty pozostałych świadczeń wyceniono na podstawie odpowiednich Zarządzeń Prezesa NFZ oraz danych raportowanych w Informatorze o umowach NFZ [36] oraz Statystykach NFZ [38].

WIZYTA HEMATOLOGICZNA

Koszt wizyty hematologicznej określono na podstawie wyceny świadczenia *Świadczenie specjalistyczne 1-go typu – W11* (kod świadczenia: 5.30.00.0000011). Zgodnie z Zarządzeniem Nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ [44] wycena punktowa tego świadczenia wynosi 44 pkt. Wartość punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ na podstawie kontraktów zawartych na rok 2026 dla zakresu świadczeń *Świadczenia w zakresie onkologii* (kod zakresu: 02.1240.001.02). W poniższej tabeli przedstawiono aktualną wycenę punktową, wartość punktu dla analizowanego świadczenia oraz wyznaczony koszt wizyty hematologicznej.

Tabela 59.
Koszt specjalistycznej porady hematologicznej

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,87 zł	82,20 zł

BIOPSJA SZPIKU KOSTNEGO / NAKŁUCIE ŁĘDŹWIOWE

Koszty biopsji szpiku kostnego oraz nakłucia łędźwiowego przybliżono kosztem grupy JGP S04 – *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni*, zgodnie z metodyką przyjętą w analizie wpływu na budżet przedłożonej w ramach wniosku dla VEN + AZA [39]. Średnią wartość hospitalizacji w roku 2024 raportowaną w Statystykach NFZ przeliczono do wartości w roku 2026 na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [36] dla kontraktów zawartych na rok 2026 dla zakresu *Hematologia - hospitalizacja - pakiet onkologiczny*.

Tabela 60.
Koszt biopsji / nakłucia łędźwiowego

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2024	Wartość jednostek hospitalizacji w 2024 (pkt)	Koszt hospitalizacji w 2026 (po uwzględnieniu kosztu punktu)
S04 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	30 428	2 361,74 zł	4 393,10 zł

HOSPITALIZACJA

Koszt hospitalizacji oraz świadczeń związanych z przetoczeniami produktów krwiopochodnych wyceniono zgodnie z Zarządzeniem Nr 46/2026/DSOZ [43]. Wycenę punktu dla procedury określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ dla kontraktów zawartych na rok 2026 dla zakresu świadczeń *Hematologia - hospitalizacja - pakiet onkologiczny* (kod zakresu: 03.4070.930.02).

Tabela 61.
Koszt hospitalizacji

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.52.01.0001384	Hospitalizacja z przyczyn nieujętych gdzie indziej	553,7	1,86 zł	1 029,94 zł

TRANSFUZJA CZERWONYCH KRWINEK / PŁYTEK KRWI / OSOCZA

Koszty świadczeń związanych z przetoczeniami produktów krwiopochodnych wyceniono zgodnie z Zarządzeniem Nr 46/2026/DSOZ [43] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2025 r. w sprawie określenia wysokości opłat za krew i jej składniki w 2026 r. [45].

Wycenę punktu dla *Hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin* określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ dla kontraktów zawartych na rok 2026 dla zakresu świadczeń *Hematologia - hospitalizacja - pakiet onkologiczny*. W tabeli poniżej przedstawiono wyznaczony koszt analizowanych świadczeń.

Tabela 62.
Koszty świadczeń związanych z przetoczeniami

Rodzaj świadczenia	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia
Transfuzja krwinek czerwonych	5.53.01.0001512	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej	234,00 zł
	5.53.01.0001513	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy	332,00 zł
Transfuzja płytek krwi	5.53.01.0001530	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	654,00 zł
	5.53.01.0001515	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	1 265,00 zł
Transfuzja osocza	5.53.01.0001517	Przetoczenie osocza świeżo mrożonego	126,00 zł
Pozostałe	5.53.01.0001512	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	502,23 zł
	5.53.01.0001519	Karencja składnika krwi	31,00 zł
	5.53.01.0001520	Redukcja biologicznych czynników chorobotwórczych osocza świeżo mrożonego	156,00 zł

Średnią liczbę przetaczanych jednostek na jedną hospitalizację określono na podstawie średnich wartości jednostek grupy dla poszczególnych świadczeń raportowanych w Statystykach NFZ dla 2023. Nie uwzględniano danych za 2024 (najnowszych dostępnych), gdyż raportowana wartość jednostek

grupy dla poszczególnych świadczeń znacząco spadła w porównaniu z latami wcześniejszymi, a przyczyn tej anomalii nie udało się ustalić.

W sytuacji, gdy świadczenie sprawozdawane było z daną krotnością (jak miało to miejsce w przypadku przetoczeń produktów krwiopochodnych, których wycena z zarządzenia dotyczyła każdej jednostki / dawki terapeutycznej przetoczonej pacjentowi), średnia wartość jednostek grupy raportowana w Statystykach NFZ była iloczynem wartości punktowej i tej właśnie krotności – tym samym możliwe było wyznaczenie średniej liczby jednostek przetaczanych w ramach analizowanych świadczeń, zgodnie z poniższą tabelą. Wartość punktową za jednostkę określono na podstawie archiwalnych zarządzeń ówczasie obowiązujących [46].

Tabela 63.
Średnia liczba jednostek przetaczanych w ramach analizowanych świadczeń

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Średnia wartość jednostek grupy w 2023 r.	Wartość punktowa za jednostkę w 2023 r.	Średnia liczba przetaczanych jednostek
5.53.01.0001512	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej	603,56	195	3,1
5.53.01.0001513	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy	744,42	276	2,7
5.53.01.0001530	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	b.d.	587	b.d.
5.53.01.0001515	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	2 839,26	1 051	2,7
5.53.01.0001517	Przetoczenie osocza świeżo mrożonego	290,01	105	2,8

W celu wyznaczenia średnich kosztów przetoczeń krwinek czerwonych oraz krwinek płytkowych koszty świadczeń (za jednostkę koncentratu) przedstawione w Tabeli 62, skompilowano ze średnimi liczbami jednostek na hospitalizację (Tabela 63) i zważono liczbami hospitalizacji, w ramach których świadczenia te zostały rozliczone w roku 2023, zgodnie z danymi raportowanymi w Statystykach NFZ.

Tabela 64.
Koszt transfuzji krwinek czerwonych oraz płytek krwi na hospitalizację

Rodzaj przetoczenia	Nazwa świadczenia	Koszt za jednostkę	Średnia liczba przetaczanych jednostek	Liczba hospitalizacji w 2023 r.	Średni koszt przetoczenia
Transfuzja krwinek czerwonych	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej	234,00 zł	3,1	353 347	726,99 zł
	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy	332,00 zł	2,7	5 703	
Transfuzja płytek krwi	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej	654,00 zł	b.d.	b.d.	3 417,38 zł
	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy	1 265,00 zł	2,7	17 892	

Przetoczenia odbywają się w ramach świadczenia *Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin* – koszt tego świadczenia dosumowano do kosztów przetoczeń krwinek. Podsumowanie oszacowania średniego kosztu transfuzji krwinek czerwonych oraz płytek krwi przedstawia poniższa tabela.

Tabela 65.
Podsumowanie kosztu transfuzji krwinek czerwonych oraz płytek krwi na hospitalizację

Parametr	Transfuzja krwinek czerwonych	Transfuzja płytek krwi	Źródło
Średni koszt przetoczenia	726,99 zł	3 417,38 zł	Tabela 64
Koszt hospitalizacji	502,23 zł	502,23 zł	Tabela 62
Koszt całkowity	1 229,22 zł	3 919,61 zł	-

Przetoczenia osocza sprawozdawane są w ramach świadczenia *Przetoczenie osocza świeżo mrożonego*.

Tabela 66.
Średni koszt przetoczenia osocza na hospitalizację

Rodzaj przetoczenia	Nazwa świadczenia	Koszt za jednostkę	Średnia liczba przetaczanych jednostek	Średni koszt przetoczenia
Przetoczenie osocza	Przetoczenie osocza świeżo mrożonego	126,00 zł	2,8	348,01 zł

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie określenia wysokości opłat za krew i jej składniki [45] każda jednostka osocza świeżo mrożonego wydawana do przetoczenia biorcy musi być po karencji lub po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych. W związku z tym koszt przetoczenia osocza zwiększono dodatkowo o średni koszt karencji / redukcji czynników

chorobotwórczych. Metodykę oszacowania średniego kosztu karencji / redukcji czynników chorobotwórczych przedstawia tabela poniżej

Tabela 67.
Średni koszt karencji / redukcji czynników chorobotwórczych dla przetoczenia osocza

Nazwa świadczenia	Koszt za jednostkę	Liczba hospitalizacji w 2023 r.	Średni koszt za jednostkę	Średnia liczba przetaczanych jednostek	Średni koszt karencji / redukcji czynników chorobotwórczych
Karencja składnika krwi	31,00 zł	48 012	59,50 zł	2,8	164,34 zł
Redukcja biologicznych czynników chorobotwórczych osocza świeżo mrożonego	156,00 zł	14 180			

Podsumowanie kosztu transfuzji osocza przedstawia poniższa tabela.

Tabela 68.
Podsumowanie kosztu transfuzji osocza na hospitalizację

Parametr	Wartość	Źródło
Średni koszt przetoczenia osocza	348,01 zł	Tabela 66
Średni koszt karencji / redukcji czynników chorobotwórczych	164,34 zł	Tabela 67
Koszt hospitalizacji	502,23 zł	Tabela 62
Koszt całkowity	1 014,58 zł	-

PODSUMOWANIE

Zużycie zasobów w zakresie wizyt hematologicznych, hospitalizacji, biopsji szpiku kostnego, nakłucia lędźwiowego oraz transfuzji krwinek czerwonych / płytek krwi / osocza określone w modelu globalnym (Tabela 58) wykorzystano do oszacowania średniego kosztu stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

Świadczenie dedykowane monitorowaniu skuteczności leczenia w PL obejmują konsultacje specjalistyczne oraz biopsję szpiku kostnego. W związku z tym koszt stanu zdrowia EFS z CR/CRi, obejmujący jedynie koszt wizyty hematologicznej, naliczono wyłącznie pacjentom nieleczonym w PL.

