



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Zejula (niraparib)
we wskazaniu:
nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56)

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.87.2020

Data ukończenia: 19 sierpnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (GlaxoSmithKline (Ireland) Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGO	współczynnik AGO (ang. AGO-Score) umożliwia wytypowanie do zabiegu pacjentek, wśród których u 2 z 3 udaje się uzyskać całkowitą cytoredukcję; na pojęcie składa się: dobry stan ogólny (stopeń 0 wg Eastern Cooperative Oncology Group), całkowita resekcja w trakcie pierwotnego zabiegu oraz brak płynu w jamie brzusznej
Beva	bewacyzumab
BRCA	gen podatności na raka piersi (ang. breast cancer susceptibility gene)
CA-125	antygen nowotworowy CA125
CBDCA	karboplatyna
CFI	interwał bez chemioterapii (ang. chemotherapy-free interval)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CTH	chemioterapia
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. 5-level Euro-Quality of Life Questionnaire)
EQ-VAS	Skala VAS mierzy aktualny stan zdrowia w skali od 0 do 100, gdzie zero to najgorszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia, a 100 to najlepszy
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FIGO	Komitet do spraw Ginekologii Onkologicznej Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (ang. International Federation of Gynecology and Obstetrics Committee on Gynecologic Oncology)
FOSI	narzędzie do oceny objawów choroby przez pacjentki (ang. FACTI NCCN Ovarian Symptom Index)
gBRCA	mutacja zarodkowa BRCA (ang. germline BRCA)
HR	hazard względny (ang. hazard ratio)
HRD	niedobór rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination deficiency)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIRA	niraparib
OR	iloraz szans (ang. Odds Ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej (wartość p)

PARP	inhibitory polimerazy poli (aDP-rybozy) (ang. poly(adenosine diphosphate [ADP]–ribose) polymerase)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progesion free survival</i>)
PFS2	czas od randomizacji do oceny progresji podczas przyjęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej po terapii ocenianym lekiem lub do śmierci (PFS po pierwszej kolejnej terapii)
PICOS	akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, rodzaj badania (ang. population, intervention, comparator, outcome, study desing)
PLC	placebo
PLD	pegylowana liposomalna doksorubicyna
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
PRO	ocena objawów choroby przez pacjentki (ang. patient-reported outcomes)
PTG	Polskie towarzystwo Ginekologów i Położników
PTGO	Polskie towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SGO	The Society of Gynecologic Oncology
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
TFST	czas do najbliższego kolejnego cyklu leczenia (ang. time to first subsequent treatment)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści.....	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia	11
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji.....	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	15
3.2. Dodatkowe informacje.....	22
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	23
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	24
6. Konkurencyjność cenowa	28
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	30
8. Piśmiennictwo.....	31
9. Załączniki	33
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	33

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zejula (niraparib), kapsułki twarde 100 mg, we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- przebieg leczenia: rozpoznanie w 2014 r., leczenie indukcyjne: Taxol / CBDCA 7x do 11.2014 r., leczenie operacyjne (usunięcie macicy z przydatkami, omentektomia, cholecystektomia, limfadenektomia (12.2014 r.); wznowa choroby w 2017 r.: chemioterapia Taxol / CBDCA 6x; progresja w 11.2018 r. (przerzuty do sieci, węzłów): chemioterapia Taxol.CBDCA 6x do 4.2019 r.; progresja w 01.2020 r. – chemioterapia Taxol / CBDCA do 05.2020 r. – częściowa odpowiedź na leczenie (PR);
- pacjentka bez mutacji BRCA – brak możliwości leczenia olaparibem
- w badaniu hist-pat: carcinoma serosum G3, otrzewna – przerzuty, brak przerzutów w węzłach chłonnych (0/24).

Minister Zdrowia przekazał Agencji dodatkowe informacje dotyczące populacji docelowej: „u pacjenta, dla którego wystąpiono z wnioskiem o wydanie zgody na przedmiotowego leku stwierdzono platynowrażliwość (uzyskiwano odpowiedź na leczenie po każdorazowym zastosowaniu karboplatyny w skojarzeniu z taksanem)”; „u pacjentki po zastosowaniu leczenia stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie (częściowa remisja zmian)”; „lek Zejula będzie stosowany w ramach leczenia podtrzymującego”.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. produkt leczniczy Zejula (niraparib) nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

Produkt leczniczy Zejula (niraparib) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Rak jajnika stanowi heterogenną grupę patologii, które klasyfikowane są ze względu na typ histologiczny i stopień zróżnicowania.

Obecnie obowiązująca klasyfikacja histopatologiczna wyróżnia ponad 70 typów guzów, które mogą występować w jajniku. Można je podzielić na dwie duże grupy: nowotwory nabłonkowe i nienabłonkowe. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe (ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika), do których zaliczamy guzy wywodzące się z nabłonka pokrywającego jajnik oraz z jego podścieliska. Wyróżniamy nowotwory nabłonkowe: surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, guzy z komórek przejściowych, mieszane, niezróżnicowane, niesklasyfikowane.

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce w 2017 r. znajdowały się na 6. miejscu (około 3775 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2670 zgonów rocznie) kobiet.

Zgodnie z wytycznymi ESMO 2013/2020, pomimo zastosowania optymalnego leczenia chirurgicznego oraz podania chemioterapii paklitaksel-karboplatyna, u około 70% pacjentów z rakiem jajnika w okresie pierwszych 3 lat dochodzi do nawrotu choroby. Rokowanie i prawdopodobieństwo odpowiedzi na terapię drugiej i kolejnych linii leczenia zależą w dużej mierze od czasu wolnego od progresji choroby po ostatniej dawce poprzedniej linii chemioterapii. Wyróżnia się: platynoniewrażliwość (5,3% pacjentek), platynooporność (17,2%), częściową platynowrażliwość (22,7%) oraz platynowrażliwość (33,5%).

U 3,7% wznowa występuje 60–120 miesięcy po zakończeniu leczenia I rzutu.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowiska prof. Zbigniewa Kojasa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej, przedstawionego w raporcie OT.422.36.2020 dot. produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab), skutkiem następstw nawrotowego raka jajnika (ICD-10: C56) są: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia. Ponadto, zgodnie z opinią [redacted], przedstawioną w ww. raporcie, „w tym zaawansowaniu jest to choroba, której nie można wyleczyć aczkolwiek

można uzyskać długotrwałą remisję. Zazwyczaj po leczeniu operacyjnym i chemioterapii następuje remisja. Czas remisji jest różny, ale zawsze należy spodziewać się nawrotu. Także po ponownej chemioterapii następuje nawrót, skraca się okres remisji i z czasem może dojść do wytworzenia oporności na stosowaną chemioterapię”.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono i włączono do niniejszego opracowania 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą spełniającą kryteria włączenia: Ruscito 2020, w których oceniano inhibitory PARP (w tym niraparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z pierwotnym i nawrotowym rakiem jajnika; Staropoli 2018, dotyczący zastosowania inhibitorów PARP (w tym niraparibu) w leczeniu nabłonkowego raka jajnika oraz Liu 2018, dotyczący ryzyka występowania wybranych toksyczności żołądkowo-jelitowych związanych ze stosowaniem inhibitorów polimerazy poli (αDP-rybozy) (PARP) (w tym niraparibu) w leczeniu raka jajnika. Dodatkowo, w niniejszym opracowaniu przedstawiono także dane z badania ENGOT-OV16/NOVA (opisanego we wszystkich włączonych przeglądach systematycznych) zawierające szerszy opis skuteczności i bezpieczeństwa w grupie odpowiadającej populacji wnioskowanej, tj. w grupie pacjentek bez mutacji BRCA.

Przeglądy systematyczne

W publikacjach Ruscito 2020 i Staropoli 2018 wyniki skuteczności niraparibu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika bez mutacji BRCA, pochodzą z tego samego badania (ENGOT-OV16/NOVA). W odniesieniu do przeżycia, jedynie dane dotyczące czasu bez progresji (PFS) były dostępne ze wszystkich włączonych badań.

We wszystkich badaniach potwierdzono znaczną korzyść w zakresie PFS u pacjentów leczonych inhibitorami PARP w porównaniu z ramieniem kontrolnym: niraparib vs placebo, pacjenci bez mutacji BRCA: HR=0,45 (95% CI: 0,34; 0,60) (Ruscito 2020, Staropoli 2018); rukaparyb vs placebo: HR=0,19 (95% CI: 0,07; 0,52) (Ruscito 2020); rukaparyb vs placebo: HR= 0,32 (95% CI: 0,24; 0,42) (Staropoli 2018).

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania niraparibu, wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej (bez względu na obecność mutacji BRCA). W publikacji Staropoli 2018 wykazano różnice w profilu bezpieczeństwa poszczególnych PARP. W szczególności toksyczność hematologiczna była istotnie związana ze stosowaniem NIRA, natomiast ból brzucha związany był ze stosowaniem rukaparybu. Natomiast w przeglądzie Liu 2018 wykazano, iż pacjenci leczeni niraparibem mieli zwiększone ryzyko wystąpienia nudności, wymiotów i zaparc w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, natomiast pacjenci otrzymujący rukaparyb mieli zwiększone ryzyko wystąpienia nudności, wymiotów, biegunki oraz zaparc w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Badanie ENGOT-OV16/NOVA

Według autorów badania, w momencie zablokowania bazy danych wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) były niedojrzałe. W okresie obserwacji, w populacji ogólnej, zmarło 60 z 372 pacjentów (16,1%) w grupie niraparibu i 35 z 181 (19,3%) w grupie placebo.

Wyniki badania potwierdziły główny cel badania – statystycznie istotną poprawę PFS w grupie otrzymującej niraparib w monoterapii podtrzymującej w porównaniu z grupą placebo, w tym w kohorcie bez mutacji BRCA (HR 0,45; 95% CI: 0,338–0,607; p< 0,0001). W populacji bez mutacji BRCA, również czas wolny od progresji po pierwszej kolejnej terapii (PFS2) był istotnie statystycznie dłuższy w grupie leczonej niraparibem niż w grupie placebo (NIRA: 18,6 mies. vs PLC: 15,6 mies., HR=0,69; 95% CI: 0,49-0,96; p=0,03).

Wyniki leczenia w opinii pacjentów oceniane na podstawie walidowanych kwestionariuszy (FOSI i EQ-5D) wskazują, że pacjentki w grupie leczonej niraparibem nie zgłaszały różnic pod względem parametrów oceny jakości życia w porównaniu z pacjentkami z grupy otrzymującej placebo.

Ocena drugorzędowych punktów końcowych, interwał bez chemioterapii (CFI), czas do najbliższego kolejnego cyklu leczenia (TFST) i PFS po pierwszej kolejnej terapii (PFS2), wykazała statystycznie istotne i trwałe działanie lecznicze w grupie leczonej niraparibem w kohorcie bez mutacji BRCA.

Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ogólnej. Zarówno zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u większego odsetka pacjentów leczonych niraparibem niż placebo (odpowiednio: 100% vs 95,5% i 30,0% vs 15,1%).

