



Rekomendacja nr 56/2024

z dnia 14 czerwca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w ramach programu lekowego: B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w ramach programu lekowego: B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Oceniany wniosek dotyczy stosowania leku Akeega (niraparyb, NIR + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizolonem lub prednizonem (NIR+AAP) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia. Zgodnie z założeniami uzgodnionego programu lekowego do terapii będą włączani pacjenci nieleczeni wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym na etapie mCRPC oraz pacjenci otrzymujący nowoczesną hormonoterapię na etapie mHSPC1 lub nmCRPC2. We wnioskowanych wskazaniach potrzeba zdrowotna jest zabezpieczona, pacjenci nieleczeni hormonalnie mają dostęp do leczenia octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizolonem lub prednizonem (AAP) oraz enzalutamidem (ENZ), a pacjenci leczeni dostępnymi lekami hormonalnymi na etapach wcześniejszych niż mCRPC otrzymują olaparyb (OLA) w monoterapii.

W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki randomizowanego badania MAGNITUDE bezpośrednio porównującego skuteczność i bezpieczeństwo NIR+AAP z placebo (PBO)+AAP. Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z enzalutamidem przeprowadzono porównanie pośrednie NMA. Wyniki porównania bezpośredniego NIR+AAP vs PBO+AAP dla podgrupy z mutacją BRCA wskazują na brak różnic w zakresie przeżycia całkowitego, definiowanego jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny oraz jakości życia, natomiast wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia radiograficznej progresji choroby. Wyniki przedstawionej NMA wskazują

¹ przerzutowy hormonozależny rak prostaty (ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*);

² nieprzerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*)

na przewagę NIR+AAP nad ENZ w zakresie przeżycia całkowitego, rPFS w ocenie lokalnej, czasu do progresji PSA, natomiast brak przewagi wykazano dla punktów końcowych: rPFS w ocenie centralnej, czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami, odpowiedzi na leczenie i w punktach końcowych związanych z jakością życia.

Ocena bezpieczeństwa porównania wykazała w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (TEAEs) związanych z leczeniem, TEAEs prowadzących do redukcji dawki leku, czasowego wstrzymania leczenia, trwałego zakończenia leczenia oraz zgonów spowodowanych TEAEs. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania zgonów w trakcie leczenia, w tym zgonów z powodu TEAEs związanych z leczeniem. Wyniki dot. bezpieczeństwa [REDAKTOWANE] z wynikami dla pacjentów z mutacją BRCA. W grupie stosującej NIR+AAP względem ENZ odnotowano istotne zwiększenie ryzyka występowania SAEs, AEs ≥ 3 stopnia, zakończenia, leczenia z powodu AEs.

Odstąpiono od przedstawienia wyników dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa NIR + AAP oraz olaparybu, biorąc pod uwagę istotne różnice populacji włączonych do badań dla ww. leków pod względem wcześniej stosowanego leczenia raka gruczołu krokowego.

Na wnioskowanie z analizy klinicznej wpływają ograniczenia związane z odnalezieniem tylko jednego badania porównującego bezpośrednio interwencję z komparatorem i tym samym konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego dla pozostałych komparatorów.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie NIR+APP [REDAKTOWANE] w porównaniu z AAP (ICUR z RSS [REDAKTOWANE]) oraz ENZ (ICUR z RSS [REDAKTOWANE]). Leczenie NIR+APP [REDAKTOWANE] z RSS o [REDAKTOWANE] od OLA. Mając na uwadze wyniki analiz wnioskodawcy [REDAKTOWANE].

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że przy uwzględnieniu RSS, wydatki płatnika mogą [REDAKTOWANE] odpowiednio w I. i II. roku refundacji. Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca szacowanej liczebności populacji, ponadto nie uwzględniono potencjalnej populacji pacjentów, u których w I linii leczenia mCRPC była stosowana chemioterapia, którzy kwalifikują się do leczenia ocenianą technologią.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne nie są jednoznaczne – w najnowszej rekomendacji francuskiej HAS z 2024 r. zalecono zaprzestanie autoryzacji wczesnego dostępu do leku Akeega. Pozytywna warunkowo rekomendacja kanadyjska (CADTH 2024) wskazuje na stosowanie leku w zawężonej populacji i konieczność obniżenia ceny. Niemiecki IQWiG (2024) zauważa korzyści dla subpopulacji pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii zawierającej taksany, natomiast nie udowodniono dodatkowych korzyści w przypadku pacjentów otrzymujących wcześniej chemioterapię zawierającą taksany. Dla subpopulacji pacjentów, którzy otrzymali już wcześniejsze leczenie z powodu mCRPC nie ma dostępnych danych, które pozwalałyby na ocenę dodatkowych korzyści..