Ze względu na ograniczenia techniczne modelu (krzywe EFS i ToT są modelowane niezależnie), w obliczeniach przyjęto upraszczająco, że stan EFS bez CR/CRi dotyczy wyłącznie pacjentów leczonych w PL (zakłada się, że są to pacjenci leczeni w oczekiwaniu na remisję). W związku z tym listę świadczeń rozliczanych w ramach tego stanu zdrowia ograniczono do hospitalizacji oraz transfuzji – zużycie pozostałych świadczeń wskazywanych w modelu globalnym (wizyty hematologicznej oraz biopsji szpiku / nakłucia lędźwiowego) zostało wyzerowane.

Stan zdrowia pacjentów leczonych CTH w ramach kolejnych linii po przerwaniu leczenia w PL monitorowany jest w ramach świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 71/2025/DGL [42] wykaz świadczeń możliwych do wykonania w ramach tego

świadczenia obejmuje biopsję aspiracyjną cienkoigłową. W związku z tym zużycie zasobów w ramach stanu zdrowia PD różnicowano względem podejmujących leczenie CTH po progresji choroby i niepodejmujących takiego leczenia. W przypadku pacjentów leczonych CTH koszt stanu zdrowia określono na podstawie zużycia zasobów w zakresie hospitalizacji oraz transfuzji (analogicznie jak w przypadku stanu EFS bez CR/CRi), zaś w przypadku pacjentów nieleczonych CTH wycena kosztów stanu zdrowia uwzględnia wszystkie świadczenia wystawiane w modelu globalnym.

W przypadku pacjentów w stanie wyleczenia po SCT założono, że ich stan zdrowia jest monitorowany w ramach comiesięcznych wizyt hematologicznych, czemu odpowiadają koszty stanu zdrowia EFS z CR/CRi.

Średnie koszty stanów zdrowia uwzględnione w obliczeniach przedstawia poniższa tabela.

Tabela 69.
Średnie koszty stanów zdrowia uwzględnione w obliczeniach – podsumowanie

Świadczenie	Stan zdrowia				Koszt świadczenia
	EFS z CR/CRi, nieleczeni w PL / wyleczenie po SCT	EFS bez CR/CRi, leczeni w PL	PD, leczeni CTH	PD, nieleczeni CTH / SCT do momentu wyleczenia	
Wizyta hematologiczna	■	■	■	■	82,20 zł
Hospitalizacja (liczba dni)	■	■	■	■	1 029,94 zł
Biopsja szpiku kostnego	■	■	■	■	4 393,10 zł
Nakłucie lędźwiowe	■	■	■	■	4 393,10 zł
Transfuzja czerwonych krwinek	■	■	■	■	1 229,22 zł
Transfuzja płytek krwi	■	■	■	■	3 919,61 zł
Transfuzja osocza	■	■	■	■	1 014,58 zł
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	■	■	■	■	3 033,89 zł
Koszt miesięczny	■	■	■	■	■
Koszt / cykl*	■	■	■	■	■

* Wyznaczone przy założeniu, że liczba cykli w miesiącu to 1,09

3.6.8. Koszty opieki paliatywnej

W analizie przyjęto, że u pacjentów, u których w analizowanym horyzoncie czasowym wystąpi zgon, naliczany będzie jednorazowo koszt opieki paliatywnej prowadzonej w ostatnim etapie życia. Założono, że okres tej opieki wynosi 4 tygodnie.

Koszty opieki paliatywnej ustalono na podstawie Zarządzenia nr 54/2024/DSOZ [47] i Informatora o umowach NFZ. Przyjęto, że pacjenci mogą mieć udzielane świadczenia w ramach hospicjum domowego lub w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym. Określono koszt osobodnia w każdym z tych przypadków (jako iloczyn taryfy i średniej wartości punktu). Przyjęto, że okres opieki paliatywnej wynosi 28 dni, jest to wartość odpowiadająca długości cyklu w modelu. Na końcu, wyliczono średni koszt całkowity opieki paliatywnej, ważony liczbą osobodni udzielonych świadczeń w trybie

stacjonarnym i domowym – określonych na podstawie map potrzeb zdrowotnych za 2024 rok [48]. Średni koszt całkowity terapii paliatywnej wynoszący 6 808,77 zł jest naliczany w ostatnim cyklu życia pacjenta.

Tabela 70.
Koszty opieki paliatywnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu (zł)	Taryfa	Liczba osobodni	Liczba dni terapii	Koszt osobodnia (zł)	Koszt całkowity (zł)
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	119,81	7,19	1 585 474	28	861,46	24 120,85
Osobodzeń w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	117,84	1,08	8 457 716	28	127,27	3 563,47
Średni koszt							6 808,77

4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[illegible]

Efekty zdrowotne (QALY i LY) dla porównywanych terapii, w dożywotnim horyzoncie czasowym

Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

Tabela 72.

Podsumowanie kosztów IVO+AZA vs VEN+AZA w poszczególnych kategoriach, z uwzględnieniem RSS, z perspektywy płatnika publicznego [zł]

Parametr	IVO+AZA	VEN+AZA	IVO+AZA vs VEN+AZA
Koszty leków w porównywanych schematach	██████	██████	██████
W tym koszt Tibsovo	██████	I	██████
Podanie leków	██████	██████	██████
Leczenie wspomagające	█	█	I
Kolejne linie leczenia	██████	██████	██████
Leczenie zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████
Monitorowanie, EFS	██████	██████	██████
Monitoring, w terapii	██████	██████	██████
Monitoring, PD / RL	██████	██████	██████
Monitoring, wyleczenie po SCT	█	█	I
Opieka paliatywna	██████	██████	██████
KOSZTY CAŁKOWITE	██████	██████	██████

Tabela 73.

Wskaźniki efektywności ekonomicznej IVO+AZA vs VEN+AZA, z uwzględnieniem RSS, z perspektywy płatnika publicznego

Wielkość	IVO+AZA	VEN+AZA	IVO+AZA vs VEN+AZA
CUR (QALY)	██████	██████	I
CER (LY)	██████	██████	I
ICUR (QALY)	I	I	██████
ICER (LY)	I	I	██████
Cena progowa dla ICUR (QALY) – cena zbytu netto	I	I	██████
Cena progowa dla ICER (LY) – cena zbytu netto	I	I	██████
Cena progowa wynikająca z art. 13 ust. 3 – cena zbytu netto ^a	I	I	██████

a) cena Tibsovo, przy której koszt stosowania IVO+AZA jest równy kosztowi stosowania komparatora;

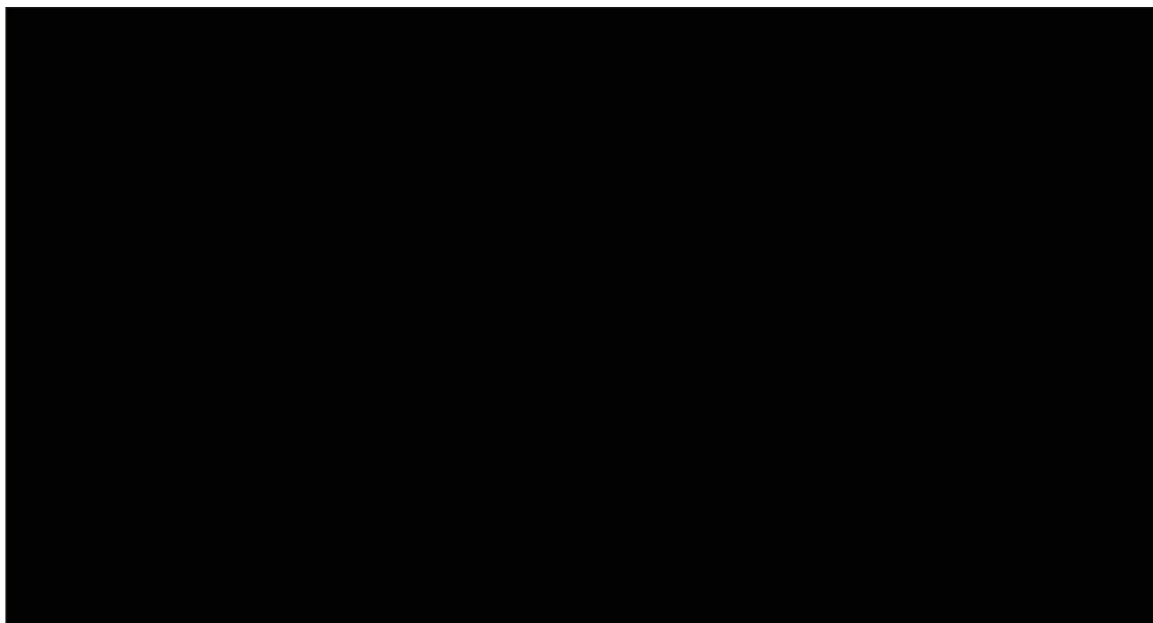
5. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka.

PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA SKORYGOWANYCH O JAKOŚĆ

Wykres 1.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla IVO+AZA vs VEN+AZA – w odniesieniu do lat życia skorygowanych o jakość, z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS



Wykres 2.

Krzywa opłacalności dla IVO+AZA vs VEN+AZA względem QALY, z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS

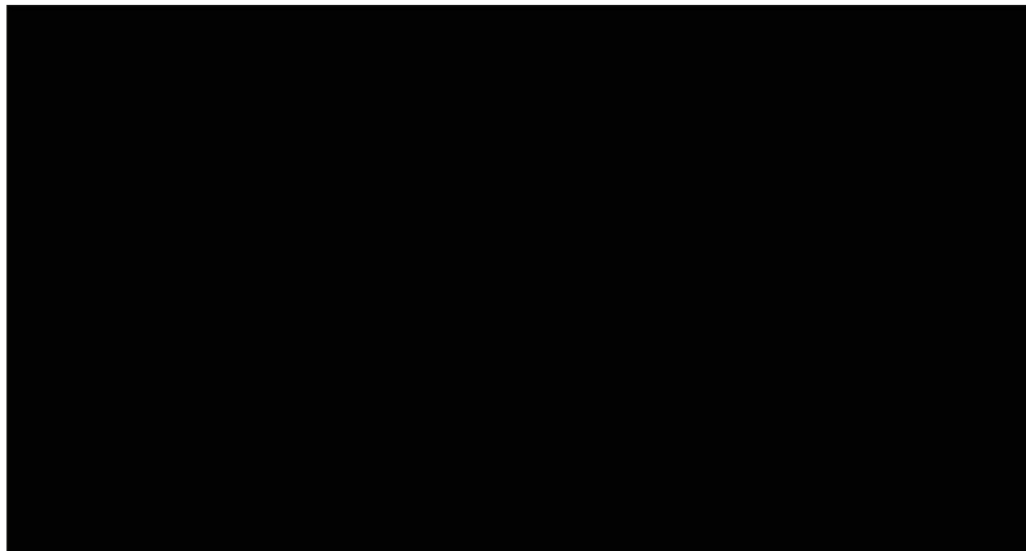


Tabela 74.

Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności dla IVO+AZA vs VEN+AZA – z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS

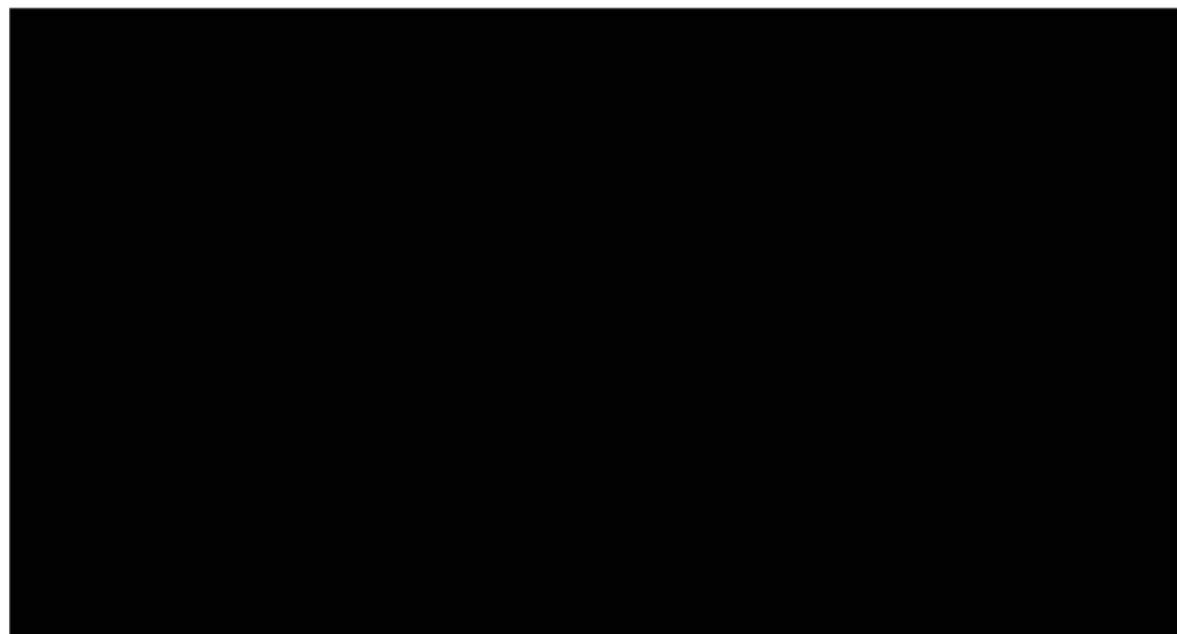
Ćwiartka	Odsetek wyników
I	■
II	■
III	■
IV	■



PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA

Wykres 3.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla IVO+AZA vs VEN+AZA – w odniesieniu do lat życia, z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS



Wykres 4.

Krzywa opłacalności dla IVO+AZA vs VEN+AZA względem LY, z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS

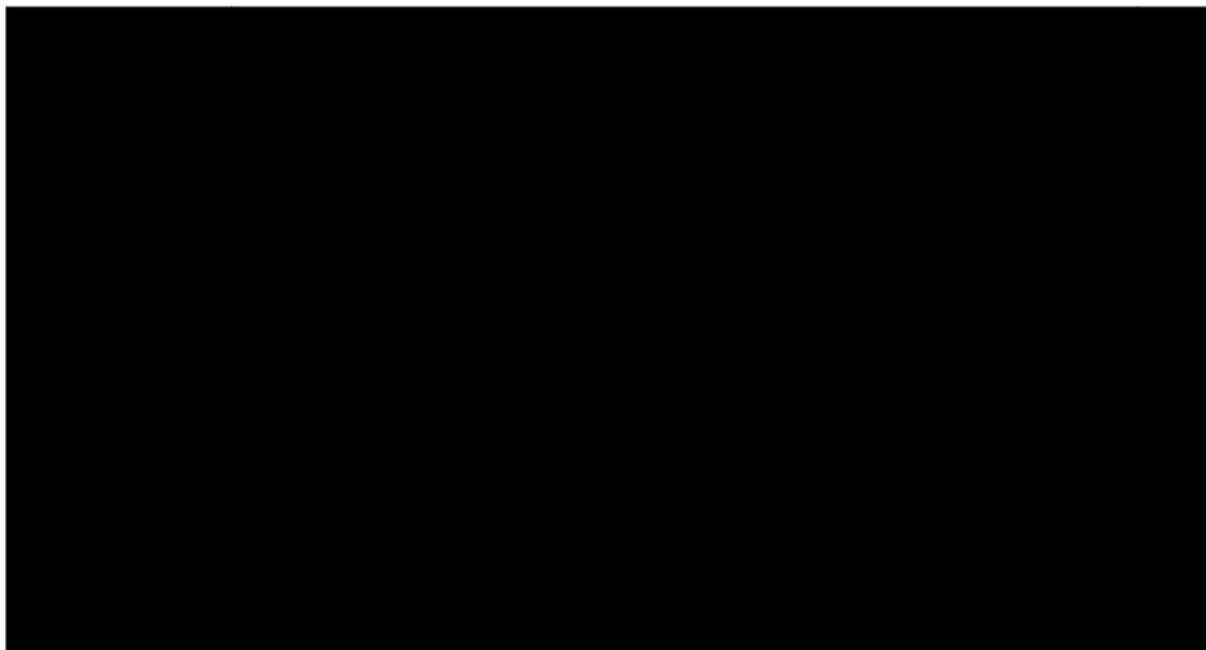


Tabela 75.

Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności dla IVO+AZA vs VEN+AZA – z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS

Ćwiartka	Odsetek wyników
I	■
II	■
III	■
IV	■



6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 76.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
P	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	<i>Perspective</i> (arkusz <i>Executive Summary</i> , komórka E21)	Rozdział 2.5
H	Horyzont czasowy (dożywni)	12	<i>Time horizon</i> (arkusz <i>Executive Summary</i> , komórka E19)	Rozdział 2.6
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	<i>Discount rate</i> (arkusz <i>Executive Summary</i> , komórka E23:E24)	Rozdział 2.10
K_LEKI (wariant analizy z RSS)	Koszty VEN i AZA rzeczywiste	Koszty VEN i AZA z Obwieszczenia MZ	Cost for VEN; AZA (arkusz <i>Executive Summary</i> , komórka E38)	Rozdział 3.6.1
K_LEKI (wariant analizy bez RSS)	Koszty VEN i AZA z Obwieszczenia MZ	Koszty VEN i AZA rzeczywiste		
OS_1	Rozkład wykorzystany w modelowaniu OS ()		<i>Fitting for OS</i> (arkusz <i>Efficacy</i> , komórka G107)	Rozdział 3.2.1
OS_2				
EFS_1	Rozkład wykorzystany w modelowaniu OS ()		<i>Fitting for EFS</i> (arkusz <i>Efficacy</i> , komórka G78)	Rozdział 3.2.2
EFS_2				
HR_NMA	Metodyka porównania pośredniego (MAIC)	NMA	Source of HR for EFS and OS (arkusz <i>Efficacy</i> , komórka G70)	Rozdział 3.2.1; 3.2.2
CR_1	OR dla remisji dla porównania VEN + AZA vs IVO + AZA ()		Remission approach (arkusz <i>Efficacy</i> , komórka I70)	Rozdział 3.2.3
ToT_1	Parametryzacja krzywej ToT dla IVO+AZA ()		Remission approach (arkusz <i>Efficacy</i> , komórka E126)	Rozdział 3.2.5
ToT_2				
U_1	Użyteczności stanów zdrowia na podstawie AGILE przy uwzględnieniu polskich norm użyteczności oraz modelu MMRM	Badanie VIALE-A, normy użyteczności USA	<i>Health state utility source</i> (arkusz <i>Utility</i> , komórka E12)	Rozdział 3.5.2
U_2		Badania VIALE-A oraz VIALE-C, kanadyjskie normy użyteczności		
U_TREAT	Zmiana użyteczności dla pacjentów kontynuujących leczenie (nieuwzględniona)	Uwzględniona na podstawie danych z badania AGILE przy uwzględnieniu polskich norm użyteczności oraz modelu MMRM	<i>Include utility addition of treatment</i> (arkusz <i>Utility</i> , komórka E13)	Rozdział 3.5.5
U_AGE	Zmiana użyteczności związana z wiekiem (uwzględniona na podstawie polskich norm użyteczności)	Nieuwzględniona	<i>Include age adjustment for utility</i> (arkusz <i>Utility</i> , komórka E11)	Rozdział 3.5.5

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
RDI_1		RDI IVO, VEN, AZA 100%	<i>Relative dose intensity</i> (arkusz <i>Treatment Cost</i> , komórka H30)	Rozdział 3.6.1
RDI_2				
CTH_1	Udziały w CTH: [REDACTED]	Udziały w CTH: AZA: 0,0%; LDAC: 63,0%; LDAC+CLA: 16,4%; CYT: 13,7%;	<i>Relative dose intensity</i> (arkusz <i>Treatment Cost</i> , komórka E104:K104; E106:K106)	Rozdział 3.6.6

6.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Tabela 77.
Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Scen.	IVO+AZA					VEN+AZA				IVO+AZA vs VEN+AZA				
	Koszty [zł]	Koszty IVO [zł]	QALY	LY	CUR	Koszty [zł]	QALY	LY	CUR	Δ Koszty [zł]	Δ QALY	Δ LY	ICUR	ICER
Podst.														
P														
H														
D														
K_LEKI														
OS_1														
OS_2														
EFS_1														
EFS_2														
HR_NMA														
CR_1														
ToT_1														
ToT_2														
U_1														
U_2														
U_TREAT														
U_AGE														
RDI_1														
RDI_2														
CTH_1														

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

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

7.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznych oraz na stronach internetowych agencji HTA. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w aneksie (rozdz. A.2). W ramach przeszukania odnaleziono 4 analizy ekonomiczne oraz w 3 z nich komparatorem dla IVO+AZA był VEN+AZA. W każdej z analiz uwzględniono dożywnotni horyzont czasowy oraz technikę modelowania PSM, analogicznie jak w niniejszej analizie. Nie stwierdzono także różnic w zakresie zdefiniowanej populacji docelowej.

