



## **Rekomendacja nr 134/2022 z**

**dnia 31 grudnia 2022 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i**

**Taryfikacji w sprawie oceny leku Evrenzo**

**(roksadustat) w ramach programu lekowego:**

**„Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N 18)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 150 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458737;
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 100 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458720;
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 70 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458713;
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 50 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458706;
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 20 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458690,

w ramach programu lekowego: „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N 18)”.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Analiza kliniczna oparta została na randomizowanym badaniu klinicznym DOLOMITES oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania roksadustatu względem darbepoetyny alfa w populacji dorosłych w leczeniu niedokrwistości u chorych niedializowanych z przewlekłą chorobą nerek.

W badaniu DOLOMITES (non-inferiority) wykazano, że w populacji nie otrzymującej terapii ratunkowej wykazano nie mniejszą skuteczność roksadustatu (ROX) względem darbepoetyny alfa (DAR) pod względem wzrostu poziomu hemoglobiny w pierwszych 24 tygodniach leczenia, zmiany stężenia Hb w 28-36 tygodniach leczenia względem poziomu wyjściowego, zmiany wyników analizowanych subdomen kwestionariusza SF-36 w 12-28 tygodniach leczenia względem wyniku początkowego w zakresie oceny jakości życia, zmiany wartości średniego ciśnienia tętniczego w 20-28 tygodniach leczenia względem wyniku początkowego oraz czasu do pierwszego wystąpienia nadciśnienia w 1-36tygodniach leczenia.

W ocenie profilu bezpieczeństwa w badaniu DOLOMITES wykazano, że występowanie zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse event*) było porównywalne w grupie ROX (91,6%) i DAR (92,5%), podczas gdy TEAE prowadzące

do przerywania leczenia występowało częściej po zastosowaniu roksadustatu (ROX: 7,7% vs DAR: 3,8%).

Należy mieć na uwadze, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi z m.in. brakiem wyników badań bezpośrednio porównujących roksadustat z epoetyną alfa, stanowiącej również komparator dla ocenianej technologii. Ponadto nie przedstawiono żadnych dowodów wskazujących na równoważność darbopoetyny i epoetyny w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w ocenianym wskazaniu.

Pokreślenia wymaga fakt, że ze względu na niepewny stosunek korzyści do ryzyka stosowania roksadustatu w 2021 r. FDA nie zatwierdziło roksadustatu w leczeniu niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek u pacjentów dializowanych i niedializowanych. Zgodnie ze stanowiskiem FDA w celu zatwierdzenia nowego wniosku potrzebne są dodatkowe badania kliniczne.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie roksadustatu jest [redacted] od terapii czynnikami stymulującymi erytropoezę w [redacted], zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. [redacted] stosowanie roksadustatu jest [redacted] – ICUR z perspektywy NFZ wynosi [redacted] próg opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Uwzględnienie kosztów poetyn wg danych NFZ skutkuje brakiem opłacalności w porównaniu z epoetyną.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej z [redacted] w I. roku refundacji, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej o [redacted] odpowiednio [redacted] oraz na [redacted] wydatków w II. roku refundacji, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej o [redacted] Minimalny wpływ na budżet płatnika wynika ze wskazania w analizie niewielkiej populacji pacjentów.

### Przedmiot wniosku

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

- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 150 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458737, proponowana cena zbytu: [redacted]
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 100 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458720, proponowana cena zbytu: [redacted]
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 70 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458713, proponowana cena zbytu: [redacted]
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 50 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458706, proponowana cena zbytu: [redacted]
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 20 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458690, proponowana cena zbytu: [redacted]

w ramach programu lekowego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N 18)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

### **Problem zdrowotny**

Niedokrwistość w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek w ujęciu laboratoryjnym definiowana jest jako obniżenie stężenia hemoglobiny (Hb), hematokrytu (Ht) i spadek liczby erytrocytów we krwi o ponad 2 odchylenia standardowe od wartości prawidłowych, zaś w ujęciu fizjologicznym jako stan, w którym dochodzi do zmniejszenia liczby krwinek czerwonych we krwi i w następstwie tego do zmniejszenia zdolności przenoszenia przez nie tlenu w takim stopniu, że potrzeby metaboliczne nie są zaspokajane.

Niedokrwistość u osób powyżej 15. roku życia rozpoznaje się, jeśli stężenie hemoglobiny we krwi wynosi <13 g/dl (130 g/l) u mężczyzn i <12 g/dl (120 g/l) u kobiet.