Przedmiot wniosku

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

- Akeega (niraparyb + abirateron), tabletki powlekane, 100 mg/500 mg, 56, tabl., GTIN: 05413868122459, proponowana cena zbytu netto: [REDACTED];
- Akeega (niraparyb + abirateron), tabletki powlekane, 50 mg/500 mg, 56, tabl., GTIN: 05413868122442, proponowana cena zbytu netto: [REDACTED],

w programie lekowym B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

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

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. *castration-resistant prostate cancer*, CRPC) jest typem raka prostaty, zazwyczaj rozwijającym się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych (trzy następujące po sobie wzrosty stężenia antygenu gruczołu krokowego PSA) lub badań radiologicznych (pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe RECIST). Rokowanie chorych na raka prostaty zależy od zaawansowania choroby.

Nowotwór prostaty rozpoznaje się głównie powyżej 50. r.ż. Według danych KRN za 2021 r. w Polsce liczba zachorowań na ten typ nowotworu wyniosła 17 832 pacjentów, a liczba zgonów 5 458.

Według danych NFZ w I połowie 2023 r. w ramach PL B.56 leczyło się 4 531 pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 rak gruczołu krokowego (w tym 3308 stosowało enzalutamid, 27 olaparyb, 264 kabazytaksel i 133 Ra-223).

Alternatywna technologia medyczna

Wśród opcji terapeutycznych zalecanych przez wytyczne kliniczne w leczeniu mCRPC u pacjentów bez wskazań do zastosowania chemioterapii w I linii leczenia wymienia się octan abirateronu, enzalutamid, ¹⁷⁷lutetium-PSMA-617, rad-223, sipuleucel-T. U pacjentów ze zmianami w DNA w zakresie naprawy metodą rekombinacji homologicznej zaleca się olaparyb, olaparyb+abirateron, niraparyb+abirateron, rukaparyb, talazoparyb/enzalutamid.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w programie lekowym B.56: apalutamid, darolutamid, enzalutamid, kabazytaksel, olaparyb;
- w chemioterapii: bicalutamidum, carboplatinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, dacarbazinum, docetaxelum, doxorubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum, octan abirateronu³;
- w refundacji aptecznej: goserelinum, leuprorelinum, triptorelinum, degarelixum, relugolixum, flutamid.

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii wskazał:

u pacjentów nieleczonych wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym

- octan abirateronu w skojarzeniu z prednizolonem lub prednizonem (AAP);
- enzalutamid (ENZ);

³ Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z określonych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).

u pacjentów otrzymujących nowoczesną hormonoterapię na etapie mHSPC⁴ [apalutamid] lub nmCRPC⁵ [apalutamid, darolutamid, enzalutamid]

– olaparyb (OLA) w monoterapii.

Wybór komparatorów uznaje się za niepełny, w szczególności w odniesieniu do planowanej populacji docelowej.

W zaproponowanym podejściu nie uwzględniono populacji pacjentów o sprawności 2 według ECOG z mCRPC, u których może być stosowany AAP oraz ENZ (po docetakselu).

Ponadto uzgodniony program lekowy dopuszcza możliwość leczenia NIR+AAP pacjentów, którzy w I linii leczenia mCRPC otrzymywali chemioterapię opartą na taksanach (u tych pacjentów NIR+ AAP byłby stosowany w II linii leczenia mCRPC), co spełnia warunek nieobecności wskazań do zastosowania chemioterapii. Natomiast kryteria włączenia do badania MAGNITUDE wykluczały pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą na taksanach w ramach mCRPC. Tym samym zapisy UPL dopuszczają możliwość leczenia szerszej populacji pacjentów niż w badaniu MAGNITUDE.

Dodatkowo zgodnie z zapisami programu lekowego B.56 do terapii OLA kwalifikują się pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji (możliwe wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii). Natomiast zgodnie z uzgodnionym programem lekowym jednym z kryteriów włączenia do leczenia NIR+AAP jest niestosowanie wcześniejszego leczenia lekami hormonalnymi nowej generacji na etapie mCRPC.