W analizie Bewersdorf 2023 [27] jedynym komparatorem dla VEN+AZA była monoterapia AZA oraz źródłem danych dla efektywności było badanie AGILE. Uzyskany w obliczeniach wynik QALY dla VEN+AZA w tejże analizie, przy uwzględnieniu 3% stopy dyskontowej wyniósł 1,30 [REDACTED]

[REDACTED] Przyczyną tak znacznej różnicy jest, iż w analizie Bewersdorf 2023 jej autorzy dysponowali danymi z badania AGILE dla mediany okresu obserwacji wynoszącej zaledwie 12,4 miesiąca. Ekstrapolacja krzywych odbywała się więc na bazie niedojrzałych danych i była związana ze znaczną niepewnością. Jak wskazały dane długoterminowe z badania klinicznego, wyniki w zakresie przeżycia okazały się być znacznie lepsze. Tym samym na dziś wyniki analizy Bewersdorf 2023 nie są reprezentatywne.

W analizie NICE 2024 [21] wyniki w zakresie efektów zdrowotnych w postaci QALY dla IVO+AZA są ukryte jako poufne, co uniemożliwia przeprowadzenie pełnej walidacji. Dla VEN+AZA, przy uwzględnieniu 3,5% stopy dyskontowej uzyskano wynik 2,17 QALY. Dla lat życia ogółem wynik analizy wskazuje (bez dyskontowania) na wartość 5,97 LY dla IVO+AZA oraz 4,26 dla VEN+AZA. Różnica wynosi 1,71 LY, [REDACTED]

W analizie NICE 2024 podstawowym źródłem danych jest badanie AGILE, natomiast skuteczność komparatorów określono na podstawie porównania pośredniego metodą NMA. Wyniki uzyskane w ramach NMA oznaczono jako poufne, niemniej jest to prawdopodobne wyjaśnienie różnic w zakresie wyniku LY dla VEN+AZA.

W dokumencie analizy ekonomicznej SMC 2014 [25] przedstawiono jedynie wynik końcowy dla wartości ICUR, brak jest natomiast wyników dla LY oraz QALY. Tym samym przeprowadzenie walidacji konwergencji względem tej analizy jest niemożliwe. Warto nadmienić, że w analizie tej kluczowym źródłem danych także było badanie AGILE oraz analiza NMA, tak jak w analizie NICE.

W analizie ekonomicznej CDA-AMC 2025 [26], po uwzględnieniu 1,5% stopy dyskontowej obliczono, że terapia IVO+AZA prowadzi do uzyskania 3,17 QALY oraz terapia VEN+AZA prowadzi do uzyskania 2,15 QALY, co przekłada się na różnicę wynoszącą 0,98 QALY. Źródłem danych klinicznych podobnie jak w dwóch powyżej omówionych analiz jest badanie AGILE oraz dla komparatorów wyniki porównania pośredniego metodą NMA – te podobnie jak w analizie NICE są ukryte jako poufne. W przypadku danych dla OS z badania AGILE wykorzystano dane z punktem odcięcia marzec 2021, a więc z krótszego okresu niż w niniejszej analizie. Jak wskazano wcześniej, zarówno NMA jak i wykorzystanie danych z krótszego okresu obserwacji zmniejsza różnice w zakresie wyników zdrowotnych pomiędzy IVO+AZA oraz VEN+AZA.

Biorąc powyższe pod uwagę, obserwowane różnice w zakresie wyników zdrowotnych w postaci LY oraz QALY, między niniejszą analizą a innymi opublikowanymi wynikają z wykorzystania alternatywnego źródła danych o efektywności komparatora i/lub danych z badania AGILE z krótszego okresu obserwacji.

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W przeprowadzonej analizie klinicznej odnaleziono jedno badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, w którym porównano schemat IVO+AZA/ decytabina (DEC) ze schematem VEN+AZA/DEC. W badaniu tym wykazano istotną statystycznie przewagę terapii IVO+AZA/DEC w zakresie EFS w 6 miesiącu

obserwacji raz w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących CR i CR+CRi/p. Ponadto, istotnie więcej pacjentów z grupy IVO+AZA/DEC zakwalifikowano do alloHSC. Wyniki te potwierdzają wnioski z przeprowadzonego porównania pośredniego IVO+AZA vs VEN+AZA przeprowadzonego metodą MAIC. Ze względu na krótszy czas obserwacji w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej niż w badaniu AGILE odstąpiono od zestawienia wyników tych badań. Szczegółowe wyniki kliniczne dostępne są w przeprowadzonej analizie klinicznej.

8. Podsumowanie i wnioski

WYNIKI OCENY KLINICZNEJ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

WYNIKI OCENY EKONOMICZNEJ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI KOŃCOWE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przedłużenie refundacji IVO+AZA jest w pełni uzasadnione, ponieważ pozwoli utrzymać dostęp do jedynej zarejestrowanej terapii celowanej dla tej populacji pacjentów, zapewniając spójność i ciągłość leczenia oraz odpowiadając na istotną potrzebę terapeutyczną w grupie chorych o ograniczonych możliwościach leczenia.

9. Ograniczenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej w zakresie efektywności stosowanych terapii. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej stanowią również ograniczenia niniejszego opracowania.
- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich. Wszelkie ograniczenia tego modelu są również ograniczeniami tej analizy.
- Charakterystykę pacjentów determinującą koszty leków (w tym powierzchnię ciała) oraz śmiertelność populacji ogólnej (wiek początkowy, płeć) zaczerpnięto z badania AGILE. Charakterystyka polskich pacjentów spełniających kryteria populacji docelowej może się różnić od wartości przyjętych w analizie. Należy jednak podkreślić, że dawkowanie najbardziej kosztochłonnych substancji, tj. IVO i VEN, nie zależy od charakterystyki pacjentów.
- Krzywe OS, EFS i ToT ekstrapolowano na okres dłuższy niż raportowany w badaniu AGILE, co obarczone jest niepewnością. W celu zbadania wpływu ekstrapolacji na wynik, w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne scenariusze obliczeniowe.
- W analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie danych od pacjentów z badania AGILE. Pomimo, że uwzględniono polskie normy użyteczności należy pamiętać, że badanie to objęło chorych z wielu krajów, pomiędzy którymi aspekty wpływające na jakość życia (i tym samym na użyteczność) mogą być postrzegane różnie.
- Zużycie zasobów w poszczególnych stanach zdrowia określono w oparciu o założenia modelu globalnego. Brak jest polskich danych pozwalających na przyjęcie alternatywnych założeń.
- Udziały terapii stosowanych w kolejnej linii określono na podstawie badania AGILE. Brak jest polskich danych pozwalających na określenie praktyki w zakresie kolejnych linii po IVO+AZA i VEN+AZA. Założenie testowano w ramach analizy wrażliwości w oparciu o polskie dane dotyczące praktyki klinicznej po AZA.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania iwosydenibu (Tibsovo®, IVO) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) w porównaniu z alternatywnym sposobem postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*), z mutacją R132 w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianu 1 (IDH1), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukującej i spełniają kryteria włączenia do programu lekowego (aktualna populacja programu lekowego B.114.).

Aktualnie schemat złożony z iwosydenibu i azacytydyny jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.114 począwszy od 1 stycznia 2025 roku. W warunkach polskich jedynym alternatywnym sposobem postępowania jest terapia z zastosowaniem wenetoklaksu w skojarzeniu z AZA, także w ramach programu B.114. Produkt Tibsovo finansowany jest ze środków publicznych na podstawie zakwalifikowania do terapii o wysokiej innowacyjności i w związku z tym Podmiot Odpowiedzialny zobowiązany jest do złożenia pełnego raportu oceny technologii medycznych na pół roku przed wygaśnięciem pierwszej decyzji refundacyjnej.

Efektywność iwosydenibu skojarzonego z azacytydyną w analizowanej populacji pacjentów została potwierdzona w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy AGILE, w którym wykazano wysoką skuteczność przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa schematu IVO+AZA w porównaniu do azacytydyny. Komparatorem w badaniu AGILE była monoterapia AZA. Skuteczność interwencji ocenianej względem komparatora w warunkach polskich została wykazana poprzez analizy statystyczne. Przeprowadzone porównanie pośrednie z dostosowaniem (MAIC) wskazuje na istotnie wyższą skuteczność schematu IVO+AZA względem schematu VEN+AZA, zarówno dla przeżycia całkowitego jak i przeżycia wolnego od zdarzeń. Należy zaznaczyć, że określenie efektywności komparatora na podstawie MAIC jest bardziej wiarygodne niż na podstawie porównania pośredniego metodą NMA. W innych odnalezionych analizach ekonomicznych dla analizowanego problemu zdrowotnego, dane MAIC nie były dostępne. Najważniejsze różnice między MAIC oraz NMA zostały omówione w przeprowadzonej analizie klinicznej. Nie bez znaczenia jest, iż przewagę udokumentowaną w ramach porównania pośredniego metodą MAIC wykazano w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej. Badanie to potwierdza istotną przewagę interwencji ocenianej względem komparatora. Jego wyniki potwierdzają także słuszność wybranej metodyki niniejszej analizy jako kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej umożliwiły przeprowadzenie modelowania matematycznego pozwalającego na ocenę opłacalności analizowanych interwencji w dożywotnim horyzoncie czasowym, właściwym w przypadku terapii stosowanych w chorobach mających wpływ na śmiertelność pacjentów z populacji docelowej. Skonstruowany model matematyczny opiera się na ekstrapolowanych danych dotyczących przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzeń, co jest standardowym postępowaniem w przypadku chorób onkologicznych. Należy podkreślić, że wyniki badania AGILE obejmują relatywnie długi okres obserwacji – krzywe Kaplana-Meiera, stanowiące dane źródłowe dla

danych ekstrapolowanych, sięgają 48 miesięcy. Jednocześnie wszystkie z ekstrapolowanych krzywych (z wyjątkiem wartości skrajnych) leżą relatywnie blisko siebie, co wskazuje na niewielką niepewność ekstrapolacji danych klinicznych na dożywny horyzont czasowy. Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości przy uwzględnieniu krzywych OS i EFS minimalizujących / maksymalizujących odsetki pacjentów ze zdarzeniami (z wyłączeniem nierealistycznych krzywych skrajnych) wskazują na oszacowanie przeżycia całkowitego i przeżycia skorygowanego o jakość w zakresie [] oraz [] dla IVO+AZA. Biorąc pod uwagę, że do oszacowań alternatywnych wybierano drugie w kolejności pod kątem skrajności ekstrapolacji (nie kierowano się innymi kryteriami), można ocenić że w ramach obliczeń w sposób możliwe szeroki zbadano wpływ ewentualnego błędu ekstrapolacji na końcowe wyniki. Analogiczne działania podjęto w przypadku krzywej ToT.