Anemia u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przyczynia się do zwiększonej chorobowości i śmiertelności. Pacjenci narażeni są na zmęczenie, zmniejszenie podaży tlenu, skrócenie oddechu, zwiększenie frakcji wyrzutowej serca, przerost lewej komory serca, bezsenność, letarg, bóle głowy, obniżenie koncentracji, zmniejszenie libido oraz obniżenie odporności. W pacjentów z PChN obserwuje się korelację nasilenia anemii z ryzykiem hospitalizacji, chorób serca oraz zgonu.

Według danych NFZ w 2021 r. liczba osób dorosłych pacjentów z niedokrwistością w przebiegu niewydolności nerek wynosiła ok. 29 tys. osób.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek wskazują na stosowanie, poza inhibitorami hydroksylazy proliłowej (ang. *prolyl hydroxylase inhibitor*, HIF-PHI), środków stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis stimulating agents*, ESA).

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w leczeniu niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek stosuje się czynniki stymulujące erytropoezę (ESA), dożylnie preparaty żelaza, witaminę B12 oraz kwas foliowy.

Wg obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 111), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w programie lekowym B.37 „Leczenie niedokrwistości w przebiegu niewydolności nerek (ICD10 N18)” są produkty lecznicze zawierające epoetynę alfa i darbepoetynę alfa.

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii przyjął epoetynę alfa i darbepoetynę alfa. Wybór uznaje się za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Evrenzo jest lekiem zawierającym substancje czynną roksadustat.

Roksadustat jest inhibitorem hydroksylazy proliłowej (HIF-PHI) czynnika indukowanego hipoksją. Roksadustat stymuluje skoordynowaną odpowiedź erytropoetyczną, która obejmuje zwiększenie stężenia 13 endogennej erytropoetyny (ang. *endogenous erythropoietin*, EPO) w osoczu, regulację białek transportujących żelazo oraz zmniejszenie stężenia hepcydyny (białka regulującego żelazo, którego stężenie rośnie w przebiegu stanu zapalnego w PChN). W efekcie uzyskuje się lepszą dostępność biologiczną żelaza, zwiększoną produkcję Hb oraz zwiększenie masy krwinek czerwonych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Evrenzo jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek (PChN).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku.

## 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 ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie randomizowane DOLOMITES (Barratt 2021), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo roksadustatu (ROX) w porównaniu z darbepoetyną alfa (DAR) w leczeniu niedokrwistości u niedializowanych chorych z PChN. Okres obserwacji obejmował okres przesiewowy do 6 tyg., okres leczenia do 104 tyg. oraz okres follow up – 4 tyg. Do badania włączono 616 pacjentów, w tym 323 stosowało ROX, a 293 DAR.

Ocenę wiarygodności badania RCT przeprowadzono za pomocą skali Jadad. Badanie ze względu na brak zaślepienia zostało ocenione na 3/5 pkt.

### Skuteczność kliniczna

#### Pierwszorzędowy punkt końcowy - odpowiedź Hb

W populacji zgodnej z protokołem (PPS, ang. *per-protocol study*) wśród chorych, którzy nie otrzymali terapii ratunkowej, wykazano nie mniejszą skuteczność (hipoteza *non-inferiority*) roksadustatu względem darbepoetyny alfa pod względem odpowiedzi Hb (stężenie Hb  $\geq 11,0$  g/dl albo zmiana stężenia hemoglobiny o co najmniej 1,0 g/dl (Hb CFB  $\geq 1,0$  g/dl) u chorych z wyjściowym stężeniem  $>8,0$  g/dl (BL Hb  $>8,0$  g/dl) albo zmiana stężenia hemoglobiny o co najmniej 2,0 g/dl (Hb CFB  $\geq 2,0$  g/dl) u chorych z wyjściowym stężeniem  $\leq 8,0$  g/dl (BL Hb  $\leq 8,0$  g/dl), w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Odpowiedź Hb obserwowano u 89,5% chorych z grupy ROX i 78,0% chorych z grupy DAR.

#### Drugorzędowe punkty końcowe

Analiza wyników badania DOLOMITES w populacji PPS wykazała:

- nie mniejszą skuteczność ROX w porównaniu do DAR w zakresie:
  - zmiany stężenia Hb w tygodniach 28-36 względem poziomu wyjściowego;
  - zmiany wyników analizowanych subdomen kwestionariusza SF-36 w tygodniach 12-28 względem wyniku początkowego;
  - zmiany wartości średniego ciśnienia tętniczego w tygodniach 20-28 względem wyniku początkowego;
  - czasu do pierwszego wystąpienia nadciśnienia w tygodniach 1-36,
- wyższą skuteczność ROX w porównaniu z DAR w zakresie:
  - redukcji stężenia LDL w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej; ○ czasu do wystąpienia konieczności podania dożylnego żelaza w tygodniach 1- 36.

