

Załącznik nr 1

Odpowiedź na pismo znak OT.4231.23.2021.JM.2 w sprawie niezgodności analiz przedłożonych we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych: **Zejula (niraparyb) kapsułki twarde, 100 mg, 56, kaps., kod EAN: 05909991425487 oraz Zejula (niraparyb) kapsułki twarde, 100 mg, 84, kaps., kod EAN: 05909991425494.**

- 1) *„Proszę o uwzględnienie w analizie klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet olaparybu jako właściwego komparatora dla części populacji, w której ma być refundowany wnioskowany lek, w związku ze zmianą sytuacji refundacyjnej wynikającej z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.”*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Z uwagi na fakt, iż w chwili złożenia wniosku refundacyjnego dla produktu Zejula olaparyb nie był opcją refundowaną we wskazaniu, które częściowo pokrywa się ze wskazaniem dla niraparybu, lek ten nie został uwzględniony jako komparator w opracowanych analizach oceny technologii medycznych (zgodnie z § 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. *sprawie minimalnych wymagań*). Uwzględnienie tego leku jako komparatora w analizach wymagałoby znacznego nakładu prac, ze względu m.in. na konieczność rozszerzenia zakresu przeglądu systematycznego badań klinicznych (pierwotnych i wtórnych) oraz wykonanie porównania pośredniego, a także rozszerzenia modelu ekonomicznego oraz modelu analizy wpływu na budżet. Przeprowadzenie wymienionych działań nie jest możliwe w okresie 21 dni, w czasie których uzupełnienia analiz należy złożyć do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Z tego względu odstąpiono od przeprowadzenia wskazanego przez Agencję porównania niraparyb vs olaparyb, możliwego w subpopulacji chorych z obecnością mutacji *BRCA*, która jednak wg Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczących diagnostyki i leczenia raka jajnika, stanowi jedynie 16-20% łącznej populacji chorych z tym nowotworem.

- 2) *Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku (tj. nowotworu jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej), w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4 ust 1. pkt 1 Rozporządzenia).*

Odpowiedź wnioskodawcy:

W analizie problemu decyzyjnego będącej integralną częścią analizy klinicznej dla leku Zejula przedstawiono opis epidemiologii raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej,

zawierający wszystkie odnalezione informacje dotyczące wskaźników epidemiologicznych w tym odnoszących się do polskiej populacji (*APD Zejula 2021*, Rozdział 2.6). W dokumencie przedstawiono m.in. dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, dotyczące zachorowań na nowotwory złośliwe jajnika (ICD-10 C.56), nowotwory złośliwe innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (w tym jajowodu, ICD-10: C.57) i nowotwory złośliwe przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (ICD-10: C.48). Nie odnaleziono danych, które opisywałyby bezpośrednio populację chorych z rakiem jajowodu oraz populację chorych na pierwotnego raka otrzewnej. Populacje te zawierają się w wymienionych wyżej rozpoznaniach – rak jajowodu w obrębie kodu ICD-10: C.57, a pierwotny rak otrzewnej w ICD-10: C.48. W związku z tym, przedstawione wskaźniki epidemiologiczne mogą nieco zawyżać rzeczywistą liczbę chorych w tych dwóch populacjach. Z drugiej strony, raportowana przez KRN zapadalność opisywana kodami C.57 i C.48 utrzymuje się od wielu lat na poziomie 200-300 chorych, zatem w odniesieniu do łącznej populacji wnioskowanej ewentualne przeszacowanie wspomnianych populacji nie ma istotnego wpływu na wnioskowanie z analiz dla leku Zejula.