Opis wnioskowanego świadczenia

Akeega (niraparyb + octan abirateronu; NIR+AAP) - niraparyb jest inhibitorem enzymów polimerazy poli (ADP-rybozy) (PARP), PARP-1 i PARP-2, które odgrywają rolę w naprawie DNA, natomiast octan abirateronu wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 α -hydroksylazy i C17,20-liazy). Połączone działanie niraparybu i octanu abirateronu ukierunkowane jest na dwie zależności onkogenne u pacjentów z mCRPC i mutacjami genów HRR.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Akeega jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Akeega zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego.

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

⁴ przerzutowy hormonozależny rak prostaty (ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*);

⁵ nieprzerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*)

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.

Do analizy klinicznej włączono badanie pierwotne MAGNITUDE – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo NIR+AAP z PBO+AAP w populacji pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, w stadium sprawności ECOG 0-1. Mediana obserwacji w podgrupie BRCA 1/2: 35,9 mies. (analiza końcowa, FA). Liczba pacjentów w podgrupie BRCA 1/2: NIR+AAP: 113, PBO+AAP: 112. Na podstawie The Cochrane Collaboration ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie.

Ze względu na brak odnalezienia badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z pozostałymi komparatorami przeprowadzono porównanie pośrednie NMA względem enzalutamidu na podstawie wyników badań:

porównanie AAP vs PBO+P:

- COU-AA-302 - badanie RCT, podwójne zaślepienie fazy III;
- COU-AA-302 Asia - badanie RCT, podwójne zaślepienie fazy III;

porównanie ENZ vs AAP:

- HEAT - badanie RCT, bez zaślepienia, fazy III;
- Khalaf 2019 - badanie RCT, bez zaślepienia, fazy III;

porównanie ENZ vs PBO:

- PREVAIL - badanie RCT, podwójne zaślepienie fazy III;
- PREVAIL Asia - badanie RCT, podwójne zaślepienie fazy III;

porównanie OLA vs ENZ lub AAP:

- PROfound - badanie RCT, bez zaślepienia, fazy III.

Ryzyko błędu systematycznego w ww. badaniach dla większości punktów końcowych oceniono jako niskie, z wyjątkiem badań HEAT i Khalaf 2019, w których stwierdzono średnie ryzyko błędu systematycznego związanego z pomiarem subiektywnych punktów końcowych (ze względu na brak zaślepienia). Dodatkowo, w przypadku badań COU-AA-302, PREVAIL i PREVAIL Asia w ocenie przed zniesieniem zaślepienia w pojedynczych punktach końcowych odnotowano średnie ryzyko błędu systematycznego.

Skuteczność kliniczna

W ramach oceny przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego NIR+AAP vs PBO+AAP dla podgrupy z mutacją BRCA (badanie MAGNITUDE) oraz porównania pośredniego NIR+AAP vs ENZ.

Porównanie bezpośrednie (NIR+AAP vs PBO+AAP)

W grupie przyjmującej NIR+AAP w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+AAP:

- nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, definiowanego jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny,
- wykazano istotne statystycznie niższe ryzyko wystąpienia radiograficznej progresji choroby [HR (95% CI): 0,53 (0,36; 0,79), p = 0,0014] – wynik dla pierwszej analizy interim, ocena centralna,

- odnotowano niższe ryzyko wystąpienia czasu do progresji objawów; czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (z wyjątkiem pierwszej analizy interim) i czasu do progresji PSA.

Przy czym różnice dla punktów końcowych: czas do progresji objawów (TSP), czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC), czas do progresji PSA (TPSA) osiągnęły wyłącznie nominalnie istotność statystyczną,

- odnotowano wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- nie odnotowano różnic w zakresie punktów końcowych związanych z jakością życia między analizowanymi grupami.

Porównanie pośrednie (NIR+AAP vs ENZ)

NIR + AAP porównano z enzalutamidem (ENZ) za pomocą metaanalizy sieciowej NMA, do której włączono 7 badań. Dla większości punktów końcowych konieczne było porównanie przez dwa punkty łączące, PBO+AAP i PBO, natomiast dla niektórych dostępne było również porównanie przez jeden wspólny komparator: PBO+AAP.