Mocną stroną analizy jest, iż uzyskano dane dla wartości użyteczności stanów zdrowia przy uwzględnieniu aktualnych polskich norm użyteczności. Pomimo tego w ramach analiz wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnych źródeł danych. Jak wykazało przeszukanie systematyczne, bez względu na wykorzystane źródło danych, punktem wyjścia do określenia wartości użyteczności mogą być wyłącznie dane z badań klinicznych – AGILE lub VIALE (dla wenetoklaksu). Nie zidentyfikowano danych z badań przeprowadzonych np. w populacji ogólnej.

W analizie uwzględniono możliwość wyleczenia pacjenta po SCT. Dane dla interwencji ocenianej przyjęto na podstawie badania AGILE. Ze względu na brak odnalezionych analogicznych danych dla pacjentów, u których przeprowadzono SCT po terapii VEN+AZA przyjęto konserwatywnie, że odsetek ten będzie taki sam jak dla IVO+AZA. Założenie to jest konserwatywne w świetle przewagi klinicznej IVO+AZA.

Zastosowanie terapii IVO+AZA w miejsce VEN+AZA wiąże się z dodatkowymi kosztami, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest wyższy od obowiązującej w Polsce aktualnej wartości progu opłacalności. Należy jednak podkreślić, że analiza dotyczy innowacyjnego produktu, który skierowany jest do osób z wysokimi niezaspokojonymi potrzebami medycznymi w przypadku braku dostępności iwosydenibu jako jedynego leku dopuszczonego do obrotu ukierunkowanego na mutację R132 w genie IDH1. Biorąc pod uwagę istotnie wyższą skuteczność ocenianej interwencji względem komparatora, przedłużenie refundacji IVO+AZA jest w pełni uzasadnione, ponieważ pozwoli utrzymać dostęp do jedynej zarejestrowanej terapii celowanej dla tej populacji pacjentów, zapewniając spójność i ciągłość leczenia oraz odpowiadając na istotną potrzebę terapeutyczną w grupie chorych o ograniczonych możliwościach leczenia.

11. Bibliografia

1. [redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Iwosydenib (Tibsovo®) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. HTA Consulting 2026.
2. [redacted] Analiza kliniczna. Iwosydenib (Tibsovo®) w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. HTA Consulting 2026.
3. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, Heuser M, Calado RT, Schuh AC, Yeh S-P, Daigle SR, Hui J, Pandya SS, Gianolio DA, Botton S de, et al. (2022) Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 386(16):1519–1531.
4. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenau P, Koller E, Havelange V, Leber B, Esteve J, Wang J, et al. (2020) Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 383(7):617–629.
5. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT-1.pdf.
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>.
7. Ustawa refundacyjna z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf>.
8. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenau P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, et al. (2022) Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 140(12):1345–1377.
9. (2026) Charakterystyka produktu leczniczego Tibsovo (iwosydenib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_pl.pdf.
10. Trwanie życia w 2024 roku. GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-2,19.html>.
11. Charakterystyka produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf (24.10.2025).
12. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2025 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2021–2023. Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2021-2023-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,12.html> (30.10.2025).
13. ChPL Venclyxto (wenetoklaks). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf.
14. Patel KK, Zeidan AM, Shallis RM, Prebet T, Podoltsev N, Huntington SF. (2021) Cost-effectiveness of azacitidine and venetoclax in unfit patients with previously untreated acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 5(4):994–1002.
15. Hernández-Alava M, Pudney S. (2018) Eq5Dmap: A Command for Mapping between EQ-5D-3L and EQ-5D-5L. *The Stata Journal: Promoting communications on statistics and Stata* 18(2):395–415.
16. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *PharmacoEconomics* 37(9):1165–1176.
17. Poland utility MMRM based on AGILE trial [materiały poufne od Zamawiającego].
18. (2023) Systematic and targeted literature reviews in newly diagnosed patients with acute myeloid leukaemia ineligible for intensive induction chemotherapy [materiały poufne od Zamawiającego].
19. (2025) Ivosidenib in combination with azacitidine for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) with an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) R132 mutation who are not eligible to receive standard induction chemotherapy. Cost-effectiveness model technical report. Updated Model Version 13 [materiały poufne otrzymane od Zamawiającego].
20. (2022) Analysis to generate utility values from the AGILE trial using UK value sets. [materiały poufne otrzymane od Zamawiającego].
21. (2024) Single Technology Appraisal. Ivosidenib with azacitidine for untreated acute myeloid leukaemia with an IDH1 R132 mutation [ID6198]. Committee Papers. NICE Dostęp:

- <https://www.nice.org.uk/guidance/ta979/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-13430497213>.
22. Pratz KW, Chai X, Xie J, Yin L, Nie X, Montez M, Iantuono E, Downs L, Ma E. (2022) Cost-Effectiveness Analysis of Venetoclax in Combination with Azacitidine Versus Azacitidine Monotherapy in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who are Ineligible for Intensive Chemotherapy: From a US Third Party Payer Perspective. *Pharmacoeconomics* 40(8):777–790.
 23. Pratz K, Lachaine J, Suh H, Li X, Schuh A, Chai X, Xie J, Yin L, Bui C. (2022) POSB357 Health State Utilities for Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy. *Value in Health* 25(1):S230.
 24. Guinan K, Mathurin K, Au Y, Schuh AC, Bui CN, Chai X, Lachaine J. (2022) Venetoclax in Combination with Azacitidine for the Treatment of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Canadian Cost–Utility Analysis. *Current Oncology* 29(10):7524–7536.
 25. (2024) Ivosidenib (Tibsovo). Scottish Medicines Consortium Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/media/8163/ivosidenib-tibsovo-final-feb-2024-for-website.pdf>.
 26. Ivosidenib (Tibsovo). Reimbursement Review. Canada's Drug Agency Dostęp: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0349_Tibsovo_Combined_Review.pdf.
 27. Bewersdorf JP, Patel KK, Goshua G, Shallis RM, Podoltsev NA, Stahl M, Stein EM, Huntington SF, Zeidan AM. (2023) Cost-effectiveness of azacitidine and ivosidenib in newly diagnosed older, intensive chemotherapy-ineligible patients with *IDH1* -mutant acute myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 64(2):454–461.
 28. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. (2010) Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes* 8(1):50.
 29. Wehler E. A Health State Utility Model Estimating the Impact of Ivosidenib on Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *23rd Congress of the European Hematology Association*; 2018.
 30. Nafees B, Patel C, Ray D, Gray E, Lau H, Lloyd A. (2016) An Assessment of Health-State Utilities in Metastatic Breast Cancer in the United Kingdom. *Value in Health* 19(3):A157.
 31. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Polish Archives of Internal Medicine*.
 32. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2026-r>.
 33. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
 34. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2026 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8965.html>.
 35. Zarządzenie Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe (z późn. zm. do 09.02.2026). Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43781/>.
 36. Informator o umowach NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search>.
 37. (2026) Dbam o zdrowie. Dostęp: <https://www.doz.pl/>.
 38. Statystyka NFZ - Statystyki Świadczenia. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>.
 39. Zlecenie 161/2021 Wenetoklaks stosowany w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7576-161-2021-zlc>.
 40. ChPL Azacitidine Sandoz (azacytydyna). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/41580/characteristic>.
 41. ChPL Biodribin (kladrybina). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/7500/characteristic>.
 42. Zarządzenie Nr 71/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (z późn. zm. do 24.04.2026). Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43336/Zarządzenie-76_2024_DGL.
 43. Zarządzenie Nr 46/2026/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2026 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43868/Zarządzenie-46_2026_DSOZ.
 44. Zarządzenie Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późn. zm. do 31.03.2026). Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43838/>.

45. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2025 r. w sprawie określenia wysokości opłat za krew i jej składniki w 2026 r. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20250001787/O/D20251787.pdf>.
46. Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (z późn. zm. od 17.01.2023/DSOZ do 190/2023/ DSOZ). Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/Zarządzenie-1_2022_DSOZ.
47. Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarządzenie-54_2024_DSOZ.
48. Mapy Potrzeb Zdrowotnych - Opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/opieka-paliatywno-hospicyjna/opieka-paliatywna-i-hospicyjna-mapy-potrzeb-zdrowotnych/>.