3) *Przegląd badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w § 4 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Do analizy klinicznej nie włączono wszystkich abstraktów, spełniających kryteria selekcji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczących badania PRIMA:*

- *Braicu E.I. 2020. Efficacy of niraparib therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer by brcawt status: Prima/engot-OV26/GOG-3012 study. International Journal of Gynecological Cancer, Conference (SUPPL 4): A70-A71,*
- *Freyer G. 2020. Safety and patient-reported outcomes in patients receiving niraparib in the prima/ENGOTOV26/ GOG-3012 trial. International Journal of Gynecological Cancer, Conference (SUPPL 3): A12-A13,*
- *Monk B.J. and Martin A.G. 2020. Efficacy of niraparib therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer by BRCA and homologous recombination status: PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. Gynecologic oncology, 159: 18.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Wymienione doniesienia konferencyjne zostały zidentyfikowane w toku przeszukiwania abstraktów z konferencji, ale nie zostały uwzględnione w raporcie z następujących przyczyn:

- *Braicu 2020* – w doniesieniu konferencyjnym brak dodatkowych wyników w podgrupach analizowanych w raporcie; dostępne są wyniki PFS dla populacji HRD z mutacją w genach BRCA [HRd/BRCAwt] i dla populacji HRP [HRp/BRCAwt] – dane dotyczące PFS dla tych podgrup zostały przedstawione w raporcie na podstawie wyników z głównej publikacji; nie przedstawiono wyniku PFS dla populacji ITT z mutacją w genach BRCA [ITT/BRCAwt], ponieważ nie była to poszukiwana podgrupa – w tej podgrupie mediana PFS u chorych leczonych niraparybem wyniosła 10,9 miesięcy, a u

chorych otrzymujących placebo 7,4 miesiąca, różnica median 3,5 miesiąca; HR = 0,69 (95% CI: 0,54; 0,88); program lekowy nie ogranicza populacji na BRACA lub HDR, więc ocena w tych podgrupach miała tylko charakter eksploracyjny;

- *Freyer 2020* – w abstrakcie przedstawiono dane dotyczące TEAEs ≥ 3 stopnia (trombocytopenia, niedokrwistość i neutropenia) dla pacjentek ze zindywidualizowaną dawką (ISD) i stałą początkową dawką (FSD), które już zostały uwzględnione w raporcie na podstawie danych z głównej publikacji; dane z doniesienia konferencyjnego różniły się w zakresie trombocytopenii i neutropenii, ale z uwagi na brak możliwości ustalenia przyczyny tych różnic, uznano dane opublikowane w pełnym tekście jako nadrzędne i danych z abstraktu nie przedstawiono w raporcie;
- *Monk 2020* – w abstrakcie przedstawiono dane dotyczące częstości AEs przed zmianą protokołu, u pacjentów otrzymujących 300 mg QD niraparybu, oraz po zmianie protokołu, po wprowadzeniu dawkowania niraparybu na podstawie masy ciała i liczby płytek krwi; taka ocena nie była przedmiotem treści raportu, więc wyniki z tego doniesienia konferencyjnego nie zostały uwzględnione w raporcie.

4) *Podstawowa analiza ekonomiczna zawiera nieprawidłowe założenie dotyczące kosztu podania doustnych leków, na podstawie którego dokonano oszacowań, o których mowa w § 5 pkt 1–4 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). Analiza okresowych sprawozdań z działalności NFZ za 2019 i 2020 r. wskazuje, że w ramach programu lekowego leczenia olaparybem najczęściej rozliczanym świadczeniem spośród tych (w ramach których można rozliczyć koszt podania lub wydania leku) było: „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. W związku z czym koszt ten powinien być uwzględniony w analizie podstawowej dla wszystkich leków podawanych doustnie, a ewentualne wątpliwości przetestowane w analizie wrażliwości.*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Produkt Zejula jest lekiem w formie kapsułek twardych, przyjmowanych doustnie raz na dobę w dawce 2 lub 3 kapsułki po 100 mg niraparybu (w zależności od masy ciała pacjentki). Wnioskowane opakowania leku zawierają 56 lub 84 kapsułki, więc odpowiednio oba z nich wystarczają na ok. 1 miesiąca terapii. W analizie przyjęto, że koszt wydania leku pacjentce z rakiem jajnika będzie się zawierał w koszcie innych świadczeń wykonywanych u niej w trakcie leczenia objętego wnioskowanym programem lekowym. W odpowiedzi na uwagę Agencji, poniżej przedstawiono wyniki skrajnego wariantu analizy zakładającego doliczenie co miesiąc świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, wycenianego na 108,16 zł.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16

Pierwotny wynik analizy podstawowej wyniósł ██████ zł/QALY.