Wyniki przedstawionej NMA wskazują na przewagę NIR+AAP na ENZ w zakresie:

- przeżycia całkowitego HR(95% CrI) = 0,77 (0,52; 1,14),
- rPFS w ocenie lokalnej HR(95% CrI) = 0,77 (0,51; 1,17),
- czasu do progresji PSA HR(95% CrI) = 0,68 (0,04; 12,03).

Natomiast brak przewagi NIR+AAP nad ENZ wykazano dla punktów końcowych:

- rPFS w ocenie centralnej HR(95% CrI) = 1,24 (0,79; 1,96),
- czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami HR(95% CrI) = 1,04 (0,64; 1,70),
- odpowiedź na leczenie HR(95% CrI) = 0,19 (0,06; 0,59),
- punkty końcowe związane z jakością życia.

Porównanie (NIR+AAP vs OLA)

Odstąpiono od przedstawienia wyników dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa NIR + AAP oraz olaparybu.

Populacje włączone do badań dla ww. leków różniły się istotnie pod względem wcześniej stosowanego leczenia raka gruczołu krokowego: W kohorcie A badania PROfound zdecydowana większość pacjentów otrzymywała olaparyb jako leczenie ≥ 2 linii, po otrzymaniu leczenia hormonalnego (abirateronu i/lub enzalutamidu) z powodu mCRPC, podczas gdy w podgrupie BRCA 1/2 badania MAGNITUDE pacjenci otrzymywali NIR+AAP jako leczenie pierwszej linii mCRPC, nie stosowali wcześniej hormonoterapii nowej generacji w tym wskazaniu, a jedynie niewielki odsetek chorych otrzymywał takie leczenie na wcześniejszych etapach choroby. W związku z tym nie było możliwe przeprowadzenie porównania wyłącznie dla pacjentów stanowiących grupę docelową dla porównania NIR+AAP vs OLA w zakresie wcześniejszego leczenia, czyli dla chorych otrzymujących leczenie hormonalne nowej generacji przed rozpoznaniem mCRPC, a jedynie dla całych podgrup (podgrupa BRCA 1/2 MAGNITUDE vs kohorta A PROfound).

Pozostałe wyniki dostępne są w Analizie Klinicznej (AKL) oraz Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

Bezpieczeństwo

Wyniki oceny bezpieczeństwa zaprezentowano w całej populacji HRR+.

Porównanie bezpośrednie (NIR+AAP vs PBO+AAP)

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania zgonów w trakcie leczenia, w tym zgonów z powodu TEAEs związanych z leczeniem, natomiast zgony spowodowane TEAEs ogólnie raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP, RR = 2,19 (95% CI: 1,06; 4,51), p = 0,0336, NNH = 18.

W grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP odnotowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem: RR = 1,03 (95% CI: 1,00; 1,06), p = 0,0229, NNH = 36,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs): RR = 1,53 (95% CI: 1,20; 1,96), p = 0,0007, NNH = 7.
- zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (TEAEs) związanych z leczeniem, RR = 1,36 (95% CI: 1,18; 1,56), p < 0,0001, NNH = 5,
- TEAEs prowadzących do redukcji dawki leku: RR = 5,35 (95% CI: 2,58; 11,10), p < 0,0001, NNH = 7,
- czasowego wstrzymania leczenia, RR = 1,81 (95% CI: 1,41; 2,32), p < 0,0001, NNH = 5,
- trwałego zakończenia leczenia: RR = 2,77 (95% CI: 1,55; 4,95), p = 0,0006, NNH = 9.

Najczęstszymi AEs skutkującymi czasowym przerwaniem leczenia lub redukcją dawki NIR/PBO była niedokrwistość oraz inne schorzenia hematologiczne (małopłytkowość i neutropenia).

Do najczęściej odnotowanych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP należały: niedokrwistość (50,0% vs 22,7%), nadciśnienie (33,0% vs 22,3%) i zaparcia (33,0% vs 15,6%). 179 osób (84,4%) w grupie NIR+AAP i 136 osób (64,5%) w grupie PBO+AAP miało co najmniej 1 zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. Adverse Event of Special Interest, AESI) bez względu na stopień nasilenia, co wiązało się z istotnie statystycznie częstszymi AESI dowolnego stopnia w grupie NIR+AAP niż w grupie PBO+AAP.

