

Rekomendacja nr 87/2021

z dnia 6 lipca 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu leczniczego Zejula (niraparyb) w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Zejula (niraparyb) w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej sugerują, że u pacjentek chorych na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej stosowanie niraparybu względem placebo może opóźnić progresję choroby oraz wydłużyć czas do rozpoczęcia kolejnej terapii. Należy jednak podkreślić, że w populacji ogólnej nie wykazano różnic w ocenie przeżycia całkowitego, prawdopodobieństwa 24-miesięcznego przeżycia oraz przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby.

Jednocześnie w przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie odnotowano znamiennych różnic odnośnie skuteczności leczenia niraparybem względem olaparybu w subpopulacji chorych z mutacją BRCA. Wnioskowanie o efektywności klinicznej na podstawie przedstawionych dowodów jest obarczone znaczną niepewnością.

Wzięto pod uwagę również oszacowania analizy ekonomicznej wskazujące, że stosowanie niraparybu w miejsce obserwacji jest

Co więcej, przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów, w odniesieniu do subpopulacji chorych z mutacją BRCA,

Z kolei wyniki analizy wpływu na budżet, przy założeniu finansowania produktu leczniczego Zejula,

wskazują na wzrost [REDACTED]

Ujęto także, że niraparyb jest finansowany w [REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w tym niepewność oszacowań analizy klinicznej oraz [REDACTED], finansowanie leku Zejula (niraparyb) na zaproponowanych warunkach jest niezasadne. Ze względu natomiast na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (dotyczy części wnioskowanej populacji) istnieje potrzeba dalszego monitorowania i ewaluacji danych dotyczących ocenianej technologii medycznej, zwłaszcza w kontekście potencjalnego wpływu niraparybu na długość życia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Zejula (niraparyb), 100 mg, kapsułki twarde, 56 kaps., EAN: 05909991425487, cena zbytu netto: [REDACTED]
- Zejula (niraparyb), 100 mg, kapsułki twarde, 84 kaps., EAN: 05909991425494, cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Rak jajnika (ICD-10: C56)

Rak jajnika stanowi heterogenną grupę patologii, które klasyfikowane są ze względu na typ histologiczny i stopień zróżnicowania. Wyróżnia się m.in. raki surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, Brennera, mieszane i niezróżnicowane/niesklasyfikowane. W każdym przypadku należy dążyć do określenia zróżnicowania histologicznego, przy czym wyróżnia się 3 stopnie zróżnicowania: rak wysokozróżnicowany – G1 (< 5% utkania części litej), rak średniozróżnicowany – G2 (6-50% utkania części litej) i rak niskozróżnicowany – G3 (> 50% utkania części litej). Aktualnie stosowany jest również podział na typ surowiczy niskozróżnicowany (ang. high grade) i wysokozróżnicowany (ang. low grade).

Okolo 15-24% przypadków raka jajnika stanowią dziedziczne postaci tego nowotworu, za które odpowiedzialne są mutacje w genach. W większości (ok. 90-95%) przypadków dziedzicznego raka jajnika występują mutacje w genach BRCA1 lub BRCA2 (mutacje germinalne, ang. germinal BRCA mutation – gBRCAm). Rak jajnika z mutacją w genach BRCA obejmuje również przypadki sporadycznych mutacji (ang. somatic BRCA mutation – BRCAm).

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2;
- zespoły dziedzicznego raka piersi i jajnika;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha – niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, długotrwała stymulacja owulacji, nieskuteczne próby zapłodnienia in vitro;

- hormonalna terapia zastępcza.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2018 roku nowotwór złośliwy jajnika był piątym najczęściej stwierdzanym nowotworem złośliwym u kobiet. Zachorowalność wynosiła wówczas 18,4/100 000, co stanowiło 4,5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych u kobiet.

Rak jajowodu (ICD-10: C57)

Pierwotny rak jajowodu stanowi rzadki nowotwór o nie do końca znanej etiologii. Histologicznie i klinicznie przypomina raka jajnika.

Przypuszcza się, że na rozwój raka jajowodu mają wpływ: czynniki genetyczne, hormonalne i reprodukcyjne, podobne jak w przypadku raka jajnika. Udokumentowanym czynnikiem związanym z etiologią nowotworu jajowodu są germinalne mutacje genu BRCA1 i BRCA2.

Dane histologiczne, molekularne i genetyczne wskazują, że ok. 80% guzów sklasyfikowanych jako surowicze raki jajnika lub otrzewnej mogą wywodzić się z końcowej części jajowodu. W związku z powyższym częstość występowania raka jajowodów może być niedoszacowana. Według Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (FIGO) surowicze raki jajnika, jajowodu i otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości powinny być rozpatrywane łącznie.

