



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *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: 059099914586, w ramach programu lekowego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N 18)”.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Niedokrwistość w przebiegu przewlekłej niewydolności 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, bóle głowy, zmniejszenie libido oraz obniżenie odporności. W pacjentów z PChN obserwuje się korelację nasilenia anemii z ryzykiem hospitalizacji, chorób serca oraz zgonu. Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią pacjenci dorośli z niedokrwistością w przebiegu niewydolności nerek, którzy nie zostali poddani dializoterapii. Tak zdefiniowana populacja wyniosła 141 tys. pacjentów identyfikowanych w ciągu ostatnich 8 lat. Natomiast ogółem w ramach programu lekowego B.37 w latach 2014-2021 leczenie z wykorzystaniem czynników stymulujących erythropoezę zostało

zastosowane łącznie u 6,4 tys. pacjentów. Tym samym, ze świadczeń w programie lekowym korzysta ok. 3,7 % teoretycznej populacji docelowej (szacowanie populacji docelowej opierało się na sprawozdawczości rozliczeniowej do NFZ, na podstawie której nie można określić czy pacjenci oprócz rozpoznania spełniają pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.37). W programie lekowym refundowane są: darbepoetyna alfa, epoetyna alfa i glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta, przy czym 98,7% pacjentów jest leczonych darbepoetyną alfa.

Dowody naukowe

Badanie DOLOMITES (Barratt 2021) trzeciej fazy, randomizowane, wieloośrodkowe przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania roksadustatu względem darbepoetyny alfa w populacji dorosłych w leczeniu niedokrwistości u chorych niedializowanych z przewlekłą chorobą nerek. W populacji, którzy nie otrzymali terapii ratunkowej, wykazano nie mniejszą skuteczność (hipoteza non-inferiority) roksadustatu względem darbepoetyny alfa pod względem wzrostu poziomu hemoglobiny (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 obserwowano u 89,5% chorych z grupy roksadustatu i 78,0% chorych z grupy darbepoetyny alfa.

Uzyskano nie mniejszą skuteczność roksadustatu w porównaniu do darbepoetyny alfa 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,

a także wyższą skuteczność roksadustatu w porównaniu z darbepoetyną alfa w zakresie:

- redukcji stężenia LDL w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej;
- czasu do wystąpienia konieczności podania dożylnego żelaza w tygodniach 1-36.

Niższe stężenie cholesterolu LDL w grupie chorych stosujących roksadustatu w porównaniu z chorymi leczonymi darbepoetyną alfa również utrzymywało się do 104 tygodnia badania.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono po 104 tygodniach od rozpoczęcia badania. Występowanie zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia było porównywalne w grupie roksadustatu (91,6%) i darbepoetyny alfa (92,5%), podczas gdy zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowało częściej po zastosowaniu roksadustatu (7,7% w porównaniu z 3,8%). Działania niepożądane, które doprowadziły do zgonu wystąpiły u 10,5% i 11,6% pacjentów w grupie leczonej odpowiednio roksadustatem i darbepoetyną alfa. Najczęstsze działania niepożądane w obu grupach obejmowały: schyłkową chorobę nerek, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie eGFR, obrzęki obwodowe, hiperkaliemię i nudności. Obrzęki obwodowe, hiperfosfatemia i duszność występowały częściej w grupie roksadustatu i schyłkowej niewydolności nerek, nadciśnienie tętnicze, hiperkaliemie i zakażenie dróg moczowych występowały częściej w grupie darbepoetyny alfa.

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

Odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, 2 pozytywne warunkowe oraz 1 negatywną odnoszące się do ocenianej populacji. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na korzyść kliniczną w określonej populacji oraz brak wpływu na system opieki zdrowotnej (HAS 2022, ZIN 2021). W rekomendacji negatywnej podkreślono zbyt wysoką cenę leku Evrenzo (NCPE 2021). W dwóch dokumentach wskazano warunki objęcia refundacją: odpowiednio zdefiniowana populacja pacjentów oraz zapewnienie leku w uzgodnionej cenie (NICE 2022, SMC 2022). 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).

Problem ekonomiczny

Problem ekonomiczny jest nieistotny wobec ograniczeń w zakresie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania terapii (stanowisko FDA). Należy również wskazać na ryzyko zdecydowanego niedoszacowania populacji docelowej.

Główne argumenty decyzji

1. Ocena FDA.
2. Ryzyko znacznego niedoszacowania populacji docelowej.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr OT.4231.55.2022 „Evrenzo (roksadustat) w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek”; data sporządzenia opracowania 6.12.2022 r.