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (NIR vs. RS)		ICUR [zł/QALY]
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
NIR	█████	5,134	█████	1,754	█████
RS	25 669	3,380	-	-	-

Po doliczeniu kosztu comiesięcznej wizyty ambulatoryjnej wynik analizy zmienił się nieznacznie.

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (NIR vs. RS)		ICUR [zł/QALY]
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
NIR	█████	5,134	█████	1,754	█████
RS	25 669	3,380	-	-	-

W wyniku konserwatywnego doliczenia kosztu podania leku Zejula, wartość wskaźnika ICUR wzrosła zaledwie o 0,5%, co w żaden sposób nie zmienia wnioskowania z analizy. Powyższe obliczenia można uzyskać wpisując wartość „1” w komórce J129 w zakładce „Results” zaktualizowanego modelu ekonomicznego, stanowiącego załącznik nr 3.

5) Analiza ekonomiczna na zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1–4 Rozporządzenia, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

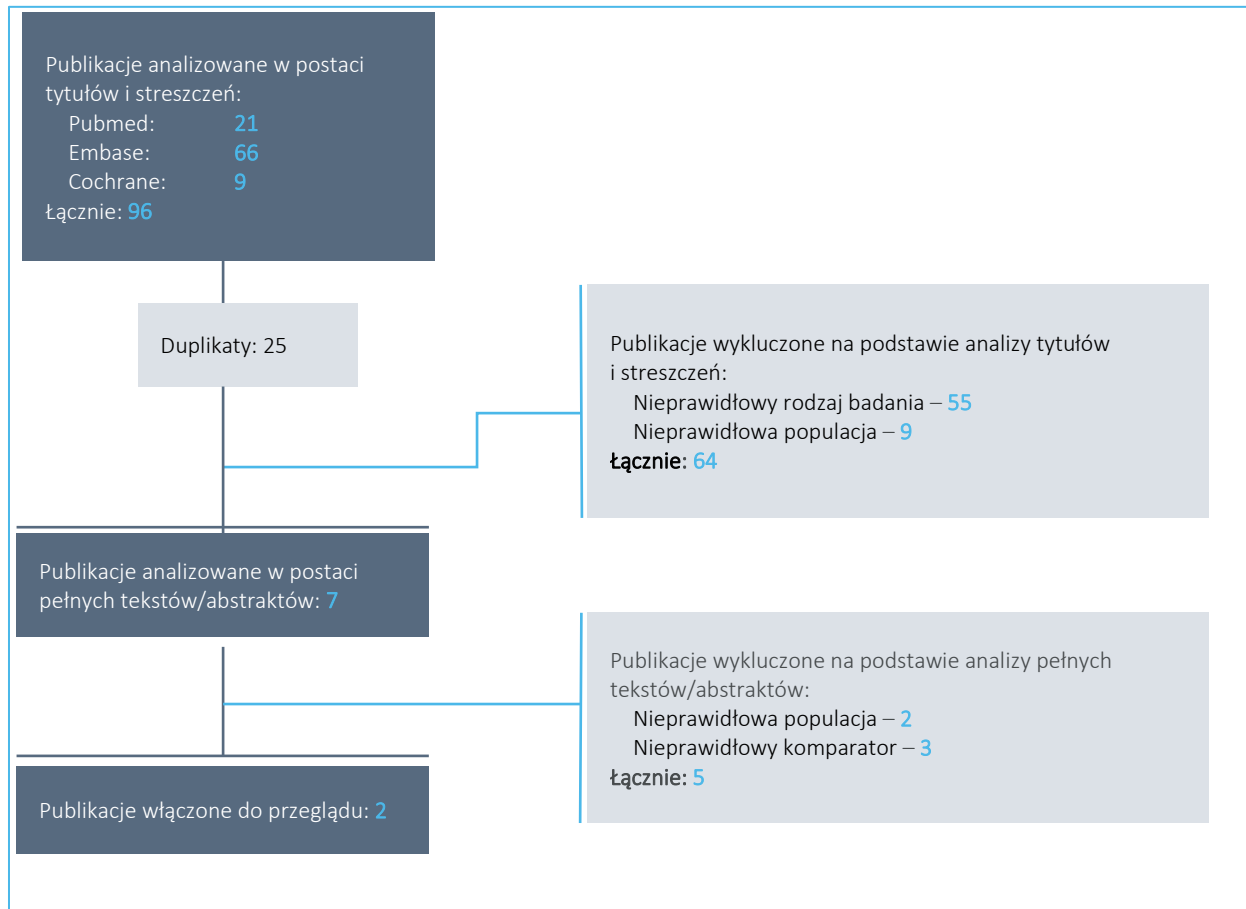
Właściwy dokument elektroniczny stanowi Załącznik nr 3.