Porównanie pośrednie (NIR+AAP vs ENZ)

W grupie stosującej NIR+AAP względem ENZ odnotowano istotne zwiększenie ryzyka występowania następujących ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych:

- SAEs: OR = 2,18 (95% CI: 1,31; 3,63),
- AEs ≥ 3 stopnia: OR = 2,52 (95% CrI: 1,10; 5,80),
- zakończenie leczenia z powodu AEs: OR = 4,50 (95% CI: 2,01; 10,41).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (NIR+AAP vs ENZ) w ryzyku występowania:

- AEs ogółem: RR = 1,01 (95% CI: 0,98; 1,05); p = 0,4042 [analiza metodą Buchera],
- zgonów z powodu AEs: OR = 2,95 (95% CI: 0,97; 9,35).

Dla większości poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie różnice zaobserwowane pomiędzy analizowanymi interwencjami nie były znamienne statystycznie (nadciśnienie tętnicze bez względu na stopień nasilenia oraz ≥ 3 stopnia; podwyższona aktywność ALT 3-4 stopnia; zmęczenie bez względu na stopień nasilenia).

Różnice istotne statystycznie odnotowano w zakresie zwiększenia ryzyka występowania:

- hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): OR = 10,81 (95% CrI: 2,86; 56,10),
- zaparcie (bez względu na stopień nasilenia): OR = 4,53 (95% CrI: 1,29; 17,39).

Dodatkowe informacje

Ocena bezpieczeństwa NIR+AAP vs PBO+AAP w populacji BRCA – badanie MAGNITUDE



Ocena biorównoważności

W *ChPL* Akeega wskazano, iż pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (ang. area under the curve, AUC) i C_{max} (maksymalne stężenie w surowicy) są porównywalne dla niraparybu i abirateronu, gdy są podawane jako produkt Akeega w podstawowej dawce (100 mg / 500 mg) lub jako kombinacja poszczególnych składników.

Natomiast dla dawki 50 mg/500 mg leku Akeega zaznaczono, że w badaniu względnej biodostępności, maksymalna (C_{max}) i całkowita (AUC_{0-72h}) ekspozycja na abirateron u pacjentów z mCRPC (n=67) leczonych tabletkami powlekаныmi Akeega o mniejszej mocy (2 x 50 mg/500 mg) była odpowiednio o 33% i 22% większa w porównaniu z ekspozycją u pacjentów (n=67) przyjmujących pojedyncze leki (100 mg niraparybu w kapsułkach i 4 x 250 mg octanu abirateronu w tabletkach). Zmienność międzysobnicza (%CV) ekspozycji wynosiła odpowiednio 80,4% i 72,9%. Ekspozycja na niraparyb była porównywalna pomiędzy tabletkami powlekаныmi Akeega o mniejszej mocy i pojedynczymi produktami.

Powyższe znalazło odzwierciedlenie w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania leku Akeega, gdzie zawarto zapis: Podczas rozpoczynania stosowania dawki o mniejszej mocy (dwie tabletki) po przerwaniu dawkowania, należy monitorować czynność wątroby co dwa tygodnie przez sześć tygodni ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na abirateron (...), przed wznowieniem regularnego monitorowania.

ChPL produktu leczniczego Akeega do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zakażenie dróg moczowych, niedokrwistość, trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, zmniejszenie apetytu, hipokaliemia, bezsenność, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, duszność, zaparcia, nudności, wymioty, ból pleców, bóle stawów, zmęczenie, osłabienie, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy:

- jedno badanie z randomizacją umożliwiające ocenę skuteczność i bezpieczeństwo leczenia NIR+AAP w porównaniu z komparatorem (AAP) w populacji docelowej (MAGNITUDE),
- brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z pozostałymi komparatorami (enzalutamid, olaparyb w monoterapii) w docelowej populacji chorych, tym samym konieczność wykonania porównania pośredniego, które charakteryzują się ograniczeniami metodologicznymi.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności rzeczywistej NIR+AAP.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

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 190 380 zł (3 x 63 460 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.

Ocenę opłacalności przeprowadzono dla porównania NIR+AAP z APP lub ENZ z wykorzystaniem analizy kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (ok. 35-letni), a dla porównania NIR+AAP z OLA w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA) w 2 letnim horyzoncie. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ), wspólną (NFZ i pacjent) uznano za tożsamą. W analizie ujęto koszty związane z:

- pierwszą linią leczenia mCRPC: koszty leków (NIR+AAP, AAP, enzalutamid) i ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych]

- leczeniem po progresji choroby: koszty dalszych linii leczenia, koszty opieki terminalnej. Uwzględniono stopy dyskontowe 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie NIR+AAP jest droższe od komparatorów.