Zgodnie z ChPL Zejula, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych niraparibu należą: zakażenie układu moczowego, małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, kołatania serca, nadciśnienie tętnicze, duszność, kaszel, zapalenie nosa i gardła, nudności, zaparcia, wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, bóle pleców, bóle stawów, uczucie pieczenia, osłabienie.

Ponadto, do działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną może stanowić rukaparyb.

Efektywność kliniczna rukaparyb została przedstawiona części „Efektywność kliniczna i praktyczna” niniejszego rozdziału.

Konkurencyjność cenowa

Na podstawie wytycznych klinicznych uznano, że alternatywną technologią dla niraparibu jest rukaparyb.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Zejula (niraparib) wynosi: ████████ PLN. Natomiast koszt 3 miesięcy terapii technologią alternatywną, tj. rukaparybem wynosi 194,16 tys. PLN.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leku oraz długości terapii.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 27.07.2020 r., znak PLD.4530.1951.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 28.07.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Zejula (niraparib), kapsułki twarde á 100 mg, 84 tabletki w opakowaniu we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- przebieg leczenia:
 - rozpoznanie w 2014 r., leczenie indukcyjne: Taxol / CBDCA 7x do 11.2014 r.,
 - leczenie operacyjne (usunięcie macicy z przydatkami, omentektomia, cholecystektomia, limfadenektomia (12.2014 r.);
 - wznowa choroby w 2017 r.: chemioterapia Taxol¹ / CBDCA² 6x;
 - progresja w 11.2018 r. (przerzuty do sieci, węzłów): chemioterapia Taxol.CBDCA 6x do 4.2019 r.;
 - progresja w 01.2020 r. – chemioterapia Taxol / CBDCA do 05.2020 r. – PR (częściowa odpowiedź na leczenie);
- pacjentka bez mutacji BRCA – brak możliwości leczenia olaparibem
- w badaniu hist-pat: carcinoma serosum G3, otrzewna – przerzuty, brak przerzutów w węzłach chłonnych (0/24).

W dniu 4.08.2020 r. Minister Zdrowia przekazał Agencji opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej dotyczącą niniejszego zlecenia. W swojej opinii dr Wiesław Bał wskazał, iż „wniosek jest uzasadniony medycznie”.

W związku z wątpliwościami dotyczącymi wnioskowanego wskazania, tj. wrażliwości przedmiotowego pacjenta na leczenie platyną oraz technologii lekowej (stosowania produktu leczniczego Zejula w ramach leczenia podtrzymującego, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem), pismem z dnia 6.08.2020 r. zwrócono się do MZ z prośbą o ww. informacje.

W dniu 10.08.2020 r., znak PLD.4530.1951.2020.3.AK (data wpływu do Agencji 10.08.2020 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji dodatkowe informacje dotyczące populacji docelowej:

- „u pacjenta, dla którego wystąpiono z wnioskiem o wydanie zgody na przedmiotowego leku stwierdzono platynowrażliwość (uzyskiwano odpowiedź na leczenie po każdorazowym zastosowaniu karboplatyny w skojarzeniu z taksanem)”;
- „u pacjentki po zastosowaniu leczenia stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie (częściowa remisja zmian)”;
- „lek Zejula będzie stosowany w ramach leczenia podtrzymującego”.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. produkt leczniczy Zejula (niraparib) nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

Produkt leczniczy Zejula (niraparib) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

2.1. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10: C56 – Nowotwór złośliwy jajnika

Definicja

Rak jajnika stanowi heterogenną grupę patologii, które klasyfikowane są ze względu na typ histologiczny i stopień zróżnicowania.

¹ Substancją czynną w produkcie leczniczym Taxol jest paklitaksel.

² CBDCA: karboplatyna

Obecnie obowiązująca klasyfikacja histopatologiczna wyróżnia ponad 70 typów guzów, które mogą występować w jajniku. Można je podzielić na dwie duże grupy: nowotwory nabłonkowe i nienabłonkowe. Najczęściej rozpoznawane są nowotwory nabłonkowe (ponad 95% nowotworów złośliwych jajnika), do których zaliczamy guzy wywodzące się z nabłonka pokrywającego jajnik oraz z jego podścieliska. Wyróżniamy nowotwory nabłonkowe: surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, guzy z komórek przejściowych, mieszane, nieodróżniane, niesklasyfikowane. Do nowotworów nienabłonkowych zaliczamy guzy wywodzące się z pierwotnej komórki rozrodczej, swoiste dla gonad, mieszane i nienabłonkowe guzy przerzutowe. Nowotwory te występują znacznie rzadziej niż nowotwory nabłonkowe.

[PTG 2016, PTGO 2017]

Epidemiologia

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce w 2017 r. znajdowały się na 6. miejscu (około 3775 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (około 2670 zgonów rocznie) kobiet.

[dane KRN]

Tabela 1. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka jajnika (ICD-10: C56) w Polsce w roku 2017 [dane KRN]

Rok	Zachorowania [na 100 000]		Zgony [na 100 000]	
	ASW ³	ESP2013 ⁴	ASW	ESP2013
2017	10,9	18,8	6,3	13,2

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące zachorowalności i śmiertelności z powodu raka jajnika w Polsce w latach 2015-2017 r. na podstawie danych KRN.

Tabela 2. Zachorowalność i śmiertelność z powodu raka jajnika, ICD-10: C56 w Polsce w latach 2015-2017

Rok	Liczba pacjentek z rozpoznaniem C56	Zgony pacjentek z rozpoznaniem C56
2015	3 735	2 768
2016	3 717	2 639
2017	3 775	2 670

Rokowanie

Zgodnie z wytycznymi ESMO 2013/2020, pomimo zastosowania optymalnego leczenia chirurgicznego oraz podania chemioterapii paklitaksel-karboplatyna, u około 70% pacjentów z rakiem jajnika w okresie pierwszych 3 lat dochodzi do nawrotu choroby. Rokowanie i prawdopodobieństwo odpowiedzi na terapię drugiej i kolejnych linii leczenia zależą w dużej mierze od czasu wolnego od progresji choroby po ostatniej dawce poprzedniej linii chemioterapii. Wyróżnia się:

- platynoniewrażliwość (ang. platinum-refractory) – definiowaną jako stan pacjentów z progresją choroby w trakcie leczenia lub w ciągu 4 tygodni po podaniu ostatniej dawki (5,3% pacjentek);
- platynooporność (ang. platinum-resistant) – definiowaną jako stan pacjentów, u których wystąpiła progresja w ciągu 6 miesięcy od terapii opartej na pochodnych platyny (17,2% pacjentek);
- częściową platynowrażliwość – nawrót w okresie 6-12 mies. (22,7% pacjentek);
- platynowrażliwość – nawrót po ponad 12 mies. (33,5% pacjentek).

Ponadto kategoria platynoniewrażliwość / platynooporność obejmuje pacjentów, u których choroba nawraca po jednej lub kilku liniach leczenia.

U 3,7% wznowa występuje 60–120 miesięcy po zakończeniu leczenia I rzutu.

[ESMO 2013, PTGO 2017]

³ ASW – standaryzacja współczynników według standardowej populacji świata ASW (tzw. Segi standard) – metoda tradycyjnie stosowana w publikacjach Krajowego Rejestru Nowotworów

⁴ ESP2013 – standaryzacja współczynników według standardowej populacji Europy z 2013 r. – metoda rekomendowana przez Eurostat

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Według stanowiska prof. Zbigniewa Kojasa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej, przedstawionego w raporcie OT.422.36.2020⁵ dot. produktu leczniczego Avastin (bevacyzumab), skutkiem następstw nawrotowego raka jajnika (ICD-10: C56) są: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia. Ponadto, zgodnie z opinią [redacted], przedstawioną w ww. raporcie, „w tym zaawansowaniu jest to choroba, której nie można wyleczyć aczkolwiek można uzyskać długotrwałe remisje. Zazwyczaj po leczeniu operacyjnym i chemioterapii następuje remisja. Czas remisji jest różny, ale zawsze należy spodziewać się nawrotu. Także po ponownej chemioterapii następuje nawrót, skraca się okres remisji i z czasem może dojść do wytworzenia oporności na stosowaną chemioterapię”.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Zejula]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Zejula (niraparib), kapsułki twarde, 100 mg, opakowanie á 84 ⁶ kapsułki, kod EAN: 05909991425494*
Wnioskowane wskazanie	Nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56) Dodatkowe informacje: <ul style="list-style-type: none"> • przebieg leczenia: rozpoznanie w 2014 r., leczenie indukcyjne: Taxol / CBDCA 7x do 11.2014 r., leczenie operacyjne (usunięcie macicy z przydatkami, omentektomia, cholecystektomia, limfadenektomia (12.2014 r.); wznowa choroby w 2017 r.: chemioterapia Taxol / CBDCA 6x; progresja w 11.2018 r. (przerzuty do sieci, węzłów): chemioterapia Taxol.CBDCA 6x do 4.2019 r.; progresja w 01.2020 r. – chemioterapia Taxol / CBDCA do 05.2020 r. – PR; • pacjentka bez mutacji BRCA – brak możliwości leczenia olaparibem; • w badaniu hist-pat: carcinoma serosum G3, otrzewna – przerzuty, brak przerzutów w węzłach chłonnych (0/24).
Wskazania zarejestrowane	Produkt Zejula jest przeznaczony do stosowania w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika (ang. high grade), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny.
Wnioskowane dawkowanie	1 x 3 kapsułki / dobę
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

* Lek Zejula (niraparib) jest dostępny także w opakowaniach zawierających 28 kapsułek (kod EAN: 05909991425470) oraz 56 kapsułek (kod EAN: 05909991425487).

Oceniane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Komentarz Agencji: Rejestracja przez EMA produktu leczniczego Zejula została oparta na badaniu fazy III prowadzonym z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (ENGOT-OV16 / NOVA) u pacjentek z nawrotem głównie słabo (nisko) zróżnicowanego raka surowiczego nabłonkowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które były platynowrażliwe, u których uzyskano odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR) przez okres ponad 6 miesięcy, licząc od przedostatniego cyklu leczenia platyną. Kryteria kwalifikacji do leczenia niraparibem obejmowały: odpowiedź (CR lub PR) na leczenie po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii platyną. Stężenia CA-125 powinny być prawidłowe (bądź zmniejszenie stężenia CA-125 o > 90% od wartości początkowych) po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia platyną, a stan kliniczny powinien być stabilny przez co najmniej 7 dni. Pacjentki nie mogły być uprzednio leczone inhibitorem PARP, w tym produktem Zejula. Pacjentki zakwalifikowane do badania przydzielono do jednej z dwóch kohort na podstawie wyniku testu mutacji zarodkowej BRCA: do kohorty z mutacją gBRCA lub do kohorty bez mutacji gBRCA.

⁵ OT.422.36.2020: Avastin (bevacizumab) we wskazaniu: nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56).