Dodatkowo analiza wyników badania DOLOMITES w populacji FAS (ang. *full analysis set* – populacja, dla której wykonano pełny zestaw analiz) wykazała:

- w tygodniach 1-36 preparaty żelaza podawano:
  - dożylnie u 6,2% chorych z grupy ROX oraz u 12,7% chorych z grupy DAR; ○ doustnie w postaci biwalentnej u 43,7% chorych z grupy ROX oraz u 49,8% chorych z grupy DAR;
  - doustnie w postaci trójwalentnej u 35,5% chorych z grupy ROX oraz u 44,7% chorych z grupy DAR;

- zbliżoną początkową wartość stężeń LDL w obu grupach chorych. Natomiast w trakcie trwania leczenia w grupie stosującej roksadustat obserwowano niższe stężenia LDL niż wśród chorych leczonych darbepoetyną alfa. Niższe stężenie cholesterolu LDL w grupie chorych stosujących ROX w porównaniu z chorymi leczonymi DAR utrzymywało się do 104 tygodnia badania;
- porównywalne stężenie ferrytyny, stężenia żelaza w surowicy i wartości TSAT (ang. *transferrin saturation* - nasycenie transferyny) w obu grupach;
- brak różnic pomiędzy grupą ROX i grupą DAR w zakresie:
  - o częstości przetoczeń czerwonych krwinek;
  - o częstości stosowania terapii ratunkowej, rozumianej jako przetoczenie czerwonych krwinek u wszystkich chorych, bądź podanie darbepoetyny alfa u chorych z grupy ROX; o wartości eGFR (ang. *estimated glomerular filtration rate*, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej);
  - o czasu do rozpoczęcia przewlekłych dializ lub przeszczepienia nerki.

### **Bezpieczeństwo**

Wyniki badania DOLOMITES w zakresie bezpieczeństwa wykazały, że występowanie zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse event*) było porównywalne w grupie ROX (91,6%) i DAR (92,5%), podczas gdy TEAE prowadzące do przerwania leczenia występowało częściej po zastosowaniu roksadustatu (ROX: 7,7% vs DAR: 3,8%). TEAE, które doprowadziły do zgonu wystąpiły u 10,5% pacjentów w grupie ROX i 11,6% pacjentów w grupie DAR. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia w obu grupach należały: schyłkowa choroba nerek, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie eGFR, obrzęki obwodowe, hiperkaliemia i nudności. W grupie ROX częściej występowały obrzęki obwodowe, hiperfosfatemia i duszność, natomiast w grupie DAR częściej występowała schyłkowa niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze, hiperkaliemia i zakażenie dróg moczowych. Różnica w częstości występowania TEAE między grupami wynosiła <5%.

### **Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie**

Zgodnie z ChPL Evrenzo najczęstszymi ( $\geq 10\%$ ) działaniami niepożądanymi związanymi z roksadustatem były nadciśnienie tętnicze (13,9%), zakrzepica dostępu naczyniowego (12,8%), biegunka (11,8%), obrzęk obwodowy (11,7%), hiperkaliemia (10,9%) i nudności (10,2%). Najczęstszymi ( $\geq 1\%$ ) ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z roksadustatem były posocznica (3,4%), hiperkaliemia (2,5%), nadciśnienie tętnicze (1,4%) i zakrzepica żył głębokich (1,2%).

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Evrenzo. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 45 pacjentów. Do zgłaszanych działań niepożądanych należały: zranienie, zatrucie lub komplikacje wynikające z podania (14), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (10) i ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania (8).

FDA w 2021 r. nie zatwierdziło roksadustatu w leczeniu niedokrwistości PChN u pacjentów dializowanych i niedializowanych. Decyzja podjęta była ze względu na niepewny stosunek korzyści do ryzyka stosowania. Wg FDA, w celu zatwierdzenia nowego wniosku potrzebne są dodatkowe badania kliniczne.

### **Ograniczenia**

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wyników badań bezpośrednio porównujących roksadustat z epoetyną alfa, stanowiącej również komparator dla ocenianej technologii. Ponadto nie przedstawiono żadnych dowodów wskazujących na równoważność darbepoetyny i epoetyny w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w ocenianym wskazaniu.

### **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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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.

Ocenę opłacalności przeprowadzono z wykorzystaniem analizy użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (40-letnim) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ i pacjent).