Na podstawie wyników CUA dla porównania NIR+AAP z:

- AAP oszacowany ICUR wynosi w wariancie z RSS [redacted], a bez RSS [redacted]. Progowa CZN [redacted]. Inkrementalny efekt zdrowotny 1,16 QALY;
- ENZ oszacowany ICUR wynosi w wariancie z RSS [redacted], a bez RSS [redacted]. Progowa CZN [redacted]. Inkrementalny efekt zdrowotny 1,04 QALY;

W przypadku CMA dla porównania NIR+AAP z OLA koszty ponoszone przez NFZ są [redacted] w perspektywie 2 lat w wariancie z RSS o [redacted], a bez RSS – o [redacted]. CZN, przy której zastosowanie wnioskowanej interwencji nie wiąże się z dodatkowymi kosztami względem komparatora wynosi w tym przypadku [redacted].

Wg wyników probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy prawdopodobieństwo kosztowej efektywności NIR+AAP względem poszczególnych komparatorów (APP, ENZ) wynosi z RSS [redacted] bez RSS [redacted]. W wieloramiennym porównaniu wszystkich interwencji, prawdopodobieństwo, że NIR+AAP jest strategią kosztowo-efektywną wynosi [redacted] (z RSS i bez RSS). W analizie wrażliwości dla CMA (obejmującej zmienność 5 wariantów obliczeniowych) w wariancie uwzględniającym RSS wykazano największą różnicę kosztów w scenariuszu zakładającym podanie schematu NIR+AAP zgodnie z planowanym dawkowaniem (RDI=100%), a najmniejszą w scenariuszu nieuwzględniającym kosztów testowania genetycznego. W wariancie bez RSS największy wzrost inkrementalnych wydatków zaobserwowano w scenariuszach zakładających podanie NIR+AAP zgodnie z planowanym dawkowaniem oraz obniżenie ceny olaparybu o 10%. Szczegółowe wyniki analiz wrażliwości przeprowadzonych przez wnioskodawcę przedstawiono w AWA.

Ograniczenia

Ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na niepewności oszacowań przedstawione przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej.

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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto 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 zachodzą we wskazaniu obejmującym pacjentów, u których OLA byłby odpowiednim komparatorem (zastosowanie NHA na wcześniejszym etapie leczenia niż w ramach mCRPC). Oszacowana CZN względem OLA wynosi [redacted]. W przypadku pozostałej populacji – 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.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty na podstawie analizy 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 Akeega spowoduje odpowiednio w I i II roku refundacji [redacted] wydatków płatnika o:

- [redacted] z uwzględnieniem RSS;
- [redacted] bez uwzględnienia RSS.

Koszty refundacji leku Akeega wyniosą [redacted] (bez RSS [redacted]) oraz [redacted] (bez RSS [redacted]) odpowiednio w I i II roku refundacji.

[redacted]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca szacowanej liczebności populacji, ponadto nie uwzględniono potencjalnej populacji pacjentów, u których w I linii leczenia mCRPC była stosowana chemioterapia, którzy kwalifikują się do leczenia ocenianą technologią. Należy także rozważyć ryzyko zwiększenia kosztów związanych ze zwiększeniem liczby wykonywanych badań genetycznych, które może być obserwowane przy podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Akeega.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Zapisy programu lekowego pozwalają na leczenie produktem leczniczym Akeega szerszej populacji pacjentów niż populacja, która została włączona do badania MAGNITUDE, tj. pacjentów w stanie sprawności 2 wg ECOG (do badania MAGNITUDE włączano pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg

ECOG) oraz pacjentów, którzy w pierwszej linii leczenia mCRPC stosowali chemioterapię (z badania MAGNITUDE wykluczano pacjentów stosujących uprzednio chemioterapię opartą na taksanach we wskazaniu mCRPC).

Kryteria włączenia i wykluczenia do badania MAGNITUDE nie odnosiły się do kwestii braku wskazań do chemioterapii. Powyższy zapis we wskazaniu rejestracyjnym został dodany na etapie procesu rejestracyjnego przez EMA, co znalazło odzwierciedlenie w kryterium: „nieobecność wskazań do zastosowania chemioterapii”.

