



Rekomendacja nr 71/2022 z 5 sierpnia 2022 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Onureg,
Azacitidine, Tabletki powlekane, 300 mg, 7, tabl.,
GTIN 07640133688442 oraz Onureg, Azacitidine, Tabletki
powlekane, 200 mg, 7, tabl., GTIN 07640133688435, we wskazaniu:
leczenie podtrzymujące po terapii indukującej lub indukującej
i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową
(ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy są w całkowitej remisji
(ang. *complete remission*, CR) lub całkowitej remisji z niepełną
regeneracją morfologii krwi (ang. *complete remission with
incomplete blood count recovery*, CRi) i nie kwalifikują się
do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych
(ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT)
lub nie wyrazili zgody na taką procedurę**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Onureg we wnioskowanym wskazaniu, pod warunkiem zbliżenia ceny za opakowanie leku do poziomu oszacowanej ceny progowej oraz wprowadzenia mechanizmu, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie podstawowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę przede wszystkim wzięto wyniki analizy klinicznej, w której przedstawiono wyniki badania klinicznego z randomizacją (RCT) „QUAZAR AML-001”, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo podawania doustnej azacytydyny w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (AZA) względem podawania placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (PLC). W ramieniu AZA mediana przeżycia całkowitego (OS) była o 9,9 miesiąca wyższa niż w ramieniu PLC (24,7 vs 14,8). Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) była wyższa o 5,3 miesiąca (10,2 vs 4,8). Jednocześnie terapia nie wykazano negatywnego wpływu terapii na jakość życia – różnice AZA vs PLC nie były istotne statystycznie.



Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem (97,9% pacjentów w ramieniu AZA oraz 96,6% pacjentów w ramieniu PLC) oraz ciężkie AE (33,5% (79 z 236) pacjentów w ramieniu AZA oraz 25,3% (59 z 233) pacjentów w ramieniu PLC) pojawiały się częściej w grupie AZA, przy czym różnice nie były istotne statystycznie. Dodatkowo należy wskazać, że w grupie AZA istotnie częściej występowały nudności, wymioty, biegunka, neutropenia, zaparcia, zmęczenie i astenia.

Uwagę zwraca zaproponowana we wniosku bardzo wysoka cena zbytu netto za opakowanie leku. Analiza ekonomiczna wskazuje, że przy spodziewanych efektach zdrowotnych koszt terapii znacznie przekroczy próg opłacalności i to mimo uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Analiza wrażliwości wskazuje, że w żadnym z rozpatrywanych scenariuszy nie dochodzi do zmiany wnioskowania. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS wyniósł [REDACTED].

Liczebność populacji docelowej, która miałaby stosować Onureg w pierwszym i drugim roku określono na [REDACTED] i [REDACTED] osób. Przy uwzględnieniu RSS [REDACTED] wydatków płatnika publicznego wyniósłby [REDACTED] PLN w pierwszym i [REDACTED] PLN w drugim roku. Jednocześnie analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na wydatki miało uwzględnienie [REDACTED], co sugeruje możliwość niedoszacowania obciążenia budżetu płatnika publicznego i wskazuje na zasadność wdrożenia mechanizmu, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w wariancie podstawowym analizy Wnioskodawcy.

Uwzględniono także zalecenia z rekomendacji klinicznych (PTOK 2020, NCI 2022, ESMO 2020, ASH 2020, NCCN 2022). Większość odnalezionych dokumentów wskazuje, że leczenie podtrzymujące stanowi obiecującą część postępowania terapeutycznego u chorych na AML, u których przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest z różnych przyczyn niemożliwe. Rekomendacje refundacyjne zwracają uwagę na umiarkowaną korzyść z wprowadzenia produktu leczniczego Onureg do refundacji (CADTH 2022, HAS 2021) oraz wskazują na konieczność obniżenia kosztu leku (CADTH 2022).

Biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, przedstawioną w analizie klinicznej skuteczność interwencji, wyniki analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet, a także rekomendacje kliniczne i refundacyjne, Prezes Agencji, uważa za zasadne ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Onureg, ale ze względu na profil bezpieczeństwa i brak opłacalności warunkiem ewentualnej refundacji jest znaczne pogłębienie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wdrożenie mechanizmu, który zabezpieczy wydatki na leczenie populacji większej niż prognozowana w analizie podstawowej Wnioskodawcy. Niezbędne jest także monitorowanie czasu do progresji choroby i przeżycia całkowitego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 300 mg, 7, tabl., GTIN 07640133688442, proponowana cena zbytu netto [REDACTED];
- Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 200 mg, 7, tabl., GTIN 07640133688435, proponowana cena zbytu netto [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, produkt stosowany w programie lekowym B.114 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę

szpikową (ICD-10 C92.0)”, finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

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

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

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML na świecie u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób >60. r.ż. oraz 25/100 000/rok u osób >80. r.ż.). Mediana wieku chorych na AML wynosi 67 lat. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs 3,0/100 000/rok).

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące odpowiedź całkowitą (CR, ang. *complete response*) uzyskuje się w 50-80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60-85% chorych w ciągu 2-3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna.

Alternatywna technologia medyczna

Aktywne formy leczenia dla populacji docelowej przedmiotowego wniosku nie są obecne w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21.06.2022 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 65 z 2022 r.).

Wnioskodawca jako komparator wskazał stosowanie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. *best supportive care*), które obejmować może m.in. „procedury stosowane w ramach leczenia wspomagającego: przetoczenie produktów krwiopochodnych, podawanie leków stymulujące erytropoezę, podawanie czynników stymulujących formowanie się kolonii granulocytów (G-CSF), suplementację składnikami odżywczymi, podanie antybiotyków, leków przeciwwirusowych, przeciwwgrzybiczych, przeciwwymiotnych oraz leków przeciwbiegunkowych”. Wybór komparatora uznano za prawidłowy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Onureg należy do grupy farmakoterapeutycznej „Leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn”. Produkt jest podawany doustnie. Zawiera substancję czynną azacytydyna – inhibitor metylotransferaz DNA i modyfikator epigenetyczny, którego efekt terapeutyczny ma być uzyskiwany przez wpływ na ekspresję genów.

Produkt Onureg jest zarejestrowany we wskazaniu: do leczenia podtrzymującego po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukaemia*), którzy są w całkowitej remisji (CR, ang. *complete remission*) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRi, ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. *haematopoietic stem cell transplantation*) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

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.

W analizie klinicznej przedstawiono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) „QUAZAR AML-001”, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo azacytydyny podawanej doustnie w skojarzeniu z BSC (AZA; $n_{AZA} = 238$) względem placebo w skojarzeniu z BSC (PLC; $n_{PLC} = 234$) we wskazaniu węższym niż wnioskowane (tj. populacja w badaniu w wieku ≥ 55 lat, zaś wniosek dotyczy populacji ≥ 18 lat). Mediana okresu obserwacji wyniosła 41,2 miesiąca, zaś dla przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) 51,7 miesięcy. Ocenianymi punktami końcowymi były m.in.: OS, przeżycie wolne od nawrotu (RFS, ang. *relapse-free survival*), jakość życia związana ze zdrowiem oceniona przy użyciu kwestionariuszy Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale (FACIT-Fatigue) oraz EQ-5D-3L i z zakresu bezpieczeństwa.

Skuteczność

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu AZA wyniosła 24,7 miesiąca (95%CI: 18,7; 30,5), zaś w ramieniu PLC 14,8 miesiąca (95%CI: 11,7; 17,6) – w ramieniu interwencji mediana OS była o 9,9 miesiąca wyższa względem komparatora. Iloraz hazardów wyniósł HR 0,69 (95%CI: 0,55; 0,86; $p = 0,0009$).

W ramieniu AZA względem ramienia PLC zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów przeżywających 1 rok, 2 lata i 3 lata, odpowiednio: 72,8% vs 55,8% (różnica 17,0%), 50,6% vs 37,1% (różnica 13,5%) oraz 37,4% vs 27,9% (różnica 9,5%).

Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) w ramieniu AZA wyniosła 10,2 miesiąca (95%CI: 7,9; 12,9), zaś w ramieniu PLC 4,8 miesiąca (95%CI: 4,6; 6,4) – w ramieniu interwencji mediana RFS była o 5,3 miesiąca wyższa względem komparatora. Iloraz hazardów wyniósł HR 0,65 (95%CI: 0,52; 0,81; $p = 0,0001$).

W ramieniu AZA względem ramienia PLC zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów bez nawrotu choroby po 0,5 roku i 1 roku, odpowiednio: 67,4% vs 45,2% (różnica 22,2%) oraz 44,9% vs 27,4% (różnica 17,5%).

Ocenę jakości życia prowadzono przy użyciu dwóch kwestionariuszy: FACIT (ocena objawów zmęczenia – FACIT-Fatigue) oraz EQ-5D-3L. Wyniki odnotowane w obu narzędziach wskazały na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy AZA a PLC. Nie wykazano, aby terapia AZA poprawiała albo pogarszała jakość życia pacjentów w porównaniu z PLC.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*) zaobserwowano u 97,9% (231 z 236) pacjentów w ramieniu AZA oraz 96,6% (225 z 233) pacjentów w ramieniu PLC. Iloraz ryzyka oraz różnica ryzyka nie były istotne statystycznie.

Ciężkie AE zaobserwowano u 33,5% (79 z 236) pacjentów w ramieniu AZA oraz 25,3% (59 z 233) pacjentów w ramieniu PLC. Iloraz ryzyka oraz różnica ryzyka nie były istotne statystycznie.

W ramieniu AZA względem ramienia PLC istotnie statystycznie częściej obserwowano wystąpienie zdarzeń: żołądkowo-jelitowych [RR = 1,47 (95%CI: 1,32; 1,64), $p < 0,0001$; NNH = 4 (95%CI: 3; 5)]; hematologicznych [RR = 1,39 (95%CI: 1,18; 1,64), $p < 0,0001$; NNH = 6 (95%CI: 4; 11)]; zakażeń [RR = 1,17 (95%CI: 1,00; 1,37) $p = 0,0483$; NNH = 12 (95%CI: 6; 630)]; prowadzących do zakłócenia schematu dawkowania leku [RR = 2,52 (95%CI 1,83; 3,46), $p < 0,0001$; NNH = 4 (95%CI 3; 6)]; prowadzących do zmniejszenia dawki leku [RR = 6,09 (95%CI: 2,62; 14,15), $p < 0,0001$; NNH = 8 (95%CI: 6; 13)]; prowadzących do zakończenia leczenia ocenianym lekiem [RR = 3,06 (95%CI: 1,54; 6,10), $p = 0,0015$; NNH = 12 (95%CI: 8; 27)]. Istotnie statystycznie częściej występowały następujące AE: nudności, wymioty, biegunka, neutropenia, zaparcia, zmęczenie, astenia.

W ramieniu AZA względem ramienia PLC odnotowano istotnie statystycznie częściej wystąpienie AE stopnia nasilenia 3 lub 4: biegunka (RR 3,95; 95%CI: 1,13; 13,81; $p = 0,0316$), neutropenia (RR 1,74; 95%CI: 1,32; 2,30; $p < 0,0001$).

Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa

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

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

Ograniczenia

Odnalezione badanie „QUAZAR AML-001” uwzględniało populację osób w wieku 55 lub więcej lat, a więc węższą niż wnioskowana populacja. W programie lekowym wiek kwalifikowanych pacjentów wynosi 18 lub więcej lat.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca dla [] prezentacji leku zaproponował []

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 166 758 zł ($3 \times 55\,586$ 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost utility analysis*). Stosowanie produktu leczniczego Onureg (azacytydyna doustna) w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) odniesiono do samego BSC. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która uznana została za tożsamą z perspektywą wspólną (NFZ + świadczeniobiorca). Przyjęto horyzont czasowy 30 lat, który uznano za dożywni.

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty wnioskowanej technologii, administracji i leczenia towarzyszącego; koszty diagnostyki i monitorowania leczenia; koszty dalszego leczenia systemowego; koszty przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych; koszty leczenia działań niepożądanych; koszty opieki końca życia.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej koszt stosowania produktu leczniczego Onureg w połączeniu z BSC względem samego BSC jest [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od proponowanej we wniosku ceny zbytu netto.

Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej mają alternatywne oprocentowanie dyskontu oraz przyjęcie krzywej RFS jako odpowiadającej czasowi leczenia. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii wynosi [redacted], zaś uwzględnienie instrumentu dzielenia ryzyka zaproponowanego przez Wnioskodawcę nie wpłynęło na wynik analizy.

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 2022 r. poz. 463, z późn. zm.);

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.

Okoliczności art. 13 ustawy o refundacji nie zachodzą.

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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym Onureg nie jest objęty refundacją, a stosowane jest BSC. Scenariusz nowy zakłada wprowadzenie do refundacji produktu Onureg oraz stopniową następczą zmianę w stosowaniu BSC.

Liczebność populacji docelowej, która stosuje wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, oszacowano w roku I i II odpowiednio na [] i [] osób, przy czym ogólną liczbę pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku oszacowano na 237 osób w pierwszym roku oraz 240 osób w roku drugim.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Onureg spowoduje [] wydatków z perspektywy wspólnej w wariantcie z RSS o około [] w pierwszym roku analizy i około [] w roku drugim. Bez RSS wartości wyniosą odpowiednio []

Analiza wrażliwości wskazała, że największy wpływ na wydatki miało []

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, instrument dzielenia ryzyka należy uznać za dalece niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

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.

Proponowanymi źródłami oszczędności, pozwalającymi na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem terapii doustną azacytydyną, jest

. Szacuje się, że uwolnione z tego tytułu środki byłyby co najmniej równej wysokości co dodatkowe nakłady finansowe na refundację produktu Onureg.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych (PTOK 2020 – Polska, NCI 2022 – USA, ESMO 2020 – Europa, ASH 2020 – USA, NCCN 2022 – USA). Treść większości odnalezionych dokumentów wskazuje, że leczenie podtrzymujące stanowi obiecującą część postępowania terapeutycznego u chorych na AML, u których przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest z różnych przyczyn niemożliwe.

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

W rekomendacji NCCN 2022 r. zaleca się terapię podtrzymującą azacytydyną doustną u pacjentów z grup pośredniego lub wysokiego ryzyka, którzy otrzymywali wcześniejszą intensywną chemioterapię i obecnie są w remisji oraz nie byli poddani leczeniu konsolidującemu lub je rozpoczęli lub ukończyli oraz nie jest u nich planowane przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wśród możliwych do zastosowania terapii w rekomendacjach wymienia się midostaurynę (stosowaną w ramach wskazania rejestracyjnego, tj. w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną daunarubicyną i cytarabiną oraz konsolidującą dużymi dawkami cytarabiny, oraz u pacjentów z całkowitą odpowiedzią, a następnie jako monoterapię podtrzymującą u dorosłych pacjentów z noworozpoznaną AML z mutacją genu FLT3) oraz sorafenib (stosowany u pacjentów po allo-HSCT, w remisji i z mutacją FLT3-ITD w wywiadzie).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje – jedną rekomendację pozytywną (HAS 2021 – Francja) i jedną rekomendację pozytywną, w których zwraca się uwagę na umiarkowaną korzyść dodaną wynikającą z wprowadzenia leku Onureg do refundacji (CADTH 2022 – Kanada). Warunkiem rekomendacji CADTH jest m.in. obniżenie kosztu leku.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt Onureg jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA na 30 wskazanych. W żadnym ze wskazanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z 24 maja 2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.634.2022.14.PRU PLR.4500.635.2022.14.PRU), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktów leczniczych: Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 300 mg, 7, tabl., kod GTIN: 07640133688442; Onureg, Azacitidine, Tabletki powlekane, 200 mg, 7, tabl., kod GTIN: 07640133688435, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy są w całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*, CRi) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę, 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 2022 r. poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 68/2022 z dnia 1 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Onureg (azacitidine) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.0)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2022 z dnia 1 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Onureg (azacitidine) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.0)”.
2. Raport nr OT.4231.27.2022 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Onureg (azacytydyna doustna) we wskazaniu: Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.0). Analiza weryfikacyjna” z 21 lipca 2022 r.