W analizie uwzględniono koszty leków i ich przepisania/podania, koszty leczenia wspomagającego (przetoczenia preparatów krwi i suplementacja żelaza) oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Stosowanie roksadustatu (ROX) porównano ze stosowaniem czynników stymulujących erytropoezę

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie roksadustatu (ROX) w miejsce czynników stymulujących erytropoezę

Przy wartości ICUR wartość maksymalna ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę, wynosi:

z perspektywy płatnika publicznego:

- Evrenzo 20 mg, 12 tabl. –
- Evrenzo 50 mg, 12 tabl. –
- Evrenzo 70 mg, 12 tabl. –
- Evrenzo 100 mg, 12 tabl. –
- Evrenzo 150 mg, 12 tabl. –

z perspektywy wspólnej:

- Evrenzo 20 mg, 12 tabl. –
- Evrenzo 50 mg, 12 tabl. –

Evrenzo 70 mg, 12 tabl. – [redacted] o  
Evrenzo 100 mg, 12 tabl. – [redacted] ; o  
Evrenzo 150 mg, 12 tabl. – [redacted] .

Oszacowane wartości maksymalne są [redacted]

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości największy wpływ na wyniki podstawowej analizy ekonomicznej miały alternatywne założenia dotyczące:

[redacted]

#### Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych przedstawiono dodatkowe, oddzielne porównania roksadustatu z epoetyną alfa i darbopoetyną alfa. [redacted]

[redacted] W obliczeniach własnych wykorzystano ceny epoetyny alfa i darbopoetyny alfa na podstawie danych NFZ.

W przypadku porównania roksadustatu z darbopoetyną alfa n [redacted]

#### Ograniczenia

Ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na niepewność wnioskowania z analizy ekonomicznej. Uproszczenie analizy stanowi przyjęcie wspólnego komparatora, z tego względu przedstawiono oszacowania Agencji, które powodują zmianę wnioskowania w porównaniu z jednym z komparatorów.

**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.*

W związku z brakiem randomizowanych badań (RCT) wskazujących na wyższość roksadustatu (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) wobec komparatorów, zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu leku Evrenzo, przy których koszty stosowania roksadustatu nie są wyższe od kosztów stosowania czynników stymulujących erytropoezę wynosi:

– z perspektywy płatnika publicznego:

- Evrenzo 20 mg, 12 tabl. – [REDACTED]
- Evrenzo 50 mg, 12 tabl. – [REDACTED]
- Evrenzo 70 mg, 12 tabl. – [REDACTED]
- Evrenzo 100 mg, 12 tabl. – [REDACTED]
- Evrenzo 150 mg, 12 tabl. – [REDACTED]

z perspektywy wspólnej:

- Evrenzo 20 mg, 12 tabl. – [REDACTED]
- Evrenzo 50 mg, 12 tabl. – [REDACTED]
- Evrenzo 70 mg, 12 tabl. – [REDACTED]
- Evrenzo 100 mg, 12 tabl. – [REDACTED]
- Evrenzo 150 mg, 12 tabl. – [REDACTED]

### **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.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] pacjentów w I. oraz [REDACTED] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Evrenzo z uwzględnieniem RRS spowoduje:

- w I. roku refundacji [REDACTED] kosztów o:
  - z perspektywy NFZ - [REDACTED]
  - z perspektywy wspólnej - [REDACTED]
- w II. roku refundacji [REDACTED] kosztów o:
  - z perspektywy NFZ - [REDACTED]
  - z perspektywy wspólnej – [REDACTED]

Inkrementalne wydatki związane wyłącznie z kosztem roksadustatu [REDACTED] w I. roku refundacji i [REDACTED] w II. roku refundacji.

W analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki w perspektywie NFZ ma przyjęcie scenariuszy:



- uwzględnienie *wastage* w przypadku roksadustatu ( [REDACTED] [REDACTED] ).
- wybór wyłącznie danych o skuteczności pochodzących z badania DOLOMITES na rzecz zbioru danych obejmujących również badania ANDES, ALPS, OLYMPUS ( [REDACTED] [REDACTED] ).
- przyjęcie zerowego kosztu podania ( [REDACTED] ) wydatki inkrementalne w pierwszym roku i wzrost wydatków również w roku drugim).