Bazując na materiałach KRN przedstawienie wiarygodnych danych dotyczących epidemiologii raka jajowodu jest utrudnione z uwagi na klasyfikowanie go do kodu rozpoznania wg ICD-10: C57: nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych.

Zagraniczne źródła podają, iż częstość występowania choroby kształtuje się na poziomie 0,14-1,8% wszystkich złośliwych nowotworów żeńskiego narządu rodowego, a zachorowalność wynosi około 3,6/1 000 000 kobiet. Rozpoznaje się go najczęściej w 4-6. dekadzie życia, a średni wiek zachorowania to 55. lat.

Pierwotny rak otrzewnej (ICD-10: C48)

Pierwotny surowiczy rak otrzewnej (inaczej: powierzchniowy surowiczy rak brodawkowy, pozajajnikowy pierwotny rak otrzewnej) jest rzadkim złośliwym guzem nabłonkowym, który rozwija się z otrzewnej wyściełającej miednicę i jamę brzuszną. Klinicznie oraz histologicznie przypomina zaawansowanego raka jajnika.

Zazwyczaj pierwotny rak otrzewnej jest klasyfikowany do grupy nowotworów złośliwych przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (ICD-10: C48). W światowych doniesieniach ocenia się, że rak otrzewnej występuje z częstością odpowiadającą co najmniej jednej dziesiątej częstości występowania raka jajnika. W Polsce w 2018 r. odnotowano 3 734 przypadków zachorowań na raka jajnika zatem szacuje się, że w tym samym czasie rak otrzewnej mógłby być rozpoznany u przynajmniej 373 kobiet.

Według danych KRN standaryzowane wskaźniki 5-letnich przeżyć u chorych z rozpoznaniem obejmującym kody ICD-10: C48.0-C48.2, C56.9, C57.0-C57.4, C57.7-C57.9 w Polsce w latach 2005–2009 wynosiły 34,3%.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano obserwację (tj. brak leczenia podtrzymującego) oraz olaparyb w subpopulacji chorych z obecnością mutacji BRCA.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Zejula zawiera niraparyb, który jest inhibitorem enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), PARP 1 i PARP 2, odgrywających rolę w procesach naprawy DNA.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Zejula jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. high grade), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny.
- w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika (ang. high grade), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny.

Wskazanie rejestracyjne obejmuje wskazanie wnioskowane.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocena dotyczy niraparybu stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź po ukończeniu I linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Do analizy włączono:

- PRIMA – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie III fazy porównujące niraparyb (NIR) z placebo (PLC) wśród 733 pacjentek z nowozdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których raportowano odpowiedź na chemioterapię (CTH) opartą na platynie (publikacja pełnotekstowa: Gonzalez-Martin 2019, doniesienia konferencyjne: Dhalstrand 2020, Gonzalez-Martin 2019a, Graybill 2020, Mirza 2020, Pothuri 2020, Monk 2019);
- RCT SOLO – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie III fazy porównujące olaparyb (OLA) z PLC wśród 391 pacjentek z nowozdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, z potwierdzoną obecnością mutacji BRCA1 lub BRCA2, u których raportowano odpowiedź na CTH opartą na platynie (publikacja pełnotekstowa: Moore 2018, doniesienia konferencyjne: Banerjee 2020, Friedlander 2020). Badanie uwzględniono w celu pośredniego porównania skuteczności NIR i OLA w subpopulacji chorych z obecnością mutacji BRCA.

W badaniach oceniano m.in. następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. progression free survival) oceniane przez niezależną, zaślepioną komisję (BICR, ang. Blinded Independent Central Review) oraz przez badacza,
- przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival),
- czas do rozpoczęcia kolejnej terapii (TFST, ang. time to first subsequent therapy),

- przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2, czas do progresji choroby w czasie otrzymywania przez pacjentkę kolejnej terapii przeciwnowotworowej).

Jakość badań PRIMA oraz SOLO1 oceniono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w każdej ocenianej domenie i w odniesieniu do wszystkich rozpatrywanych w analizie punktów końcowych oceniono na niskie.

Analiza uwzględniała również 10 opracowań wtórnych, które dotyczyły inhibitorów PARP stosowanych w raku jajnika lub ogólnie nowotworach pochodzenia epithelialnego. Ich jakość oceniono na krytycznie niską wg skali AMSTAR 2. Odnalezione przeglądy systematyczne z metaanalizą uwzględniały, włączone do analizy klinicznej, badanie PRIMA (González-Martín 2019).