⁶ W zleceniu MZ wskazano błędny numer pozwolenia na dopuszczenie, prawidłowy nr dla produktu leczniczego Zejula (niraparib), 100 mg, opakowanie á 84 to: EU/1/17/1235/001.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania niraparibu u pacjentów nawrotem i progresją nowotworu złośliwego jajnika, którzy wcześniej byli leczeni operacyjnie oraz u których zastosowano chemioterapię opartą na platynie, wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.08.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjentki z nawrotem i progresją nowotworu złośliwego jajnika po leczeniu operacyjnym oraz zastosowaniu terapii paklitaksel / karboplatyna Dodatkowe informacje: pacjent bez mutacji BRCA, z nowotworem platinowrażliwym.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia.
Interwencja (I)	niraparib stosowany w ramach leczenia podtrzymującego	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne; • badania retrospektywne; • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: prace pogładowe, listy, przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

Selekcję badań wykonało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 3 przeglądy systematyczne:

- Ruscito 2020 – przegląd systematyczny z metaanalizą randomizowanych badań klinicznych II/III fazy, w których oceniano inhibitory PARP (w tym niraparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentów z pierwotnym i nawrotowym rakiem jajnika.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki wyłącznie odnoszące się do populacji bez mutacji BRCA.

- Staropoli 2018 – przegląd systematyczny z metaanalizą, dotyczący zastosowania inhibitorów PARP (w tym niraparibu) w leczeniu nabłonkowego raka jajnika.
- Liu 2018 – przegląd systematyczny z metaanalizą, dotyczący ryzyka występowania wybranych toksyczności żołądkowo-jelitowych związanych ze stosowaniem inhibitorów polimerazy poli (αDP-rybozy) (PARP) (w tym niraparibu) w leczeniu raka jajnika.

Do wszystkich odnalezionych przeglądów włączono badanie rejestracyjne produktu leczniczego Zejula (niraparib): badanie ENGOT-OV16/NOVA. Jednakże, w odniesieniu do skuteczności, przedstawiono w nich jedynie wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS) (Ruscito 2020, Staropoli 2018). W związku z tym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono także dane z badania ENGOT-OV16/NOVA zawierające szerszy opis skuteczności i bezpieczeństwa w grupie odpowiadającej populacji wnioskowanej, tj. w grupie pacjentek bez mutacji BRCA.

Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>ENGOT-OV16/NOVA (Mirza 2016, Oza 2018, Matulonis 2019, del Campo 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Tesaro: A GSK Company</p>	<p>Międzynarodowe randomizowane badanie kliniczne III fazy, podwójnie zaślepione, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo niraparibu u pacjentek z nawrotem głównie słabo (nisko) zróżnicowanego raka surowiczego nabłonkowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które były platynowrażliwe, u których uzyskano odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR) przez okres ponad 6 miesięcy, licząc od przedostatniego cyklu leczenia platyną.</p> <p>Pacjentki zakwalifikowane do badania przydzielono do jednej z dwóch kohort na podstawie wyniku testu mutacji zarodkowej BRCA. W obrębie każdej kohorty pacjentki losowo przydzielono do grupy leczonej niraparibem lub otrzymującej placebo w stosunku 2:1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: <i>superiority</i>; • okres obserwacji: mediana: 16,9 mies. <ul style="list-style-type: none"> - mediana okresu obserwacji w grupie bez mutacji BRCA: 17,5 mies. • interwencja: <ul style="list-style-type: none"> - niraparib (NIRA): 300 mg/d - placebo (PLC): raz dziennie <p>Terapię podawano w 28-dniowych cyklach (bez przerw pomiędzy poszczególnymi cyklami), do wystąpienia progresji choroby.</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> 553</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci bez mutacji BRCA* <ul style="list-style-type: none"> - NIRA: 234, - PLC: 116. <p>Autorzy badania wskazali, iż nie było znaczących różnic między grupami NIRA i PLC w zakresie charakterystyki pacjentów.</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie (populacja bez mutacji BRCA):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie platyną: <ul style="list-style-type: none"> - uzyskana odpowiedź całkowita: NIRA: 50%, PLC: 51,7%; - uzyskana odpowiedź częściowa: NIRA: 50%, PLC: 48,3%; • liczba wcześniejszych linii chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> - 1: 0%; - 2: NIRA: 66,2%, PLC: 66,4%; - ≥ 3: NIRA: 33,8%, PLC: 32,8%.

* Dla populacji pacjentów bez mutacji BRCA przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do skuteczności, natomiast wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ogólnej (z lub bez mutacji BRCA).

Ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z aktywnym komparatorem;
- odnalezione przeglądy systematyczne były umiarkowanej (Ruscito 2020, Staropoli 2018) i krytycznie niskiej (Liu 2018) jakości;
- w odnalezionych przeglądach systematycznych włączono w większości te same badania, w każdym przeglądzie jedynym włączonym badaniem dotyczącym wcześniej leczonych pacjentów z nawrotem i progresją nowotworu złośliwego jajnika, bez mutacji BRCA, u których zastosowano terapię podtrzymującą niraparibem było badanie ENGOT-OV16/NOVA;
- w odnalezionych przeglądach systematycznych oraz badaniu ENGOT-OV16/NOVA nie przedstawiono wyników odnoszących się do przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych niraparibem;
- w odnalezionych przeglądach systematycznych oraz badaniu ENGOT-OV16/NOVA wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono jedynie dla populacji ogólnej (z lub bez mutacji BRCA);
- w przeglądzie systematycznym Liu 2018 nie przedstawiono wyników dla populacji bez mutacji BRCA;

- w badaniu ENGOT-OV16/NOVA populacja nie w pełni odpowiadała populacji wnioskowanej: w populacji bez mutacji BRCA, jajnik jako pierwotne umiejscowienie nowotworu był wskazany u 82,1% pacjentów w grupie NIRA i u 82,8% pacjentów w grupie PLC.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wyniki przeglądów systematycznych

Tabela 6. Przeglądy systematyczne [Ruscito 2020, Staropoli 2018, Liu 2018]

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu
<p>Ruscito 2020</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> publikacja nie miała źródeł finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak danych</p>	<p>Wyszukiwanie systematyczne przeprowadzono w grudniu 2019 r. w następujących bazach: PubMed, Embase i Scopus, przejrano również dane bibliograficzne odnalezionych badań. Zastosowano słowa kluczowe: „Parp-Inhibitor” oraz „ovar*⁷”. Selekcji badań dokonały 2 niezależnie działające osoby, w przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłaczano w drodze konsensusu.</p> <p>PICOS:</p> <p>P: pacjenci z pierwotnym i nawrotowym rakiem jajnika;</p> <p>I: inhibitory PARP, stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią i/lub terapiami celowymi;</p> <p>C: placebo (PLC) / wyłącznie chemioterapia / wyłącznie terapia celowana;</p> <p>O: punkty końcowe (PK) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, pierwszorzędowym PK było przeżycie wolne od progresji (PFS), drugorzędowym PK była toksyczność terapii (nudności, wymioty, zmęczenie, biegunka,</p>	<p>Do przeglądu włączono ogółem 13 badań (Ladermann 2012 (STUDY 19), Ladermann 2014 (wcześniej zaplanowana retrospektywna analiza badania STUDY 19), Liu 2014, Oza 2014, Kummur 2015, Mirza 2016 (ENGOT-OV16/NOVA), Coleman 2017 (ARIEL3), Pujade-Lauraine 2017 (SOLO-2), Moore 2018 (SOLO-1), Mirza 2019 (AVANOVA2), Gonzalez-Martin 2019 (PRIMA), Ray-Coquard 2019 (PAOLA-1), Coleman 2019 (VELIA)), spośród których do 2 włączono tę samą populację. Ogólna liczebność populacji wynosiła 5 171 pacjentów (liczebność populacji w poszczególnych badaniach wynosiła od 75 do 1 140 pacjentów). W 3 z włączonych badań interwencję stanowił niraparib (NIRA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie ENGOT-OV16/NOVA (Mirza 2016) – pacjenci z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, NIRA w monoterapii (300 mg/d) vs PLC; • w badaniu AVANOVA2 (Mirza 2019) – pacjenci z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, NIRA (300 mg/d) w skojarzeniu z bewacyzumabem (Beva) porównywano z NIRA stosowanym w monoterapii (300 mg/d), • w badaniu PRIMA (Gonzalez-Martin 2019) – pacjenci z pierwotnym zaawansowanym rakiem jajnika, NIRA w monoterapii (300 lub 200 mg/d) porównywano z PLC. Pacjenci otrzymywali niraparib po ukończeniu pierwszej linii standardowej chemioterapii. <p>Komentarz analityka Agencji: ze względu na fakt, iż zlecenie MZ dotyczy pacjenta, który otrzymał > 1 linię chemioterapii, w niniejszym opracowaniu odstąpiono od przedstawienia wyników badania PRIMA.</p> <p>Jedynie w badaniu ENGOT-OV16/NOVA (Mirza 2016) przedstawiono wyniki osobno dla subpopulacji bez mutacji BRCA.</p> <p>Skuteczność</p> <p><u>Inhibitory PARP w leczeniu podtrzymującym w nawrotowym, platynowrażliwym raku jajnika</u></p> <p>Włączono 4 badania (w tym ENGOT-OV16/NOVA): 1 079 pacjentów otrzymywało inhibitory PARP (NIRA, olaparib (OLA) lub rukaparyb), a 598 otrzymywało placebo, terapia trwała do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Populacja bez mutacji BRCA: stwierdzono mniej wyraźny niż w populacji ogólnej, chociaż nadal istotny statystycznie, wpływ leczenia PARP na PFS u pacjentów bez mutacji BRCA (HR=0,45; 95% CI: 0,35-0,57) <ul style="list-style-type: none"> - NIRA vs PLC, pacjenci bez mutacji BRCA: HR=0,45 (95% CI: 0,34; 0,60), - rukaparyb vs PLC: HR=0,19 (95% CI: 0,07; 0,52). • Populacja ogólna: w grupie pacjentów stosujących inhibitory PARP osiągnięty PFS był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie placebo (HR=0,37; 95% CI: 0,32-0,42; p<0,00001) 	<p>Przeгляд systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II jako przegląd umiarkowanej jakości⁷.</p>