#### Ograniczenia

Na niepewność oszacowań w analizie wpływu na budżet mają wpływ założenia dotyczące oszacowania populacji. Ponadto należy mieć na względzie ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

#### Uwagi do programu lekowego

Zgłoszono uwagi do punktów dotyczących:

kryteriów kwalifikacji pacjentów do programu – proponuje się usunięcie zapisu odnoszącego się do zatrucia glinem oraz rozszerzenie populacji, która może zostać objęta programem o „dializowani otrzewnowo” oraz „hemodializowani + nietolerancja ESA (w tym wybiórcza aplazja czerwonych krwinek) + TSAT >20% + ferrytyna >200 + MCH >28 pg”;

badania przy kwalifikacji do leczenia – proponuje się uwzględnienie badania poziomu CRP również przy stosowaniu roksadustatu, a także rozszerzenie zakresu badań w ramach składu morfologicznego krwi o TSAT, ferrytynę, Hb i MCH;

monitorowanie leczenia – proponuje się dodanie zapisu odnoszącego się do konieczności monitorowania TSAT, co 3 miesiące;

monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia - proponuje się dodanie zapisu odnoszącego się do konieczności monitorowania poziomu Hb, co 3 miesiące.

Zgodnie z ChPL Evrenzo w sekcji 4.2 uwzględniono specjalną grupę pacjentów, którzy są obecnie leczeni ESA. Zwrócono uwagę, że można zamienić ESA na roksadustat, jednakże zmianę leczenia u stabilnych pacjentów dializowanych otrzymujących ESA należy rozważać jedynie, gdy występuje ważny powód kliniczny. Jednocześnie zaznaczono, że nie badano zmiany leczenia u pacjentów niedializowanych, którzy są stabilni przyjmując ESA. Decyzja o leczeniu tych pacjentów roksadustatem powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

#### 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.*

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych, wskazując [REDACTED]

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków publicznych w kwocie [REDAKTOWANE] czyli przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Evrenzo.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN) 2021 (Polska);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021 (Wielka Brytania).

Wytyczne PTN wskazują na wysoką skuteczność doustnych leków hamujących aktywność hydroksylazy prolilowej w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej oraz korzyści wynikające z formy doustnej. Podkreślono konieczność oceny bezpieczeństwa w związku z zastosowaniem tych cząsteczek w szerokiej praktyce klinicznej, szczególnie uwzględniając fakt, że PHI mogą zwiększać ekspresję bardzo licznych genów z potencjalnie niekorzystnymi następstwami. Polskie wytyczne jako standard leczenia w ocenianym wskazaniu wymieniają środki stymulujące erytropoezę (ESA).

Wytyczne NICE zalecają roksadustat jako opcję leczenia objawowej anemii związanej z przewlekłą chorobą nerek u dorosłych pacjentów, którzy mają przewlekłą niewydolność nerek stopnia 3 do 5 bez niedoborów żelaza i nie są dializowani w momencie rozpoczęcia leczenia.

### **Rekomendacje refundacyjne**

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 6 rekomendacji:

3 pozytywne

- Haute Autorité de Santé - HAS 2014,
- Zorginstituut Nederland - ZIN 2014,
- Der Gemeinsame Bundesausschuss - G-BA 2014, 2 pozytywne z ograniczeniami
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2022,
- Scottish Medicines Consortium - SMC 2022, 1 negatywną
- National Centre for Pharmacoeconomics - NCPE 2021.;

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na korzyść kliniczną w określonej populacji oraz brak wpływu na system opieki zdrowotnej (HAS 2022, ZIN 2021). Pozytywna rekomendacja niemiecka wskazuje brak dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu z ESA oraz określa roczny koszt stosowania leku Evrenzo/ pacjenta i liczebność całkowitej (G-Ba 2022). W dwóch dokumentach wskazano warunki objęcia refundacją: odpowiednio zdefiniowana populacja pacjentów oraz zapewnienie leku w uzgodnionej cenie (NICE 2022, SMC 2022). W rekomendacji negatywnej podkreślono zbyt wysoką cenę leku Evrenzo (NCPE 2021).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Evrenzo jest finansowany w [REDAKTOWANE] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych): [REDAKTOWANE]

Z UPOWAŻNIENIA PREZESA

Kamila Malinowska

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.10.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.1283.2022.12.ELA, PLR.4500.1282.2022.10.ELA, PLR.4500.1281.2022.11.ELA, PLR.4500.1280.2022.15.ELA, PLR.4500.1279.2022.13.ELA) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktów leczniczych Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 150 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458737; Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 100 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458720; Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 70 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458713; Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 50 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458706; Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 20 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458690 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N18)” 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 131/2022 z dnia 19 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Evrenzo (roxadustatum) w ramach programu lekowego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N 18)”;

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2022 z dnia 19 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Evrenzo (roxadustatum) w ramach programu lekowego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N 18)”;
2. Raport nr: OT.4231.55.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Evrenzo (roksadustat) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 6 grudnia 2022 r.