12. Spis elementów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Charakterystyka początkowa populacji.....	23
Tabela 2.	Parametry dopasowania rozkładów przeżycia całkowitego (OS) pozyskane z indywidualnych danych pacjentów (IPD) z badania AGILE (odcięcie danych: czerwiec 2022 r.).....	24
Tabela 3.	Wartości kryteriów AIC i BIC oraz mediany dla rozkładów parametrycznych OS, pozyskane z indywidualnych danych pacjentów (IPD) z badania AGILE (odcięcie danych: czerwiec 2022 r.).....	24
Tabela 4.	HR dla OS dla porównania VEN + AZA vs IVO + AZA.....	25
Tabela 5.	Parametry dopasowania rozkładów EFS pozyskane z indywidualnych danych pacjentów (IPD) z badania AGILE (odcięcie danych: marzec 2021 r.).....	26
Tabela 6.	Wartości kryteriów AIC i BIC oraz mediany dla rozkładów parametrycznych EFS, pozyskane z indywidualnych danych pacjentów (IPD) z badania AGILE (odcięcie danych: marzec 2021 r.).....	26
Tabela 7.	HR dla EFS, dla porównania VEN + AZA vs IVO + AZA.....	27
Tabela 8.	Odsetek pacjentów z CR/CRi dla IVO+AZA.....	28
Tabela 9.	OR dla remisji dla porównania VEN + AZA vs IVO + AZA.....	28
Tabela 10.	Parametry dopasowania rozkładów dla czasu trwania leczenia (ToT), pozyskane z indywidualnych danych pacjentów (IPD) z badania AGILE dla ramienia IVO + AZA (odcięcie danych: czerwiec 2022 r.).....	30
Tabela 11.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2024).....	31
Tabela 12.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (stopnia 3. i 4.).....	33
Tabela 13.	Użyteczności stanów zdrowia na podstawie AGILE – dane w oryginalnym modelu.....	35
Tabela 14.	Użyteczności stanów zdrowia na podstawie AGILE – model MMRM w analizie NICE 2024.....	35
Tabela 15.	Użyteczności stanów zdrowia na podstawie AGILE – model MMRM z uwzględnieniem polskich norm użyteczności.....	35
Tabela 16.	Użyteczności stanów zdrowia – podsumowanie danych z badania AGILE.....	36
Tabela 17.	Użyteczności stanów zdrowia – podsumowanie danych z badań VIALE.....	36
Tabela 18.	Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych – dane w analizie.....	38
Tabela 19.	Użyteczność związana z wiekiem w populacji ogólnej.....	38
Tabela 20.	Użyteczność związana z wiekiem w populacji ogólnej.....	39
Tabela 21.	Dawkowanie leków stosowanych w ramach analizowanych schematów leczenia.....	40
Tabela 22.	Względna intensywność dawkowania – dane uwzględnione w analizie.....	41
Tabela 23.	Cena preparatu Tibsovo - wykazowa.....	41
Tabela 24.	Cena preparatu Tibsovo – proponowany RSS.....	42
Tabela 25.	Ceny VEN i AZA na podst. Obwieszczenia MZ.....	42
Tabela 26.	Koszty jednostkowe leków na podst. dostępnych źródeł danych – VEN, AZA.....	44
Tabela 27.	Wycena punktu dla produktu <i>Program lekowy - Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową</i> w 2024 roku.....	44
Tabela 28.	Koszty podania leków w PL B.114 w 2026 roku.....	45
Tabela 29.	Średni koszt podania leków w ramach schematów leczenia stosowanych w PL na cykl.....	45
Tabela 30.	Koszt podania schematów uwzględnionych w analizie / cykl.....	45
Tabela 31.	Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem VEN w PL B.114.....	46
Tabela 32.	Koszt monitorowania leczenia / cykl.....	46
Tabela 33.	Substancje uwzględnione w ramach leczenia wspomagającego.....	47
Tabela 34.	Dawkowanie substancji stosowanych w ramach leczenia wspomagającego.....	47
Tabela 35.	Koszty substancji stosowanych w ramach leczenia wspomagającego – refundowanych w ramach wykazu otwartego.....	48
Tabela 36.	Koszty substancji stosowanych w ramach leczenia wspomagającego – przyjęte w analizie podstawowej.....	48
Tabela 37.	Koszt leków wspomagających w I linii leczenia.....	49

Tabela 38.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na podstawie hospitalizacji w danych grupach JGP	49
Tabela 39.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	50
Tabela 40.	Odsetek pacjentów leczonych w kolejnej linii oraz udziały stosowanych terapii – dane z modelu globalnego.....	51
Tabela 41.	Odsetek pacjentów leczonych w kolejnej linii oraz rozkład stosowanych terapii – analiza podstawowa	51
Tabela 42.	Udziały schematów leczenia stosowanych w ramach CTH w kolejnych liniach na podst. modelu globalnego – analiza podstawowa.....	51
Tabela 43.	Odsetek pacjentów leczonych w kolejnej linii oraz udziały stosowanych terapii – analiza podstawowa	51
Tabela 44.	Analiza ścieżek terapeutycznych pacjentów niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukcyjnej – dane z AWA 161/2021	52
Tabela 45.	Udziały schematów leczenia stosowanych w ramach CTH w kolejnych liniach na podst. AWA 161/2021 – scenariusz CTH_1.....	52
Tabela 46.	Odsetek pacjentów leczonych w kolejnej linii oraz udziały stosowanych terapii – scenariusz CTH_1.....	53
Tabela 47.	Dawkowanie leków	53
Tabela 48.	Koszty jednostkowe leków na podst. dostępnych źródeł danych – leki stosowane w kolejnej linii	53
Tabela 49.	Koszt leku na cykl terapii – kolejne linie leczenia	54
Tabela 50.	Koszt leków stosowanych w ramach CTH / cykl – podsumowanie.....	54
Tabela 51.	Koszty podania leków z katalogu chemioterapia	54
Tabela 52.	Koszt podania schematów stosowanych w ramach CTH / cykl – kolejne linie leczenia	55
Tabela 53.	Koszt podania schematów stosowanych w ramach CTH / cykl – podsumowanie	55
Tabela 54.	Koszt świadczenia <i>Okresowa ocena skuteczności chemioterapii</i>	55
Tabela 55.	Koszt monitorowania przypadający na jeden cykl leczenia CTH.....	56
Tabela 56.	Średni koszt CTH w kolejnej linii w przeliczeniu na cykl – podsumowanie	56
Tabela 57.	Procedury oraz wyceny przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych	56
Tabela 58.	Częstość świadczeń rozliczanych miesięcznie u pacjentów w danym stanie zdrowia na podst. modelu globalnego	57
Tabela 59.	Koszt specjalistycznej porady hematologicznej.....	58
Tabela 60.	Koszt biopsji / nakłucia lędźwiowego.....	58
Tabela 61.	Koszt hospitalizacji	59
Tabela 62.	Koszty świadczeń związanych z przetoczeniami.....	59
Tabela 63.	Średnia liczba jednostek przetaczanych w ramach analizowanych świadczeń	60
Tabela 64.	Koszt transfuzji krwinek czerwonych oraz płytek krwi na hospitalizację	61
Tabela 65.	Podsumowanie kosztu transfuzji krwinek czerwonych oraz płytek krwi na hospitalizację	61
Tabela 66.	Średni koszt przetoczenia osocza na hospitalizację.....	61
Tabela 67.	Średni koszt karencji / redukcji czynników chorobotwórczych dla przetoczenia osocza.....	62
Tabela 68.	Podsumowanie kosztu transfuzji osocza na hospitalizację.....	62
Tabela 69.	Średnie koszty stanów zdrowia uwzględnione w obliczeniach – podsumowanie	63
Tabela 70.	Koszty opieki paliatywnej.....	64
Tabela 71.	Efekty zdrowotne (QALY i LY) dla porównywanych terapii, w dożywotnim horyzoncie czasowym	65
Tabela 72.	Podsumowanie kosztów IVO+AZA vs VEN+AZA w poszczególnych kategoriach, z uwzględnieniem RSS, z perspektywy płatnika publicznego [zł].....	66
Tabela 73.	Wskaźniki efektywności ekonomicznej IVO+AZA vs VEN+AZA, z uwzględnieniem RSS, z perspektywy płatnika publicznego.....	66
Tabela 74.	Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności dla IVO+AZA vs VEN+AZA – z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS	68
Tabela 75.	Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności dla IVO+AZA vs VEN+AZA – z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS	69
Tabela 76.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	70
Tabela 77.	Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS	72
Tabela 78.	Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – ceny progowe (zbytu netto zł)	73

Tabela 71.	Podsumowanie kosztów IVO+AZA vs VEN+AZA w poszczególnych kategoriach, bez uwzględnienia RSS, z perspektywy płatnika publicznego [zł].....	88
Tabela 72.	Wskaźniki efektywności ekonomicznej IVO+AZA vs VEN+AZA, bez uwzględnienia RSS, z perspektywy płatnika publicznego.....	89
Tabela 73.	Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności dla IVO+AZA vs VEN+AZA – z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS.....	90
Tabela 74.	Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności dla IVO+AZA vs VEN+AZA – z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS.....	92
Tabela 83.	Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.....	93
Tabela 84.	Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – ceny progowe (netto zł).....	94
Tabela 78.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach Medline oraz Cochrane Library.....	95
Tabela 79.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie ISPOR oraz na stronach internetowych wybranych Agencji HTA.....	95
Tabela 80.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego.....	97

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla IVO+AZA vs VEN+AZA – w odniesieniu do lat życia skorygowanych o jakość, z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS.....	67
Wykres 2.	Krzywa opłacalności dla IVO+AZA vs VEN+AZA względem QALY, z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS.....	67
Wykres 3.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla IVO+AZA vs VEN+AZA – w odniesieniu do lat życia, z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS.....	68
Wykres 4.	Krzywa opłacalności dla IVO+AZA vs VEN+AZA względem LY, z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem RSS.....	69
Wykres 5.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla IVO+AZA vs VEN+AZA – w odniesieniu do lat życia skorygowanych o jakość, z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS.....	89
Wykres 6.	Krzywa opłacalności dla IVO+AZA vs VEN+AZA względem QALY, z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS.....	90
Wykres 7.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla IVO+AZA vs VEN+AZA – w odniesieniu do lat życia, z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS.....	91
Wykres 8.	Krzywa opłacalności dla IVO+AZA vs VEN+AZA względem LY, z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS.....	91

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Schemat modelu PSM wykorzystanego w analizie.....	14
Rysunek 2.	Dopasowania parametryczne przeżycia całkowitego (OS) dla schematu IVO + AZA w badaniu AGILE.....	24
Rysunek 3.	Parametryczne dopasowania OS w analizie podstawowej – IVO + AZA (rozkład log-normalny), VEN + AZA ekstrapolowane przy użyciu HR względem IVO + AZA.....	25
Rysunek 4.	Parametryczne dopasowania EFS w analizie podstawowej – IVO + AZA.....	27
Rysunek 5.	Parametryczne dopasowania EFS w analizie podstawowej – IVO + AZA (rozkład log-normalny), VEN + AZA ekstrapolowane przy użyciu HR względem IVO + AZA.....	28
Rysunek 6.	Wpływ uwzględnienia wyleczenia po SCT na odsetki pacjentów w poszczególnych stanach w kolejnych cyklach.....	29
Rysunek 7.	Dopasowania parametryczne czasu trwania leczenia (ToT) dla schematu IVO + AZA w badaniu AGILE.....	30
Rysunek 8.	Parametryczne dopasowania czasu trwania leczenia (ToT) w analizie podstawowej – IVO + AZA (rozkład log-normalny), oraz VEN + AZA (ekstrapolacja na podstawie skorygowanej krzywej EFS).....	31
Rysunek 9.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA.....	96

Tabela 80.