⁷ umiarkowana jakość – przegląd charakteryzuje się więcej niż jednym ograniczeniem, ale nie są to wady krytyczne. Przegląd umiarkowanej jakości umożliwia wnioskowanie i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu
	<p>bóle brzucha, niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia i nadciśnienie). Przeżycie całkowite (OS) nie stanowiło PK w metaanalizie, ponieważ dane te były dostępne tylko dla jednego badania.</p> <p>S: badania RCT II/III fazy, publikacje w języku angielskim. Publikacje przeglądowe, opisy przypadków, artykuły redakcyjne, listy oraz nierandomizowane badania kliniczne były wykluczane.</p>	<p>- NIRA vs PLC, pacjenci bez mutacji BRCA: HR=0,45 (95% CI: 0,34; 0,60), - NIRA vs PLC, pacjenci z mutacją BRCA: HR= 0,27 (95% CI: 0,17; 0,42), - rukaparyb vs PLC: HR= 0,36 (95% CI: 0,29; 0,44).</p> <p><u>Leczenie skojarzone, zawierające inhibitory PARP</u></p> <p>Włączono 2 badania (w tym AVANOVA2): 92 pacjentów otrzymywało inhibitory PARP (niraparib lub olaparib) oraz terapię celowaną (bewacyzumab lub cedyranib), 95 otrzymywało tylko inhibitory PARP, terapia trwała do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Populacja bez mutacji BRCA: dodanie terapii celowanej do terapii inhibitorami PARP dawało najlepszy efekt (HR=0,36; 95% CI: 0,21–0,63; p=0,0003) <ul style="list-style-type: none"> - NIRA vs NIRA + Beva: HR=0,40 (95% CI: 0,19; 0,85). • Populacja ogólna: terapia skojarzona inhibitorami PARP i bewacyzumabem / cedyranibem w porównaniu do terapii inhibitorami PARP istotnie statystycznie wydłuża PFS (HR=0,38; 95% CI: 0,26-0,55; p<0,00001) <ul style="list-style-type: none"> - NIRA vs NIRA + Beva: HR=0,35 (95% CI: 0,21; 0,58), <p>Bezpieczeństwo – ciężka toksyczność</p> <p><u>Inhibitory PARP vs PLC</u></p> <p>W grupie leczonej inhibitorami PARP, w porównaniu z PLC, istotnie statystycznie częściej występowała ciężka niedokrwistość (OR=10,51; 95% CI: 5,27–20,96; p<0,00001).</p> <p><u>Inhibitory PARP + terapia celowana vs inhibitory PARP</u></p> <p>Analiza zbiorcza wykazała, że istotną różnicę w zakresie występowania ciężkiego nadciśnienia tętniczego można było zaobserwować częściej u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, którym podawano PARP w skojarzeniu z bewacyzumabem lub cediranibem w porównaniu z samym PARP (OR=11,03; 95% CI: 1,42-85,92; p=0,02).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Inhibitory PARP są skuteczną opcją w leczeniu zarówno pierwotnych, jak i nawrotowych pacjentów z rakiem jajnika, ze stosunkowo małą częstością występowania ciężkich skutków ubocznych.</p>	
<p>Staropoli 2018</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> PhD program of Magna Graecia University: “molecular oncology and translational and innovative medical and</p>	<p>Wyszukiwanie systematyczne przeprowadzono w następujących bazach: PubMed, Embase i Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library, a także strony ASCO i ESMO. Przejrzano również dane bibliograficzne odnalezionych badań. Wyszukiwanie obejmowało okres od stycznia 2008 r. (od wprowadzenia inhibitorów PARP do badań klinicznych) do kwietnia 2018 r. Zastosowano słowa kluczowe: “ovarian”, “ovary”, “tumor”,</p>	<p>Do przeglądu włączono 5 badań (Coleman 2017, Ledermann 2012, Mirza 2016, Oza 2015, Pujade-Lauraine 2017), spośród nich, w jednym ocenianą interwencją był niraparib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie ENGOT-OV16/NOVA (Mirza 2016⁸) – pacjenci z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, NIRA w monoterapii (300 mg/d) vs PLC. <p>Włączone badania oceniono z wykorzystaniem the Cochrane reviewers' handbook, wszystkie badania uzyskały ocenę A (niskie ryzyko błędu systematycznego).</p> <p>Skuteczność</p> <p>W odniesieniu do przeżycia, jedynie dane dotyczące PFS były dostępne ze wszystkich włączonych badań. We wszystkich badaniach potwierdzono znaczną korzyść w zakresie PFS u pacjentów leczonych inhibitorami PARP w porównaniu z ramieniem kontrolnym. Chociaż znaczną przewagę wykazano we wszystkich podgrupach, zarówno w grupie ogólnej (oszacowany HR=0,38; 95% CI: 0,32-0,46), jak i u pacjentów bez mutacji BRCA (oszacowany HR=0,41; 95% CI: 0,31-0,55), autorzy przeglądu wskazują, że najbardziej ewidentna korzyść</p>	<p>Przegląd systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II jako przegląd umiarkowanej jakości.</p>

⁸ W przeglądzie systematycznym Staropoli 2018 wskazano, iż włączono publikację Mirza 2017, jednak podane dane bibliograficzne wskazują, iż była to publikacja Mirza 2016.

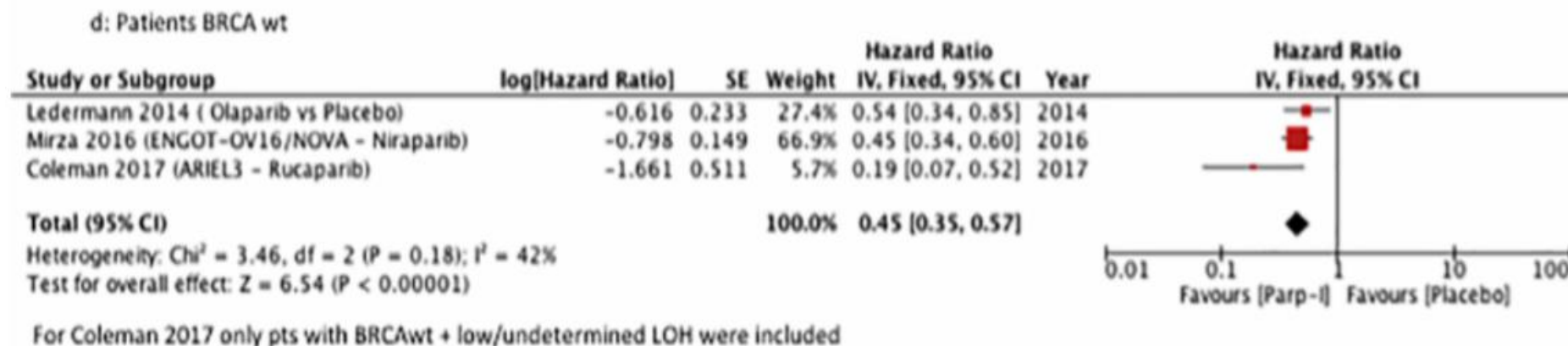
Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu																																																
<p><i>surgical techniques</i></p> <p><u>Konflikt interesów</u>: brak danych</p>	<p>“cancer”, “advanced”, “metastatic”, “therapy”, “PARPi”, “prospective” oraz “randomized”.</p> <p>Selekcji badań dokonały 2 niezależnie działające osoby, rozbieżności rozstrzygał arbiter (trzecia osoba).</p> <p>PICOS:</p> <p>P: pacjenci ze zdiagnozowanym nabłonkowym rakiem jajnika (EOC, ang. epithelial ovarian cancer);</p> <p>I: inhibitory PARP;</p> <p>C: konwencjonalne placebo (jakiegokolwiek inne konwencjonalne leczenie systemowe i / lub obserwacja);</p> <p>O: pierwszorzędownym PK było PFS;</p> <p>S: badania prospektywne i badania RCT z lub bez zaślepienia; publikacje w języku angielskim.</p>	<p>ze stosowania inhibitorów PARP jest widoczna w populacji z mutacją BRCA (oszacowany HR=0,25; 95% CI: 0,21-0,31). Wskazano, iż potencjalnie najlepszą skuteczność w zakresie PFS wykazuje olapar b.</p> <p>Populacja bez mutacji BRCA – wyniki PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NIRA vs PLC: HR=0,45 (95% CI: 0,34; 0,61); • rukaparyb vs PLC: HR= 0,32 (95% CI: 0,24; 0,42). <p>Wyniki porównania pośredniego wskazały na brak istotnych różnic w populacji ogólnej pomiędzy różnymi PARP w zakresie PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OLA vs NIRA: HR=0,667 (95% CI: 0,326–1,365; p=0,268); • OLA vs rukaparyb: HR=0,749 (95% CI: 0,394–1,423; p=0,377) <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Wykazano różnice w profilu bezpieczeństwa poszczególnych PARP. W szczególności toksyczność hematologiczna była istotnie związana ze stosowaniem NIRA, natomiast ból brzucha związany był ze stosowaniem rukaparybu.</p> <p>Tabela 7. Bezpieczeństwo stosowania inhibitorów PARP – zdarzenia niepożądane (AE) (Staropoli 2018)</p> <table border="1" data-bbox="728 670 1780 1364"> <thead> <tr> <th colspan="2">Punkt końcowy</th> <th>NIRA RR (95% CI)</th> <th>Rukaparyb RR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="7">AE ogółem</td> <td>Ból brzucha</td> <td>0,76 (0,57–1,03)</td> <td>1,14 (0,86–1,52)</td> </tr> <tr> <td>Zaparcia</td> <td>1,98 (1,44–2,72)</td> <td>1,52 (1,14–2,03)</td> </tr> <tr> <td>Biegunka</td> <td>0,92 (0,65–1,32)</td> <td>1,45 (1,06–1,98)</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>1,44 (1,18–1,74)</td> <td>1,57 (1,32–1,87)</td> </tr> <tr> <td>Mdłości</td> <td>2,09 (1,7–2,57)</td> <td>2,05 (1,68–2,49)</td> </tr> <tr> <td>Wymioty</td> <td>2,12 (1,48–3,04)</td> <td>2,45 (1,7–3,53)</td> </tr> <tr> <td>Niedokrwistość</td> <td>7,48 (4,29–13,04)</td> <td>6,37 (3,54–11,47)</td> </tr> <tr> <td rowspan="7">Ciężkie AE</td> <td>Ból brzucha</td> <td>0,65 (0,15–2,87)</td> <td>4,54 (0,58–35,54)</td> </tr> <tr> <td>Zaparcia</td> <td>0,98 (0,09–10,69)</td> <td>1,78 (0,37–8,41)</td> </tr> <tr> <td>Biegunka</td> <td>0,24 (0,02–2,67)</td> <td>0,50 (0,07–3,53)</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>14,63 (2,01–106,44)</td> <td>2,52 (0,98–6,48)</td> </tr> <tr> <td>Mdłości</td> <td>2,68 (0,60–11,97)</td> <td>7,06 (0,93–53,25)</td> </tr> <tr> <td>Wymioty</td> <td>3,41 (0,42–27,54)</td> <td>3,78 (0,87–16,36)</td> </tr> <tr> <td>Niedokrwistość</td> <td>91,47 (5,71–1464,79)</td> <td>35,28 (4,94–252,01)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p>	Punkt końcowy		NIRA RR (95% CI)	Rukaparyb RR (95% CI)	AE ogółem	Ból brzucha	0,76 (0,57–1,03)	1,14 (0,86–1,52)	Zaparcia	1,98 (1,44–2,72)	1,52 (1,14–2,03)	Biegunka	0,92 (0,65–1,32)	1,45 (1,06–1,98)	Zmęczenie	1,44 (1,18–1,74)	1,57 (1,32–1,87)	Mdłości	2,09 (1,7–2,57)	2,05 (1,68–2,49)	Wymioty	2,12 (1,48–3,04)	2,45 (1,7–3,53)	Niedokrwistość	7,48 (4,29–13,04)	6,37 (3,54–11,47)	Ciężkie AE	Ból brzucha	0,65 (0,15–2,87)	4,54 (0,58–35,54)	Zaparcia	0,98 (0,09–10,69)	1,78 (0,37–8,41)	Biegunka	0,24 (0,02–2,67)	0,50 (0,07–3,53)	Zmęczenie	14,63 (2,01–106,44)	2,52 (0,98–6,48)	Mdłości	2,68 (0,60–11,97)	7,06 (0,93–53,25)	Wymioty	3,41 (0,42–27,54)	3,78 (0,87–16,36)	Niedokrwistość	91,47 (5,71–1464,79)	35,28 (4,94–252,01)	
Punkt końcowy		NIRA RR (95% CI)	Rukaparyb RR (95% CI)																																																
AE ogółem	Ból brzucha	0,76 (0,57–1,03)	1,14 (0,86–1,52)																																																
	Zaparcia	1,98 (1,44–2,72)	1,52 (1,14–2,03)																																																
	Biegunka	0,92 (0,65–1,32)	1,45 (1,06–1,98)																																																
	Zmęczenie	1,44 (1,18–1,74)	1,57 (1,32–1,87)																																																
	Mdłości	2,09 (1,7–2,57)	2,05 (1,68–2,49)																																																
	Wymioty	2,12 (1,48–3,04)	2,45 (1,7–3,53)																																																
	Niedokrwistość	7,48 (4,29–13,04)	6,37 (3,54–11,47)																																																
Ciężkie AE	Ból brzucha	0,65 (0,15–2,87)	4,54 (0,58–35,54)																																																
	Zaparcia	0,98 (0,09–10,69)	1,78 (0,37–8,41)																																																
	Biegunka	0,24 (0,02–2,67)	0,50 (0,07–3,53)																																																
	Zmęczenie	14,63 (2,01–106,44)	2,52 (0,98–6,48)																																																
	Mdłości	2,68 (0,60–11,97)	7,06 (0,93–53,25)																																																
	Wymioty	3,41 (0,42–27,54)	3,78 (0,87–16,36)																																																
	Niedokrwistość	91,47 (5,71–1464,79)	35,28 (4,94–252,01)																																																