Szczegółowe uwagi przedstawiono w AWA.

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.

W analizie racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie polegające na

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, zastosowanie powyższego rozwiązania pozwoli na wygenerowanie oszczędności pokrywających wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leku Akeega.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się do wnioskowanego wskazania (PTOK/PTU 2023, EAU 2024, NCCN 2024, AUA/SUP 2023, ESMO 2023).

Wytyczne w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (mCRPC, ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*) u pacjentów bez wskazań do zastosowania chemioterapii w I linii leczenia zalecają stosowanie terapii octanem abirateronu, enzalutamidem, ¹⁷⁷lutetium-PSMA-617, rad-223, sipuleucel-T. W przypadku pacjentów ze zmianami w DNA w zakresie naprawy metodą rekombinacji homologicznej wymienia się olaparyb, olaparyb+abirateron, niraparyb+abirateron, rukaparyb, talazoparyb/enzalutamid. Natomiast w II linii leczenia wskazuje się na możliwość zastosowania octanu abirateronu, enzalutamidu, rad-223 i olaparybu w przypadku mutacji HRR.

Jedynie wytyczne EAU 2024 i NCCN 2024 wskazują na możliwość zastosowania schematu niraparyb+abirateron we wnioskowanej populacji, tj. dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2. Należy jednak wskazać, że produkt leczniczy Akeega został zarejestrowany przez EMA 19 kwietnia 2023 r.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 2 rekomendacje francuskiej agencji HTA (HAS, pozytywną z 2023 r. i negatywną z 2024 r.). Rekomendacja HAS 2024 dotyczyła odnowienia zezwolenia na wcześniejszy dostęp do leku w nawiązaniu do poprzedniej pozytywnej rekomendacji. W świetle nowych dostępnych danych, w tym m.in. istnienia alternatywnej technologii (lek Lynparza), która występuje w formie swobodnego skojarzenia olaparybu z octanem abirateronu, co w porównaniu do leku Akeega pozwala na modulowanie dawki każdego z dwóch powiązanych leków w przypadku wystąpienia działań

niepożądanych, bez zmiany dawki drugiego składnika, w 2024 r. komisja HAS zaleciła zaprzestanie autoryzacji wczesnego dostępu do leku Akeega.

Odnaleziono także rekomendację pozytywną warunkowo kanadyjskiej agencji HTA (CADTH 2024). W dokumencie wskazano, że preparat Akeega powinien być objęty refundacją wyłącznie w celu leczenia pacjentów z mCRPC, u których występują mutacje BRCA, którzy nie byli leczeni inhibitorem ARPi z powodu wcześniejszych stadiów raka prostaty i nie byli poddawani leczeniu mCRPC (z wyjątkiem leczenia trwające krócej niż 4 miesiące octanem abirateronu i prednizonem) lub PARPi. Ponadto warunkiem refundacji leku Akeega jest m.in. obniżenie jego kosztu.

Uwzględniono także ocenę niemieckiej agencji HTA (IQWiG 2024). Wg IQWiG dowody na znaczne dodatkowe korzyści ze stosowania leku Akeega w porównaniu z odpowiednimi komparatorami wykazano dla subpopulacji, pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii zawierającej taksany, natomiast nie udowodniono dodatkowych korzyści w przypadku pacjentów otrzymujących wcześniej chemioterapię zawierającą taksany. Dla subpopulacji pacjentów, którzy otrzymali już wcześniejsze leczenie z powodu mCRPC nie ma dostępnych danych dla tej grupy pacjentów, które pozwalałyby na ocenę dodatkowych korzyści.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.03.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2120.2023.14.MKO; PLR.4500.2121.2023.16.MKO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktów leczniczych Akeega (niraparyb + abirateron), tabletki powlekane, 100 mg/500 mg, 56, tabl., GTIN: 05413868122459; Akeega (niraparyb + abirateron), tabletki powlekane, 50 mg/500 mg, 56, tabl., GTIN: 05413868122442 w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” 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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 53/2024 z dnia 10 czerwca 2024 roku w sprawie oceny leku Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2024 z dnia 10 czerwca 2024 roku w sprawie oceny leku Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”;
2. Raport nr OT.423.1.17.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 29 maja 2024 r.