Wskaźniki efektywności ekonomicznej IVO+AZA vs VEN+AZA, bez uwzględnienia RSS, z perspektywy płatnika publicznego

Wielkość	IVO+AZA	VEN+AZA	IVO+AZA vs VEN+AZA
CUR (QALY)	████	████	
CER (LY)	████	████	
ICUR (QALY)			████
ICER (LY)			████
Cena progowa dla ICUR (QALY) – cena zbytu netto			████████
Cena progowa dla ICER (LY) – cena zbytu netto			████████
Cena progowa wynikająca z art. 13 ust. 3 – cena zbytu netto ^a			████

a) cena Tibsovo, przy której koszt stosowania IVO+AZA jest równy kosztowi stosowania komparatora

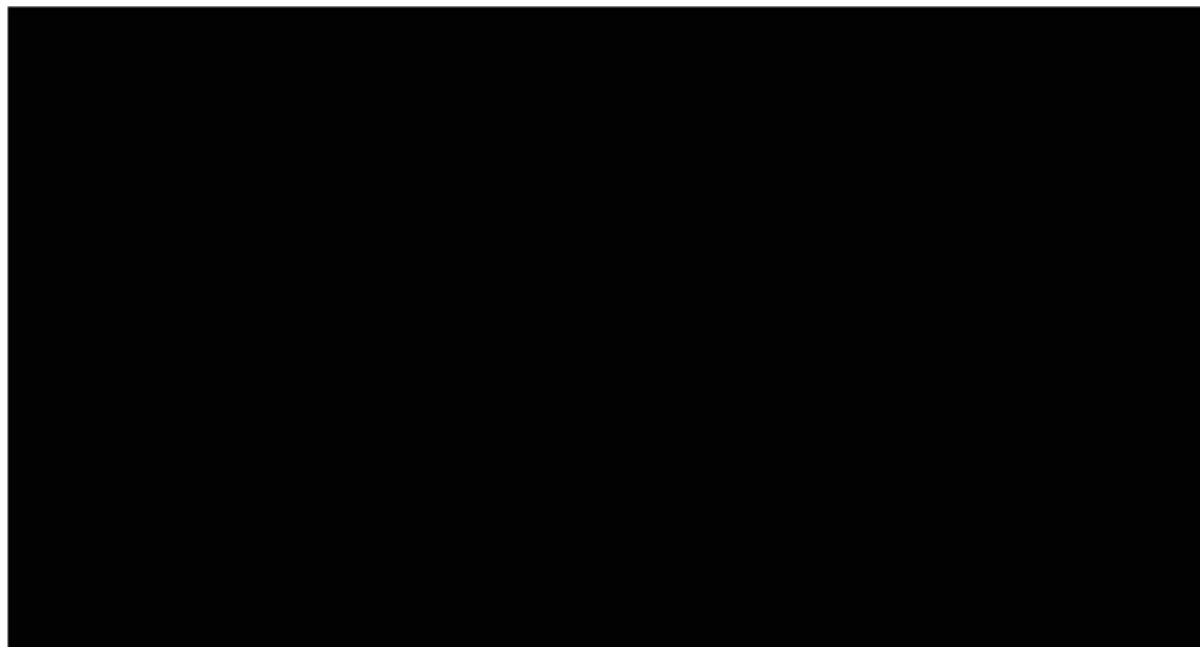
A.1.2. Analiza probabilistyczna

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka.

PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA SKORYGOWANYCH O JAKOŚĆ

Wykres 5.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla IVO+AZA vs VEN+AZA – w odniesieniu do lat życia skorygowanych o jakość, z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS



Wykres 6.

Krzywa opłacalności dla IVO+AZA vs VEN+AZA względem QALY, z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS

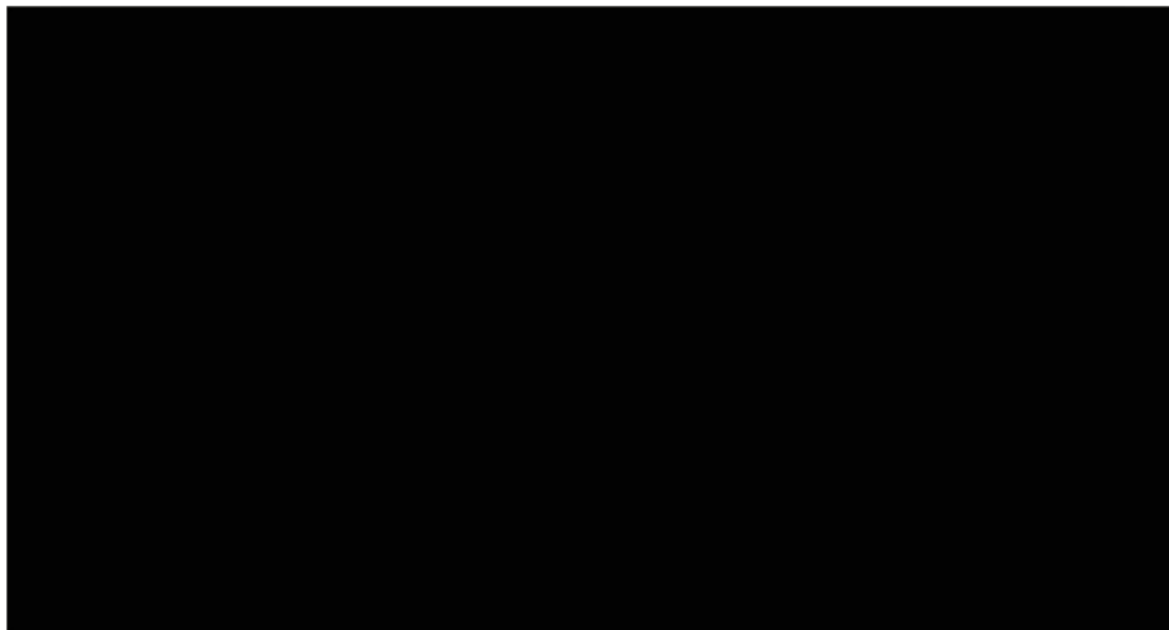


Tabela 81.

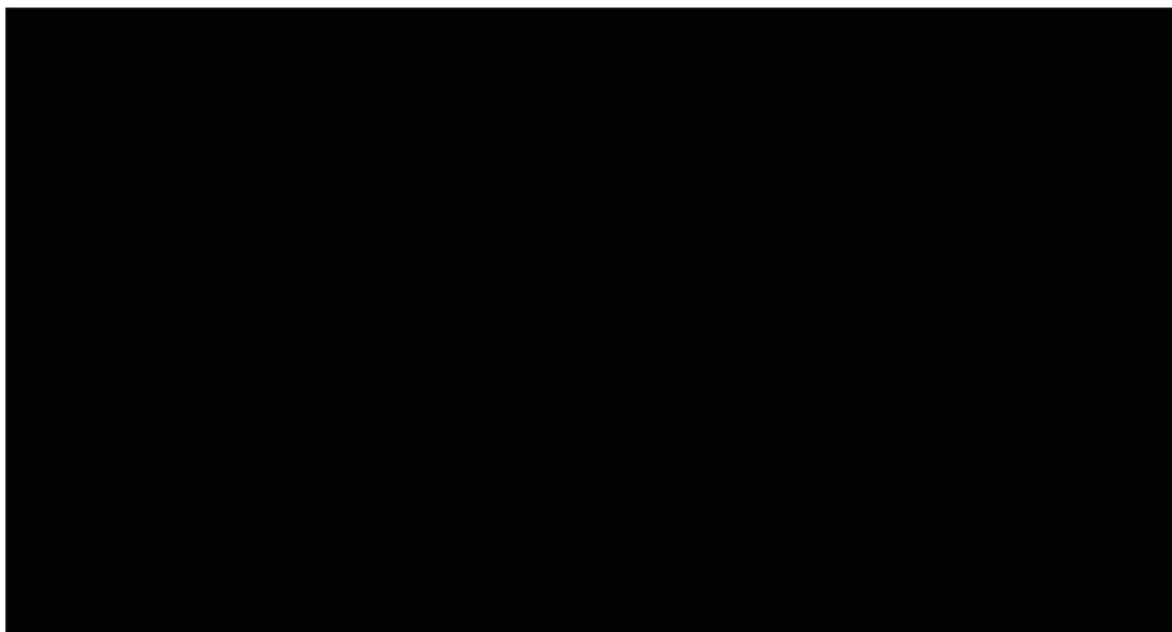
Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności dla IVO+AZA vs VEN+AZA – z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS

Ćwiartka	Odsetek wyników
I	■
II	■
III	■
IV	■

PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA

Wykres 7.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla IVO+AZA vs VEN+AZA – w odniesieniu do lat życia, z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS



Wykres 8.