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu																																																									
		Efekt klasy skuteczności nie pozwala na wskazanie preferowanego inhibitora PARP w leczeniu podtrzymującym pacjentów z rakiem jajnika. Główną kwestię przy wyborze leczenia powinien stanowić profil bezpieczeństwa.																																																										
<p>Liu 2018</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Wyszukiwanie systematyczne przeprowadzono w następujących bazach: PubMed, Web of Science oraz Cochrane library. Przejrzano również dane bibliograficzne odnalezionych badań. Zastosowano słowa kluczowe: „PARPis”, „olapar b”, „velipar b”, „niraparib”, „rucaparib” oraz „ovarian cancer”.</p> <p>Selekcji badań dokonały 2 niezależnie działające osoby, w przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu.</p> <p>PICOS:</p> <p>P: pacjenci z rakiem jajnika; I: inhibitory PARP stosowane w monoterapii: olapar b, veliparib, niraparib, rukaparyb; C: nie wskazano; O: pierwszorzędownym PK była częstość występowania incydentów toksyczności ze strony przewodu pokarmowego związanej ze stosowaniem PARP S: prospektywne badania fazy II i III.</p>	<p>Do przeglądu włączono 12 badań (Audeh 2010, Gelmon 2011, Kaye 2012, Ledermann 2012, Liu 2014, Coleman 2015, Bell-McGuinn 2016, Domchek 2016, Mirza 2016, Pujade-lauraine 2017, Swisher 2017, Coleman 2017), w tym 1, w którym jednym ocenianą interwencją był niraparib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie ENGOT-OV16/NOVA (Mirza 20169) – pacjenci z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, NIRA w monoterapii (300 mg/d) vs PLC. <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Pacjenci leczeni PARP mieli zwiększone ryzyko wystąpienia nudności, wymiotów, biegunki i zaparć we wszystkich stopniach ciężkości. Pacjenci leczeni NIRA mieli zwiększone ryzyko wystąpienia nudności, wymiotów i zaparć w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.</p> <p>Tabela 8. Bezpieczeństwo stosowania inhibitorów PARP – zdarzenia niepożądane ogółem (AE) (Liu 2018)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Badanie</th> <th>RR (95% CI)</th> <th>Substancja czynna n/N</th> <th>Gr. kontrolna n/N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Nudności</td> <td>Mirza 2016</td> <td>2,090 (1,698-2,574)</td> <td>NIRA: 270/367</td> <td>63/179</td> </tr> <tr> <td>Coleman 2017</td> <td>2,045 (1,679-2,491)</td> <td>rukaparyb: 280/375</td> <td>69/189</td> </tr> <tr> <td>Ogółem</td> <td>2,002 (1,793-2,235)</td> <td>830/1 137</td> <td>228/628</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Wymioty</td> <td>Mirza 2016</td> <td>2,119 (1,476-3,043)</td> <td>NIRA: 126/367</td> <td>29/179</td> </tr> <tr> <td>Coleman 2017</td> <td>2,448 (1,696-3,534)</td> <td>rukaparyb: 136/375</td> <td>28/189</td> </tr> <tr> <td>Ogółem</td> <td>2,121 (1,747-2,575)</td> <td>400/1 137</td> <td>103/628</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Biegunka</td> <td>Mirza 2016</td> <td>0,923 (0,646-1,317)</td> <td>NIRA: 70/367</td> <td>37/179</td> </tr> <tr> <td>Coleman 2017</td> <td>1,451 (1,065-1,976)</td> <td>rukaparyb: 118/375</td> <td>41/189</td> </tr> <tr> <td>Ogółem</td> <td>1,202 (1,005-1,438)</td> <td>299/1 137</td> <td>137/628</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Zaparcia</td> <td>Mirza 2016</td> <td>1,978 (1,439-2,718)</td> <td>NIRA: 146/367</td> <td>36/179</td> </tr> <tr> <td>Coleman 2017</td> <td>1,523 (1,142-2,032)</td> <td>rukaparyb: 136/375</td> <td>45/189</td> </tr> <tr> <td>Ogółem</td> <td>1,260 (0,881-1,804)</td> <td>353/1 137</td> <td>126/628</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Badanie	RR (95% CI)	Substancja czynna n/N	Gr. kontrolna n/N	Nudności	Mirza 2016	2,090 (1,698-2,574)	NIRA: 270/367	63/179	Coleman 2017	2,045 (1,679-2,491)	rukaparyb: 280/375	69/189	Ogółem	2,002 (1,793-2,235)	830/1 137	228/628	Wymioty	Mirza 2016	2,119 (1,476-3,043)	NIRA: 126/367	29/179	Coleman 2017	2,448 (1,696-3,534)	rukaparyb: 136/375	28/189	Ogółem	2,121 (1,747-2,575)	400/1 137	103/628	Biegunka	Mirza 2016	0,923 (0,646-1,317)	NIRA: 70/367	37/179	Coleman 2017	1,451 (1,065-1,976)	rukaparyb: 118/375	41/189	Ogółem	1,202 (1,005-1,438)	299/1 137	137/628	Zaparcia	Mirza 2016	1,978 (1,439-2,718)	NIRA: 146/367	36/179	Coleman 2017	1,523 (1,142-2,032)	rukaparyb: 136/375	45/189	Ogółem	1,260 (0,881-1,804)	353/1 137	126/628	<p>Przegląd systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II jako przegląd krytycznie niskiej jakości¹⁰.</p>
Punkt końcowy	Badanie	RR (95% CI)	Substancja czynna n/N	Gr. kontrolna n/N																																																								
Nudności	Mirza 2016	2,090 (1,698-2,574)	NIRA: 270/367	63/179																																																								
	Coleman 2017	2,045 (1,679-2,491)	rukaparyb: 280/375	69/189																																																								
	Ogółem	2,002 (1,793-2,235)	830/1 137	228/628																																																								
Wymioty	Mirza 2016	2,119 (1,476-3,043)	NIRA: 126/367	29/179																																																								
	Coleman 2017	2,448 (1,696-3,534)	rukaparyb: 136/375	28/189																																																								
	Ogółem	2,121 (1,747-2,575)	400/1 137	103/628																																																								
Biegunka	Mirza 2016	0,923 (0,646-1,317)	NIRA: 70/367	37/179																																																								
	Coleman 2017	1,451 (1,065-1,976)	rukaparyb: 118/375	41/189																																																								
	Ogółem	1,202 (1,005-1,438)	299/1 137	137/628																																																								
Zaparcia	Mirza 2016	1,978 (1,439-2,718)	NIRA: 146/367	36/179																																																								
	Coleman 2017	1,523 (1,142-2,032)	rukaparyb: 136/375	45/189																																																								
	Ogółem	1,260 (0,881-1,804)	353/1 137	126/628																																																								

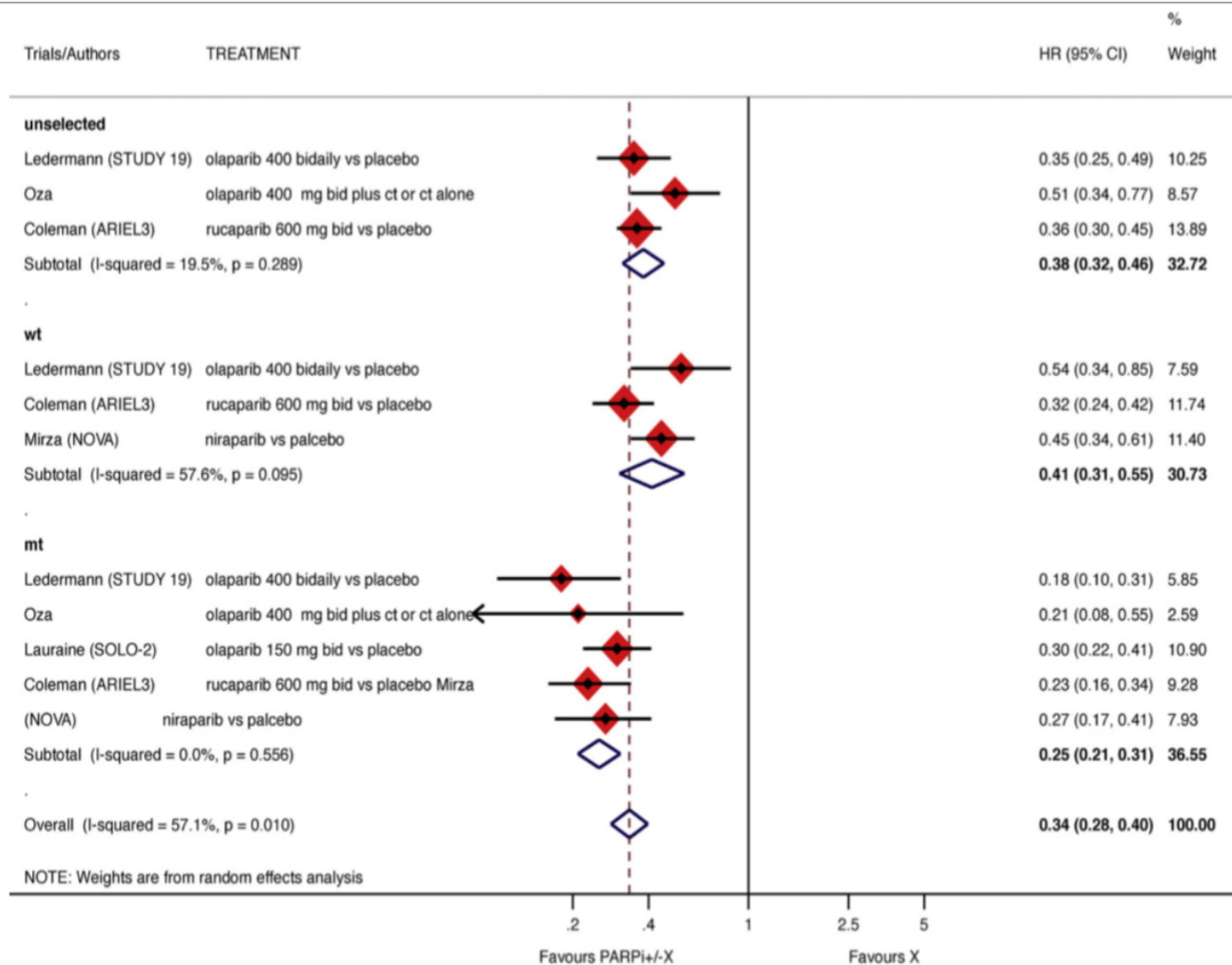
⁹ W przeglądzie systematycznym Staropoli 2018 wskazano, iż włączono publikację Mirza 2017, jednak podane dane bibliograficzne wskazują, iż była to publikacja Mirza 2016.