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie NIR vs PLC – badanie PRIMA

Wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść NIR w porównaniu z PLC, w populacji ogólnej, w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii (TFST):

- mediana PFS: 13,8 mies. vs 8,2 mies. (HR=0,60 [95% CI: 0,49; 0,73], p<0,001),
- mediana TFST: 18,6 mies. vs 12,0 mies. (HR=0,65 [95% CI: 0,52; 0,80], p=0,0001).

W populacji ogólnej nie wykazano różnic w ocenie przeżycia całkowitego, prawdopodobieństwa 24-miesięcznego przeżycia oraz przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby.

W podgrupie chorych z mutacjami genów rekombinacji homologicznej (HRD) i bez mutacji w BRCA wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść NIR w porównaniu z PLC w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby:

- mediana PFS: 19,6 mies. vs 8,2 mies. (HR=0,50 [95% CI: 0,31; 0,83], p<0,006).

W podgrupie chorych bez mutacji genów rekombinacji homologicznej (HRP) wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść NIR w porównaniu z PLC w ocenie prawdopodobieństwa 24-miesięcznego przeżycia (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii oraz przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby (PFS2):

- 24-mies. OS: 81% vs 59% (HR=0,51 [95% CI: 0,27; 0,97], p: bd.),
- mediana PFS: 8,1 mies. vs 5,4 mies. (HR=0,68 [95% CI: 0,49; 0,94], p=0,0203),
- mediana TFST: 11,6 mies. vs 7,9 mies. (HR=0,64 [95% CI: 0,46; 0,90], p: bd.),
- mediana PFS2: b.d.? (HR=0,56 [95% CI: 0,34; 0,91], p: bd.).

Porównanie pośrednie NIR vs OLA – na podstawie badań PRIMA oraz SOLO1

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności (PFS) pomiędzy NIR a OLA w subpopulacji pacjentów z mutacją BRCA.

Przeglądy systematyczne

Terapia podtrzymująca inhibitorami PARP w raku jajnika istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji lub zgonu. Wykazany efekt był silniejszy wśród pacjentek z mutacją BRCA, aczkolwiek leczenie uznano za skuteczne (w tym terapia NIR) również u pacjentek bez tej mutacji.

W przeprowadzonych analizach zaznaczono, że dane dotyczące przeżycia całkowitego w większości uwzględnionych badań opisujących inhibitory PARP nie były wystarczająco dojrzałe, by móc przeprowadzić wiarygodne analizy tego punktu końcowego.

Bezpieczeństwo

Badanie PRIMA

Analiza bezpieczeństwa dotyczy populacji ogólnej bez względu na status HDR/HDP i mutację BRCA.

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u niemal wszystkich włączonych do leczenia NIR chorych (98,8%).

W grupie NIR w porównaniu z PLC istotnie częściej raportowano występowanie:

- zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia, 71% vs 19% (RR=3,74 [2,86; 4,88], p<0,0001),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych, 32% vs 13% (RR=2,46 [1,74; 3,48], p<0,0001),
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 96% vs 69% (RR=1,40 [1,28; 1,52], p<0,0001).

Badania PRIMA, SOLO1 - zestawienie

W badaniu oceniającym NIR najczęściej (u ≥ 35% pacjentów) raportowano niedokrwistość, nudności, trombocytopenię i zaparcia, natomiast w badaniu oceniającym OLA (u ≥ 35% pacjentów) – nudności, zmęczenie, wymioty oraz niedokrwistość.

Przeglądy systematyczne

Inhibitory PARP zwiększały ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo, przy czym zdarzenia w stopniu nasilenia ≥ 3 najczęściej obejmowały zdarzenia hematologiczne: niedokrwistość, trombocytopenię, neutropenię oraz zmęczenie i nudności.

FDA

Raportowano możliwość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym zaburzeń czynności szpiku kostnego (zespoły mielodysplastyczne), ostrej białaczki szpikowej (w tym również zakończone zgonem) oraz zagrażającego życiu wysokiego ciśnienia krwi.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników analizy klinicznej ma wpływ głównie krótki okres obserwacji w badaniu PRIMA, tym samym brak jest dowodów naukowych pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niraparybu we wnioskowanym wskazaniu. Badanie PRIMA nie jest jeszcze zakończone, a dostępne wyniki dla OS uznano za niedojrzałe.

Jednocześnie ocena skuteczności niraparybu względem olaparybu w populacji chorych z mutacją BRCA opiera się na pośrednim porównaniu wyników częściowo heterogenicznych badań.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na

pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 PLN (3 x 51 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (39 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Uznano, że wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Ponadto dla porównania niraparybu z olaparybem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

W analizie CUA uwzględniono następujące koszty medyczne:

- koszty leków i ich podania,
- diagnostyki i monitorowania/dodatkowego monitorowania,
- zdarzeń niepożądanych,
- dalszego leczenia po progresji,
- opieki terminalnej.