Krzywa opłacalności dla IVO+AZA vs VEN+AZA względem LY, z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS

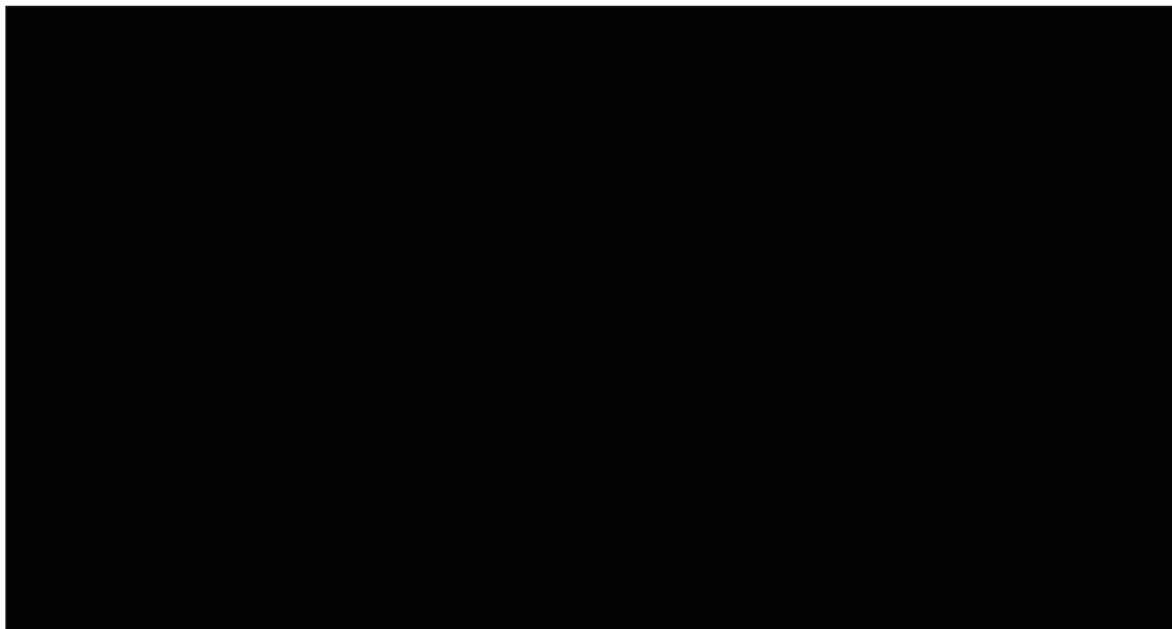


Tabela 82.

Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności dla IVO+AZA vs VEN+AZA – z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia RSS

Ćwiartka	Odsetek wyników
I	■
II	■
III	■
IV	■

A.1.3. Jednokierunkowe analizy wrażliwości

Tabela 83.
Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Scen.	IVO+AZA					VEN+AZA				IVO+AZA vs VEN+AZA				
	Koszty [zł]	Koszty IVO [zł]	QALY	LY	CUR	Koszty [zł]	QALY	LY	CUR	Δ Koszty [zł]	Δ QALY	Δ LY	ICUR	ICER
Podst.														
P														
H														
D														
K_LEKI														
OS_1														
OS_2														
EFS_1														
EFS_2														
HR_NMA														
CR_1														
ToT_1														
ToT_2														
U_1														
U_2														
U_TREAT														
U_AGE														
RDI_1														
RDI_2														
CTH_1														

Tabela 84.
Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – ceny progowe (netto zł)

Scenariusz	IVO+AZA vs VEN+AZA		
	Cena progowa względem ICUR	Cena progowa względem ICER	Cena progowa wynikająca z art. 13 ust. 3
Podst.			
P			
H			
D			
K_LEKI			
OS_1			
OS_2			
EFS_1			
EFS_2			
HR_NMA			
CR_1			
ToT_1			
ToT_2			
U_1			
U_2			
U_TREAT			
U_AGE			
RDI_1			
RDI_2			
CTH_1			

A.2. Przegląd systematyczny dla analiz ekonomicznych

A.2.1. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania analizowanej interwencji w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie Medline (przez PubMed) oraz w bazie Cochrane Library. Odnalezione doniesienia naukowe zostały poddane dwuetapowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dokonano wyboru doniesień naukowych na podstawie analizy tytułów i abstraktów, a w kolejnym etapie weryfikowano publikacje na podstawie pełnych tekstów.

Zastosowane strategie wyszukiwania w obu bazach danych wraz z liczbą odnalezionych wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 85.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach Medline oraz Cochrane Library

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Medline	Cochrane
#3	#1 and #2	18	3
#2	ivosidenib OR tibsovo	396	100
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	2 165 469	78 473
Data przeszukania: 08.05.2026			

Oprócz przeszukania w w/w bazach informacji medycznej przeprowadzono dodatkowe przeszukanie w bazie danych ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) oraz na stronach internetowych wybranych zagranicznych agencji HTA:

- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).
- CDA-AMC (*Canada's Drug Agency*),
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

Strategię wyszukiwania w wymienionych źródłach przedstawiono w kolejnej tabeli.

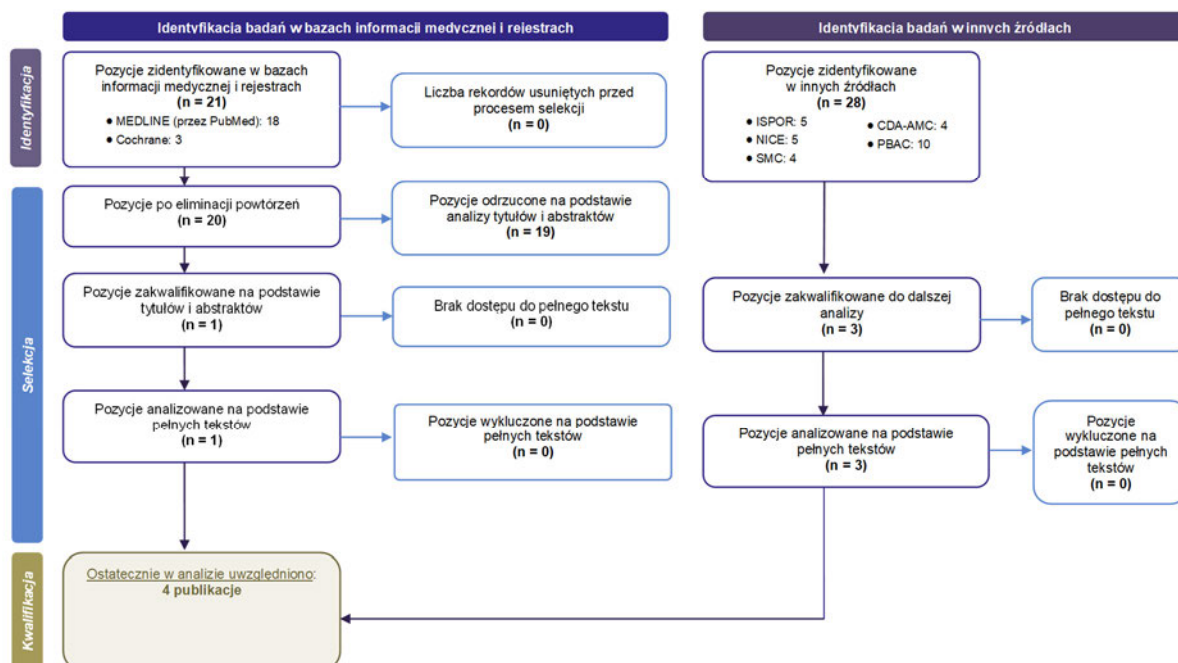
Tabela 86.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie ISPOR oraz na stronach internetowych wybranych Agencji HTA

Źródło	Zapytanie / słowo klucz	Odnalezione rekordy	Rekordy włączone do analizy pełnych tekstów
ISPOR	Ivosidenib AND economic	5	0
NICE	ivosidenib	5	1
SMC	ivosidenib	4	1
CDA-AMC	ivosidenib	4	1
PBAC	ivosidenib	10	0
Data przeszukania: 08.05.2026			

W ramach przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano łącznie 49 pozycji, z czego po usunięciu duplikatów pozostało 48 pozycji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów zakwalifikowano 4 publikacje, z których wszystkie zostały uznane jako spełniające kryteria włączenia do przeglądu, tj. dotyczyły analizy ekonomicznej dla iwosydenibu w leczeniu AML.

Schemat selekcji odnalezionych publikacji przedstawiono na poniższym diagramie. Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych znajduje się w aneksie, rozdz. A.2.2. W każdej z odnalezionych analiz populację docelową stanowią dorośli chorzy z nowo zdiagnozowaną AML z mutacją IDH1 oraz nie kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii.

Rysunek 9.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



A.2.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 87.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencja	Typ analizy, sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Kraj, perspektywa	Wyniki	Stopa dyskontowa
Bewersdorf 2023 [27]	Dorośli chorzy z nowo zdiagnozowaną AML z mutacją IDH1 oraz nie kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii.	1. IVO+AZA 2. AZA	CUA Model PSM	30 lat; 28 dni	USA, b.d.	Wynik QALY: 1. 1,30 2. 0,35 Wynik koszt (\$): 1. 403 062 2. 161 887	3,0% dla kosztów i efektów zdrowotnych
NICE 2024 [21]	Dorośli chorzy z nowo zdiagnozowaną AML z mutacją IDH1 oraz nie kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii.	1. IVO+AZA 2. VEN+AZA 3. AZA	CUA Model PSM	Dożywotni (25 lat), 28 dni	Wielka Brytania, Płatnik publiczny	Wynik dla lat życia: 1. 5,97 2. 4,26 3. 1,71 Wynik QALY: 1. [poufne] 2. 2,17 3. 0,88 Wynik koszt (£): 1. [poufne] 2. 190 639 3. 110 384	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
SMC 2024 [25]	Dorośli chorzy z nowo zdiagnozowaną AML z mutacją IDH1 oraz nie kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii.	1. IVO+AZA 2. VEN+AZA	CUA Model PSM	Dożywotni (25 lat), 28 dni	Szkocja, Płatnik publiczny	ICUR (£/QALY) – 1 vs 2 39 377 Brak wyników dla QALY i kosztów	b.d.

Autor, rok	Populacja	Interwencja	Typ analizy, sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Kraj, perspektywa	Wyniki	Stopa dyskontowa
CDA-AMC 2025 [26]	Dorośli chorzy z nowo zdiagnozowaną AML z mutacją IDH1 oraz nie kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii.	1. IVO+AZA 2. AZA 3. LDAC 4. VEN+AZA	CUA Model PSM	Dożywni (25 lat), 28 dni	Kanada, Płatnik publiczny	Wynik QALY^a: 1. 3,17 2. b.d. 3. 0,72 4. 2,15	1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
						Wynik koszt (\$): 1. 969 460 2. b.d. 3. 189 531 4. 650 424	

a) obliczenia podstawowe wnioskodawcy; w analizie przedstawiono wyniki dla obliczeń własnych Agencji oraz dla scenariuszy analiz wrażliwości; w każdym wariancie VEN+AZA prowadził do uzyskania najwyższej liczby QALY; wyniki dla AZA uwzględnione tylko w obliczeniach Agencji