¹⁰ Krytycznie niska jakość – przegląd charakteryzuje się więcej niż jednym krytycznym ograniczeniem. Na przeglądzie krytycznie niskiej jakości nie należy opierać wnioskowania i kompleksowego podsumowania dostępnych badań. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu
		<p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Ryzyko toksyczności żołądkowo-jelitowej wszystkich stopni związanych ze stosowaniem PARP, z wyjątkiem zaparć, jest znacznie zwiększone u pacjentek z rakiem jajnika, zwłaszcza ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów o dużym nasileniu. Podczas podawania inhibitorów PARP zaleca się ścisłą obserwację kliniczną.</p>	



Ryc. 1. Wyniki metaanalizy Ruscito 2020 – PFS, populacja bez mutacji BRCA



Ryc. 2. Wyniki metaanalizy Staropoli 2018 – PFS, populacja ogólna (unselected) , populacja bez mutacji BRCA (wt) oraz z mutacją BRCA (mt)

Badanie ENGOT-OV16/NOVA

W całej kohorcie bez mutacji BRCA mediana liczby cykli leczenia była większa w grupie leczonej niraparibem (8 cykli) niż w grupie otrzymującej placebo (5 cykli). W grupie otrzymujących niraparib więcej pacjentek kontynuowało leczenie dłużej niż 12 miesięcy (34,2 %) w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo w okresie dłuższym niż 12 miesięcy (21,1 %).

Skuteczność

Według autorów badania, w momencie zablokowania bazy danych **wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) były niedojrzałe. W okresie obserwacji, w populacji ogólnej, zmarło 60 z 372 pacjentów (16,1%) w grupie niraparibu i 35 z 181 (19,3%) w grupie placebo.**

Wyniki badania potwierdziły główny cel badania – statystycznie istotną poprawę PFS w grupie otrzymującej niraparib w monoterapii podtrzymującej w porównaniu z grupą placebo, w tym w kohorcie bez mutacji BRCA (HR 0,45; 95% CI: 0,338–0,607; p< 0,0001).

Jakość życia oceniano na podstawie wyników zgłaszanych przez pacjenta z wykorzystaniem kwestionariusza PRO. Kwestionariusz PRO miał na celu ocenę zarówno objawów specyficznych dla raka jajnika i jakości życia (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian Symptoms Index, FOSI¹¹), a także ogólnego stanu zdrowia (z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D- 5L¹² i skali EQ-VAS¹³). Wyniki leczenia w opinii pacjentów (PRO) oceniane na podstawie walidowanych kwestionariuszy (FOSI i EQ-5D) wskazują, że pacjentki w grupie leczonej niraparibem nie zgłaszały różnic pod względem parametrów oceny jakości życia w porównaniu z pacjentkami z grupy otrzymującej placebo.

Ocena drugorzędowych punktów końcowych, interwał bez chemioterapii (CFI), czas do najbliższego kolejnego cyklu leczenia (TFST) i PFS po pierwszej kolejnej terapii (PFS2), wykazała statystycznie istotne i trwałe działanie lecznicze w grupie leczonej niraparibem w kohorcie bez mutacji BRCA.

Tabela 9. Wyniki skuteczności badania ENGOT-OV16/NOVA

Punkt końcowy	Pacjenci bez mutacji BRCA	
	NIRA N=234	PLC N=116
PFS2*, mediana [mies. (95% CI)]	18,6 (16,2-21,7)	15,6 (13,2-20,9)
	HR=0,69 (0,49-0,96; p=0,03)	
Jakość życia – kwestionariusz PRO [pkt (SD)]	25,4 (3,92)	25,0 (4,07)
	MD=0,4 (95% CI: -0,48; 1,28), p=0,375 **	
CFI, mediana [mies. (95% CI)]	12,7 (11,0-14,7)	8,6 (6,9-10,0)
	HR=0,50 (0,37-0,67; p<0,001)	
TFST, mediana [mies. (95% CI)]	11,8 (9,7-13,1)	7,2 (5,7-8,5)
	HR=0,55 (0,41-0,72; p<0,001)	

* PFS2 - czas od randomizacji do oceny progresji podczas przyjęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej po terapii ocenianym lekiem lub do śmierci (PFS po pierwszej kolejnej terapii).

** Obliczenia własne Agencji

Bezpieczeństwo

Tabela 10. Wyniki bezpieczeństwa z badania ENGOT-OV16/NOVA – populacja ogólna

Punkt końcowy	NIRA N=367	PLC N=179
AE związane z leczeniem [n (%)]	367 (100,0)	171 (95,5)

¹¹ W kwestionariuszu FOSI zakres punktacji mieścił się w zakresie od 0 (ciężkie objawy) do 32 (brak objawów).

¹² EQ-5D-5L obejmuje pięć następujących dziedzin: mobilność, samoopiekę, zwykłe czynności, ból lub dyskomfort oraz lęk lub depresję. Każda domena ma pięć możliwych poziomów odpowiedzi: brak problemów (poziom 1), drobne problemy (poziom 2), umiarkowane problemy (poziom 3), poważne problemy (poziom 4) i ekstremalne problemy (poziom 5).

¹³ Skala VAS mierzy aktualny stan zdrowia w skali od 0 do 100, gdzie zero to najgorszy możliwy do wyobrażenia stan zdrowia, a 100 to najlepszy.

Punkt końcowy	NIRA N=367	PLC N=179
Ciężkie AE związane z leczeniem [n (%)]	110 (30,0)	27 (15,1)
AE związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia [n (%)]	253 (68,9)	9 (5,0)
AE związane z leczeniem, prowadzące do redukcji dawki [n (%)]	244 (66,5)	26 (14,5)
AE związane z leczeniem, prowadzące do zakończenia leczenia [n (%)]	54 (14,7)	4 (2,2)
AE związane z leczeniem, prowadzące do zgonu [n (%)]	0	0

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Zejula (niraparib) należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenie układu moczowego;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie łaknienia;
- zaburzenia psychiczne: bezsenność;
- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku;
- zaburzenia serca: kołatania serca;
- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie tętnicze;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, kaszel, zapalenie nosa i gardła;
- zaburzenia żołądka i jelit: nudności, zaparcia, wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle pleców, bóle stawów;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie pieczenia, osłabienie.

Ponadto, do działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

EMA w swoim raporcie oceniającym potwierdziła skuteczność niraparibu we wskazaniu rejestracyjnym. Wskazano, iż skuteczność została wykazana u wszystkich pacjentów niezależnie od statusu BRCA / HRD (niedobór rekombinacji homologicznej; ang. homologous recombination deficiency), a profil bezpieczeństwa można kontrolować poprzez zmniejszenie dawki. W związku z tym bilans korzyści i ryzyka jest dodatni. [EMA AR 2017]

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 3.08.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
 - Polskie towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO): <http://ptgo.pl/>;
 - Polskie towarzystwo Ginekologów i Położników (PTG): <https://www.ptgin.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
 - European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO): <https://www.estro.org/>;
 - European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): <https://www.esgo.org/>;
- światowe:
 - The Society of Gynecologic Oncology (SGO): <https://www.sgo.org/>.