Na potrzeby CMA określono średnie dawki leków [redacted] w oparciu o dane z badania PRIMA i SOLO1 (dwakowanie „rzeczywiste“) oraz w oparciu o ChPL Zejula i ChPL Lynparza (dawkowanie „planowane“).

CUA

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

- [redacted]
- [redacted]

Stosowanie niraparybu w miejsce obserwacji jest droższe i skuteczniejsze. Wartości ICUR, znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Uwzględniając powyższe wartości ICUR progowa cena zbytu netto przy aktualnym progu opłacalności wynosi: [redacted]

[redacted]

[redacted]

CMA

[redacted]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ głównie przyjęcie założeń w modelu w oparciu o skuteczność leczenia NIR z badania PRIMA tj. np. konieczność ekstrapolowania wyników z krótkiego okresu obserwacji na dożywotni horyzont czasowy.

Ponadto przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów opiera się na kalkulacjach dawkowania leków (dane z badań/wg ChPL), co utrudnia jednoznaczne wnioskowanie o kosztach ocenianej terapii względem komparatora.

Obliczenia własne Agencji

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty stosowanych leków i ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych, koszty dalszego leczenia po progresji oraz koszty opieki terminalnej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

[REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, uwzględniającej RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Zejula (niraparyb) wiązać się będzie ze [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowania populacji docelowej (różne źródła danych, w tym badania z innych krajów, niż Polska) oraz kształtowania się udziałów w rynku niraparybu (finansowany w ramach programu lekowego olaparyb obejmuje część wnioskowanej populacji).

Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Bez uwag.

Uwagi do programu lekowego

[REDAKTOWANE]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Przedstawiono 14 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013);

- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO 2017);
- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTG 2016);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2020);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2021);
- British Gynaecological Cancer Society (BGSC 2017);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE 2016);
- Sociedad Espanola de Oncología Medica (SEOM 2020);
- The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO 2018);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2020);
- Agency for Clinical Innovations (ACI 2019);
- Alberta Health Services (AHS 2013).

Niraparyb został wymieniony w wytycznych:

- brytyjskich (NICE 2021) i amerykańskich (ASCO 2020) u chorych z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stopniu zaawansowania III-IV, o ile nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na CTH pierwszej linii opartą na platynie;
- amerykańskich (NCCN 2021) u chorych z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej stopniu zaawansowania II-IV, o ile wcześniej nie stosowano bewacyzumabu lub stosowano, ale pacjentka ma germinálną lub sporadyczną mutację BRCA1/2.

Większość wytycznych wskazuje, że wśród dorosłych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, u których zakończono CTH I linii opartą na pochodnych platyny prowadzi się obserwację/kontrolę (PTGO 2017, PTG 2016, PTOK 2013, ESMO 2020, BGSC 2017, KCE 2016, NCCN 2021, FIGO 2018, AHS 2013).

Ponadto, u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, które uzyskały częściową lub całkowitą odpowiedź na CTH I linii opartą na platynie w terapii podtrzymującej zaleca się: olaparyb, ale wyłącznie u chorych z mutacją w genie BRCA (NICE 2021, NCCN 2021, ASCO 2020), bewacyzumab o ile wcześniej stosowano bewacyzumab z CTH (PTGO 2017, PTOK 2013, ESMO 2020, NCCN 2021, ASCO 2020, ACI 2019, SEOM 2020) lub olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem, o ile wcześniej stosowano bewacyzumab z CTH, a chore mają mutacje w genie BRCA (NICE 2021, NCCN 2021, ASCO 2020). Wytyczne ESMO 2020 wskazują na zasadność stosowania inhibitorów PARP w podtrzymaniu, bez wskazania poszczególnych substancji.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 5 rekomendacji (francuską HAS 2021, niemiecką G-BA 2021, angielską NICE 2021, kanadyjską pERC 2021, szkocką SMC 2021), które odnosiły się pozytywnie do refundowania ocenianej technologii lekowej. W trzech z nich decyzję uzależniono od: poprawy współczynnika opłacalności do akceptowalnego poziomu (pERC 2021, SMC 2021) lub spełnienia warunków porozumienia o zarządzaniu dostępem (NICE 2021), aby zebrać dodatkowe dane z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Zejula (niraparyb) jest finansowany w [REDAKTOWANE] UE i EFTA (na 31 wskazanych). [REDAKTOWANE]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.04.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.209.2021.10.MKO, PLR.4500.210.2021.10.MKO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Zejula (niraparyb) w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 87/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku w sprawie oceny Zejula (niraparyb) w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku w sprawie oceny leku Zejula (niraparyb) w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”
2. Raport nr OT.4231.23.2021 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Zejula (niraparyb) w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”