6) Do przeglądów, o których mowa w § 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia, nie zastosowano przepisów § 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia (§ 5 ust. 12 Rozporządzenia). W analizie ekonomicznej przedstawiono diagram dla innych analiz ekonomicznych, który nie zawierał przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W wyniku omyłki, na diagramie przedstawiającym proces wyszukiwania publikowanych analiz ekonomicznych nie przedstawiono przyczyn wykluczenia na etapie oceny pełnych tekstów. Poniżej przedstawiono uzupełniony diagram.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Zejula.



Przyczynami wykluczeń 5 z 7 zidentyfikowanych publikacji był brak prezentacji wyników w populacji ogólnej, zgodnie z badaniem PRIMA (2 publikacje) oraz brak porównania z niestosowaniem leczenia podtrzymującego (RS, ang. *routine surveillance*) – 3 publikacje, co uniemożliwiło porównanie wyników tych opracowań z wynikiem niniejszej analizy ekonomicznej wykonanej dla populacji ogólnej leku Zejula.

7) *Analiza wpływu na budżet nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 Rozporządzenia (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Właściwy dokument elektroniczny stanowi *Załącznik nr 3*.

8) *Analiza racjonalizacyjna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w § 7 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia, jak również przeprowadzenie kalkulacji tych*

oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§ 7 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Właściwy dokument elektroniczny stanowi *Załącznik nr 3*.

9) *Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 ust. 1. Rozporządzenia). W analizie problemu decyzyjnego nie wskazano z jakiej publikacji zaczerpnięto dane EUROCARE. Natomiast w analizie ekonomicznej nie wskazano z jakiej publikacji wzięto dane dotyczące rzeczywistej praktyki z rejestru szkockiego (EOCD).*

Odpowiedź wnioskodawcy:

Przytoczone w analizie problemu decyzyjnego dane EUROCARE pochodzą bazy EUROCARE dostępnej on-line pod adresem: <http://www.eurocare.it/Database/tabid/77/Default.aspx> (sekcja: „[EUROCARE-5 Database](#)”).

Odnosnie danych z rejestru EOCD (*Edinburgh Ovarian Cancer Database*), autorzy modelu centralnego na potrzeby jego walidacji posługiwali się danymi niepublikowanymi. Dokument zawierający opis modelu centralnego został udostępniony w ramach *Załącznika nr 2*.

Ponadto, zwracam się z uprzejmą prośbą o udostępnienie niepublikowanych danych wykorzystanych w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet, w celu dokonania ich weryfikacji.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Załącznik nr 2, zawierający opis modelu centralnego stanowi odpowiedź na powyższą uwagę AOTMiT.