Wytycznych poszukiwano również w trakcie selekcji badań do przeglądu przeprowadzonego w ramach niniejszego opracowania.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne: polskie z 2017 r. (PTGO), z 206 r. (PTG) i z 2013 r. (PTOK) oraz europejskie z 2013 r., zaktualizowane w 2020 r. (ESMO).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTGO 2017 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika <i>(komentarz analityka Agencji: wytyczne PTGO 2017 opublikowano przed datą pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Zejula (niraparib) przez EMA, tj. przed 16.11.2017 r.)</i></p> <p>Podstawą terapii raka jajnika jest postępowanie skojarzone, które obejmuje leczenie chirurgiczne oraz chemioterapię.</p> <p><u>Leczenie nawrotów</u></p> <p>W dobie obecnej chirurgii i chemioterapii rak jajnika stał się dla większości pacjentek chorobą przewlekłą. Dla większości chorych z rakiem jajnika schorzenie to staje się cyklem następujących po sobie okresów nawrotów i coraz krótszych okresów wolnych od objawów, aż do etapu braku odpowiedzi na leczenie cytostatykami. Uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie jest celem priorytetowym.</p> <p>Zasadniczą metodą leczenia nawrotów jest paliatywna chemioterapia, ale w określonych przypadkach należy rozważyć zabieg resekcji, który w istotny sposób wydłuża czas do progresji</p> <p>Leczenie operacyjne w przypadku nawrotów</p> <p>Badanie DESKTOP III wykazało, że wtórny zabieg cytoredukcyjny u chorych z rakiem jajnika z pierwszą platynowrażliwą wznową, wyselekcjonowanych za pomocą współczynnika AGO, w sposób klinicznie istotny wydłuża czas do progresji (odpowiednio 19,6 i 14 miesięcy). Do czasu uzyskania danych o jego wpływie na całkowity czas przeżycia wtórny zabieg cytoredukcyjny powinien być rozważany jako istotna opcja w leczeniu chorych z rakiem jajnika.</p> <p>Chemioterapia w przypadku nawrotów (II linia leczenia)</p> <p>Podstawą wyboru schematu chemioterapii drugiej linii jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia w przypadku nawrotów platynoopornych <p>Rokowanie u chorych opornych na leczenie pochodnymi platyny jest złe. Częstość odpowiedzi na chemioterapię drugiej linii zwykle nie przekracza 10–15%, a średni czas do progresji wynosi mniej więcej 3 miesiące. W tej grupie nie wykazano większej skuteczności chemioterapii wielolekowej niż monoterapii. Pacjentki takie powinny być zachęcane do udziału w badaniach klinicznych.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Kojarzenie leczenia cytostaticznego z podawaniem bewacyzumabu w tej grupie w istotny sposób wydłuża czas do progresji. Leczenie należy prowadzić u wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych przetrwałych powikłań, z motywacją do leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia w przypadku nawrotów platynowrażliwych <p>W leczeniu nawrotów platynowrażliwych reindukcja z wykorzystaniem wielolekowych schematów zawierających pochodną platyny (wybór schematu powinien odnosić się do spodziewanej toksyczności leczenia) jest skuteczniejsza niż monoterapia analogiem platyny. Odsetek uzyskanych odpowiedzi wzrasta wraz z czasem wolnym od choroby i wynosi 29–70%. W leczeniu nawrotów platynowrażliwych dodanie bewacyzumabu do chemioterapii z następnym podawaniem tego leku w monoterapii do progresji wydłuża PFS. Nie wykazano wydłużenia ogólnego czasu przeżycia.</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP <p>U chorych, które uzyskały odpowiedź na pochodne platyny, a szczególnie w grupie będącej nosicielami mutacji BRCA1/2, zastosowanie niraparibu jako leczenie podtrzymujące istotnie wydłuża czas do progresji.</p> <p>Radioterapia</p> <p>Radioterapia ma znaczenie ograniczone do leczenia zmian ogniskowych (przerzuty do centralnego układu nerwowego, węzłów chłonnych oraz przerzuty do układu kostnego).</p> <p><i>Siła zaleceń / poziom dowodów: nie wskazano</i></p>
PTG 2016 (Polska)	<p>Zasady postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika</p> <p><i>(komentarz analityka Agencji: wytyczne PTG 2016 opublikowano przed datą pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Zejula (niraparib) przez EMA)</i></p> <p><u>Chemioterapia po leczeniu operacyjnym</u></p> <p>Do chemioterapii nie kwalifikuje się chorych w stopniu FIGO IA i IB G1 i G2. U chorych nieoptymalnie wystopniowanych (niekompletny staging chirurgiczny), ale z wynikiem sugerującym chorobę ograniczoną do jajników należy rozważyć stosowanie chemioterapii. Indywidualna rozmowa z chorą oraz dokumentacja podjętych ustaleń jest konieczna. Po pierwotnej cytoredukcji zaleca się 6 cykli chemioterapii. Nie włączamy leczenia biologicznego. Po wykonaniu suboptymalnej cytoredukcji chora kwalifikuje się do chemioterapii oraz leczenia antyangiogennego. Chemioterapię należy rozpocząć nie później niż 4 tygodnie po operacji.</p> <p><i>Metodyka: konsensus ekspertów; Siła zaleceń / poziom dowodów: nie wskazano</i></p>
PTOK 2013 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące nowotworów złośliwych jajnika</p> <p><i>(komentarz analityka Agencji: wytyczne PTOK 2013 opublikowano przed datą pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Zejula (niraparib) przez EMA)</i></p> <p><u>Leczenie nawrotów</u></p> <p>Główną metodą leczenia nawrotów jest paliatywna chemioterapia, ale w określonych przypadkach należy rozważyć zabieg resekcji.</p> <p>Leczenie operacyjne</p> <p>Wtórny zabieg chirurgiczny można rozważać w przypadku wznowy po 12 miesiącach od zakończenia leczenia pierwszej linii, braku płynu w jamie brzusznej oraz potencjalnej możliwości całkowitego wycięcia zmiany. Istotny wpływ na wydłużenie przeżycia mają jedynie zabiegi, w których uzyskano całkowitą makroskopową cytoredukcję.</p> <p>Chemioterapia</p> <p>Podstawą wyboru schematu chemioterapii drugiej linii jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. Skuteczność pierwotnie stosowanego leczenia (przede wszystkim czas od zakończenia chemioterapii pierwszej linii) wyznacza kategorie chorych, które obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> platynoniewrażliwość – progresja nowotworu podczas pierwszej linii leczenia; platynooporność – nawrót do 6 mies. od zakończenia pierwszej linii leczenia; częściowa platynowrażliwość – nawrót w okresie 6-12 mies. od zakończenia pierwszej linii leczenia; platynowrażliwość – nawrót po 12 mies. od zakończenia pierwszej linii leczenia. <p>Paliatywne leczenie systemowe powinno się prowadzić u wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych przetrwałych powikłań, z motywacją do leczenia. W leczeniu nawrotów platynowrażliwych optymalna jest reindukcja z wykorzystaniem wielolekowych schematów zawierających pochodną platyny (wybór schematu powinien odnosić się do spodziewanej toksyczności leczenia). W leczeniu nawrotów platynowrażliwych i platynoopornych dodanie bewacyzumabu do CTH z następnym podawaniem tego leku w monoterapii do czasu wystąpienia progresji lub istotnej toksyczności wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby (nie wykazano wydłużenia ogólnego czasu przeżycia).</p> <p><i>Siła zaleceń / poziom dowodów: nie wskazano</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESMO 2013/2020 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia nawrotów raka jajnika</p> <p>Zgodnie z wytycznymi, pomimo zastosowania optymalnego leczenia chirurgicznego oraz podania chemioterapii paklitaksel-karboplatyna, u około 70% pacjentów z rakiem jajnika w okresie pierwszych 3 lat dochodzi do nawrotu choroby. Rokowanie i prawdopodobieństwo odpowiedzi na terapię drugiej i kolejnych linii leczenia zależą w dużej mierze od czasu wolnego od progresji choroby po ostatniej dawce poprzedniej linii chemioterapii. Wyróżnia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • platynoniewrażliwość (ang. platinum-refractory) – definiowaną jako stan pacjentów z progresją choroby w trakcie leczenia lub w ciągu 4 tygodni po podaniu ostatniej dawki; • platynooporność (ang. platinum-resistant) – definiowaną jako stan pacjentów, u których wystąpiła progresja w ciągu 6 miesięcy od terapii opartej na pochodnych platyny; • częściowa platynowrażliwość – nawrót w okresie 6-12 mies.; • platynowrażliwość – nawrót po ponad 12 mies. <p>Ponadto kategoria platynoniewrażliwość / platynooporność obejmuje pacjentów, u których choroba nawraca po jednej lub kilku liniach leczenia.</p> <p><u>Chemioterapia</u></p> <p>Leczenie pacjentów z platynoniewrażliwością lub platynoopornością powinno koncentrować się na jakości życia i kontroli objawów. Wskazano, iż w badaniach obejmujących tych pacjentów stosowano: paklitaksel, topotekan, PLD i gemcytabinę, a czasami kontynuowano terapię opartą na platynie, w dużych dawkach. Jednakże, ze względu na fakt, iż żaden środek nie okazał się lepszy od innego, wybór terapii powinien opierać się na toksyczności, sytuacji klinicznej pacjenta i wygodzie podawania. Badania randomizowane wskazują, na brak korzyści z chemioterapii skojarzonej w tej grupie pacjentów oraz z występowaniem toksyczności. W związku z tym, zaleca się leczenie sekwencyjne jednym lekiem pacjentów z platynoniewrażliwością lub platynoopornością. [I, A]</p> <p>W przypadku pacjentów z późniejszym nawrotem, powyżej 6 miesięcy, a zwłaszcza powyżej 12 miesięcy, leczeniem z wyboru powinna być chemioterapia dwulekowa z karboplatiną. [I, A] Badania obejmowały porównanie karboplatyny z karboplatiną w połączeniu z paklitakselem, gemcytabiną lub antracykliną – u wszystkich pacjentów wykazano poprawę PFS, ale korzyść w zakresie OS była widoczna tylko w przypadku połączenia karboplatyny i paklitakselu. Wybór pomiędzy różnymi opcjami chemioterapii dwulekowej na bazie platyny powinien opierać się na profilu toksyczności i wygodzie podawania. [I, B]</p> <p>U pacjentów platynowrażliwością z nawrotem jest kilka możliwości leczenia. Większość schematów jest oparta na platynie. [I, B]</p> <p>Chemioterapia nieoparta na związkach platyny powinna być kontynuowana tak długo jak występują korzyści terapeutyczne oraz jest dobrze tolerowana. [V, B]</p> <p><u>Terapia celowana</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewacyzumab w połączeniu z chemioterapią II lub III-linii nieopartą na związkach platyny (paklitaksel, PLD, topotekan) wykazał korzyść w odniesieniu do wskaźnika odpowiedzi guza oraz PFS, był związany z poprawą jakości życia i może być rekomendowany. [I, A] <p>Rekomendowana długość trwania terapii bewacyzumabem pozostaje niejasna. Leczenie zazwyczaj kontynuuje się do czasu wystąpienia progresji. Nie oceniano kontynuowania terapii bewacyzumabem po wystąpieniu progresji u pacjentów z rakiem nawrotowym. [V, B]</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP: <ul style="list-style-type: none"> - leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP (olaparib, niraparib lub rukaparyb) po odpowiedzi na terapię opartą na pochodnych platyny, u chorych z nawracającym rakiem jajnika o wysokim stopniu wrażliwości na związki platyny jest nowym standardem leczenia, niezależnie od statusu BRCA. [I,A] - w przypadku pacjentów z nawracającym rakiem jajnika wrażliwym na związki platyny i mutacją BRCA, którzy nie mogą otrzymać terapii opartej na pochodnych platyny, opcją jest monoterapia rukaparybem. [III, A] <p><i>Poziom dowodów: I – dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności; II – dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane; C – niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane.</i></p>

ESMO – European Society for Medical Oncology; PTGO – Polskie towarzystwo Ginekologii Onkologicznej; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują inne inhibitory PARP: olaparib lub rukaparyb.

Należy jednak zauważyć, że we wniosku MZ wskazano, iż u przedmiotowego pacjenta ze względu na brak mutacji BRCA nie można zastosować terapii olaparibem.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologię alternatywną może stanowić rukaparyb.

Efektywność kliniczna technologii alternatywnej

Efektywność kliniczna rukaparybu została przedstawiona w rozdz. 3.1.3. niniejszego opracowania.

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Niraparib

W załączonym do zlecenia wniosku wskazano wartość netto 3 miesięcy terapii niraparibem (3 opakowania po 84 kapsułki á 100 mg). Dawkowanie wg wniosku obejmuje „1 x 3 kapsułki / dobę”. Nowotwór złośliwy jest wskazaniem rejestracyjnym, a dawkowanie wnioskowany sposób dawkowania odpowiada dawkowaniu zalecanemu w ChPL¹⁴. Wnioskowana ilość opakowań pokrywa zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania w okresie 3 miesięcy terapii (84 dni).

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 18.02.2020 r.) produkt leczniczy Zejula (niraparib) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

Rukaparyb

Według ChPL Rubraca zalecana dawka rukaparybu wynosi 600 mg dwa razy na dobę, co daje całkowitą dawkę dobową 1200 mg.

Według ChPL Rubraca i portalu drugs.com [<https://www.drugs.com/price-guide/rubraca>], z którego zaczerpnięto ceny produktu leczniczego Rubraca, dostępne są następujące prezentacje leku:

- Rubraca 200 mg tabletki powlekane, 60 tabletek;
- Rubraca 250 mg tabletki powlekane, 60 tabletek;
- Rubraca 300 mg tabletki powlekane, 60 tabletek.

Ceny każdej z postaci są takie same i wynoszą 8 727,94 USD, co daje 32 359,71 PLN za opakowanie (539,33 PLN za 1 tabletkę).

Przeliczenia na walutę polską dokonano na podstawie aktualnych średnich kursów walut dostępnych na stronie NBP¹⁵ (dane na dzień 17.08.2020 r.).

Biorąc pod uwagę dawkowanie i planowany okres terapii odpowiadający zleceniu MZ (3 miesiące) do obliczeń przyjęto zużycie 6 opakowań leku Rubraca, 300 mg, 60 tabletek (4 tabletki á 300 mg dziennie).

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej oraz komparatora.

Tabela 12. Ceny i koszty produktu leczniczego Zejula (niraparib) oraz komparatora

	Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii [PLN]
Zejula (niraparib)	według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A
komparator			
Rubraca (rukaparyb)	portal drugs.com https://www.drugs.com/price-guide/rubraca	32 359,71 ^B	194 158,26 ^{B*}

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B brak informacji czy podane ceny są cenami netto / brutto.

* W czasie 3 miesięcznej terapii (84 dni) lekiem Rubraca 300 mg, 60 tabletek (4 tabletki á 300 mg dziennie) zużyciu ulegnie 336 tabletek (5,6 opakowania), natomiast w obliczeniach liczbę potrzebnych na terapię opakowań leku zaokrąglono do liczby całkowitej (czyli 6 opakowań).

¹⁴ „Należy stosować trzy kapsułki twarde 100 mg raz na dobę: całkowita dawka dobową wynosi 300 mg.”

¹⁵ Kurs USD na dzień 17.08.2020 r. ze strony NBP: 3,7076 PLN.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Zejula (niraparib) wynosi: ████████ PLN. Natomiast koszt 3 miesięcy terapii technologią alternatywną, tj. rukaparybem wynosi 194,16 tys. PLN.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leku oraz długości terapii.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych, szczególnie dotyczących liczebności pacjentów platynowrażliwych, u których zastosowano ≥ 3 linie chemioterapii opartej na platynie i paklitakselu, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

del Campo 2019	del Campo J.M., et al.: Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. <i>J.Clin.Oncol.</i> 2019; 37 (32): 2968-2973.
Liu 2018	Liu Y., Meng J., Wang G.: risk of selected gastrointestinal toxicities associated with poly (aDP-ribose) polymerase (ParP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis of published trials. <i>Drug Des Devel.Ther.</i> 2018; 12: 3013-3019.
Matulonis 2019	Matulonis U.A., et al.: Niraparib Maintenance Treatment Improves Time Without Symptoms or Toxicity (TWiST) Versus Routine Surveillance in Recurrent Ovarian Cancer: A TWiST Analysis of the ENGOT-OV16/ NOVA Trial. <i>J.Clin.Oncol.</i> 2019; 37 (34): 3183-3191.
Mirza 2016	Mirza M.R., et al.: Niraparib Maintenance Therapy in Platinum Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2016; 375 (22): 2154–2164.
Oza 2018	Oza A.M., et al.: Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2018; 19(8): 1117-1125.
Ruscito 2020	Ruscito I., et al.: Incorporating Parp-inhibitors in Primary and Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-analysis of 12 phase I/III randomized controlled trials. <i>Cancer Treatment Reviews</i> 2020; 87: 102040
Staropoli 2018	Staropoli N., et al.: The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: “Class Action” or not? A systematic review and meta-analysis. <i>Critical Reviews in Oncology / Hematology</i> 2018; 131: 83–89.

Rekomendacje kliniczne

ESMO 2013	Ledermann J.A., et al.: Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 2013; 24 (Supplement 6): vi24–vi32.
ESMO 2020	ESMO: eUpdate – Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma Treatment Recommendations. Published: 01 April 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-ovarian-cancer-treatment-recommendations (data dostępu: 3.08.2020 r.)
PTG 2016	Basta P., i in.: Zasady postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. <i>Ginekologia i Perinatologia Praktyczna</i> 2016; tom 1; nr 3: 127–129.
PTGO 2017	Basta A., i in.: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. <i>Curr Gynecol Oncol</i> 2017; 15 (1): 5–23.
PTOK 2013	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych: Nowotwory kobiecego układu płciowego. http://onkologia.zalecenia.med.pl/ (data dostępu: 3.08.2020 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Rubraca	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rubraca (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 24.05.2019 r.)
ChPL Zejula	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zejula (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 28.07.2020 r.)
dane KRN	Didkowska J., i in.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Publikacja opracowana ze środków finansowych Ministerstwa Zdrowia w ramach programu wieloletniego pt. Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych, w zakresie zadania „Wspomaganie systemu rejestracji nowotworów”. ISSN 0867-8251. Warszawa 2019.
EMA AR 2017	European Medicines Agency (EMA): Zejula: Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/004249/0000; 14 September 2017; EMA/648982/2017.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Dz.Urz. Min. Zdr. 2020.11), http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2020/11/

OT.422.36.2020 Avastin (bevacizumab) we wskazaniu: nawrotowy rak jajnika (ICD-10 C56). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Raport Agencji nr OT.422.36.2020

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 10.08.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#27	Search: (((((((("niraparib" [Supplementary Concept]) OR (niraparib[Title/Abstract])) OR (Zejula[Title/Abstract])) OR (2-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-2H-indazole-7-carboxamide[Title/Abstract])) OR (((MK 4827[Title/Abstract]) OR (MK4827[Title/Abstract])) OR (MK-4827[Title/Abstract])) OR (((gsk 3985771[Title/Abstract]) OR (gsk3985771[Title/Abstract])) OR (gsk-3985771[Title/Abstract])) OR (((((jnj64091742[Title/Abstract]) OR (jnj 64091742[Title/Abstract])) OR (jnj-64091742[Title/Abstract])) OR (((zl 2306[Title/Abstract]) OR (zl2306[Title/Abstract])) OR (zl-2306[Title/Abstract])) AND (((((((("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR (Ovarian Neoplasm*[MeSH Terms])) OR (((ovarian neoplasm*[Title/Abstract]) OR (neoplasm, ovarian[Title/Abstract])) OR (neoplasms, ovarian[Title/Abstract])) OR (((ovary neoplasm*[Title/Abstract]) OR (neoplasm, ovary[Title/Abstract])) OR (neoplasms, ovary[Title/Abstract])) OR (((ovary cancer*[Title/Abstract]) OR (cancer, ovary[Title/Abstract])) OR (cancers, ovary[Title/Abstract])) OR (((ovarian cancer*[Title/Abstract]) OR (cancer, ovarian[Title/Abstract])) OR (cancers, ovarian[Title/Abstract])) OR (cancer of ovary[Title/Abstract]) OR (cancer of the ovary[Title/Abstract]) OR ((ovarian[Title/Abstract]) AND (neoplasm*[Title/Abstract])) OR ((ovarian[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract]))	144
#26	Search: (((((((("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR (Ovarian Neoplasm*[MeSH Terms])) OR (((ovarian neoplasm*[Title/Abstract]) OR (neoplasm, ovarian[Title/Abstract])) OR (neoplasms, ovarian[Title/Abstract])) OR (((ovary neoplasm*[Title/Abstract]) OR (neoplasm, ovary[Title/Abstract])) OR (neoplasms, ovary[Title/Abstract])) OR (((ovary cancer*[Title/Abstract]) OR (cancer, ovary[Title/Abstract])) OR (cancers, ovary[Title/Abstract])) OR (((ovarian cancer*[Title/Abstract]) OR (cancer, ovarian[Title/Abstract])) OR (cancers, ovarian[Title/Abstract])) OR (cancer of ovary[Title/Abstract]) OR (cancer of the ovary[Title/Abstract]) OR ((ovarian[Title/Abstract]) AND (neoplasm*[Title/Abstract])) OR ((ovarian[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract]))	113,428
#25	Search: (ovarian[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract])	71,886
#24	Search: (ovarian[Title/Abstract]) AND (neoplasm*[Title/Abstract])	8,165
#23	Search: cancer of the ovary[Title/Abstract]	503
#22	Search: cancer of ovary[Title/Abstract]	15
#21	Search: ((ovarian cancer*[Title/Abstract]) OR (cancer, ovarian[Title/Abstract])) OR (cancers, ovarian[Title/Abstract])	56,651
#20	Search: ((ovary cancer*[Title/Abstract]) OR (cancer, ovary[Title/Abstract])) OR (cancers, ovary[Title/Abstract])	461
#19	Search: ((ovary neoplasm*[Title/Abstract]) OR (neoplasm, ovary[Title/Abstract])) OR (neoplasms, ovary[Title/Abstract])	694
#18	Search: ((ovarian neoplasm*[Title/Abstract]) OR (neoplasm, ovarian[Title/Abstract])) OR (neoplasms, ovarian[Title/Abstract])	3,515
#17	Search: Ovarian Neoplasm*[MeSH Terms]	83,971
#13	Search: "Ovarian Neoplasms"[Mesh] Sort by: Most Recent	83,971
#9	Search: (((((((("niraparib" [Supplementary Concept]) OR (niraparib[Title/Abstract])) OR (Zejula[Title/Abstract])) OR (2-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-2H-indazole-7-carboxamide[Title/Abstract])) OR (((MK 4827[Title/Abstract]) OR (MK4827[Title/Abstract])) OR (MK-4827[Title/Abstract])) OR (((gsk 3985771[Title/Abstract]) OR (gsk3985771[Title/Abstract])) OR (gsk-3985771[Title/Abstract])) OR (((((jnj64091742[Title/Abstract]) OR (jnj 64091742[Title/Abstract])) OR (jnj-64091742[Title/Abstract])) OR (((zl 2306[Title/Abstract]) OR (zl2306[Title/Abstract])) OR (zl-2306[Title/Abstract]))	218
#8	Search: ((zl 2306[Title/Abstract]) OR (zl2306[Title/Abstract])) OR (zl-2306[Title/Abstract])	0
#7	Search: ((jnj64091742[Title/Abstract]) OR (jnj 64091742[Title/Abstract])) OR (jnj-64091742[Title/Abstract])	0
#6	Search: ((gsk 3985771[Title/Abstract]) OR (gsk3985771[Title/Abstract])) OR (gsk-3985771[Title/Abstract])	0
#5	Search: ((MK 4827[Title/Abstract]) OR (MK4827[Title/Abstract])) OR (MK-4827[Title/Abstract])	16
#4	Search: 2-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-2H-indazole-7-carboxamide[Title/Abstract]	2
#3	Search: Zejula[Title/Abstract]	9
#2	Search: niraparib[Title/Abstract]	195
#1	Search: "niraparib" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	81