



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu produktu leczniczego
Zejula (niraparyb)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu
lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.45.2020

Data ukończenia: 14.01.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GSK Services Sp. z o. o.

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) 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: GSK Services Sp. z o. o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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) 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: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AK	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BRCA	Gen podatności na raka piersi (ang. breast cancer susceptibility gene)
BRCawt	Gen BRCA typu dzikiego (brak mutacji germlinalnej i/lub somatycznej)
CFI	okres bez chemioterapii (ang. chemotherapy-free interval)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FOSI	narzędzie do oceny objawów choroby przez pacjentkę (ang. FACT/NCCN Ovarian Symptom Index)
gBRCAmut	mutacja dziedziczna (germlinalna) w obrębie genu BRCA (ang. germlinal mutation)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IRC	Niezależny Komitet Oceniający (ang. Independent Review Committee)
ITT	analiza ITT, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 poz. 944)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (ang. modified intention to treat analysis)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIR	niraparyb
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
non-gBRCAmut	brak mutacji dziedzicznej w obrębie genu BRCA
OLP	olaparyb
p	poziom istotności statystycznej
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	produkt krajowy brutto
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)

RS	brak leczenia podtrzymującego (ang. routine surveillance)
SBRCAmut	Mutacja somatyczna w obrębie genu BRCA (ang. somatic mutation)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment-Emergent Adverse Event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TFST	czas do pierwszej kolejnej terapii (ang. time to first subsequent therapy)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357)
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)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	średnia ważona różnic (ang. weighted mean difference)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	49
4.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	49
4.2.4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	55
4.3. Komentarz Agencji	58
5. Ocena analizy ekonomicznej	60
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	60
5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	60
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	64
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	66
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	66
5.2.2. Wyniki analizy progowej	66
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	67
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	68
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	68
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	69
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	69
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	70
5.4. Komentarz Agencji	71
6. Ocena analizy wpływu na budżet	72
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	72
6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy	72
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	73

6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	74
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	77
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	79
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	81
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	83
6.4.	Komentarz Agencji	83
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	85
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	86
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	87
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	90
11.	Kluczowe informacje i wnioski.....	91
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	96
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	97
14.	Źródła.....	98
15.	Załączniki.....	101

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	03.11.2020 r. PLR.4500.293.2020.16.MO PLR.4500.292.2020.14.MO
---	---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zejula (niraparyb)
-

Wnioskowana technologia:

- Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100 mg, 56, kaps., kod EAN: 05909991425487;
- Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100 mg, 84, kaps., kod EAN: 05909991425494,

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100 mg, 56, kaps., kod EAN: 05909991425487 – [redacted]
 - Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100 mg, 84, kaps., kod EAN: 05909991425494 – [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

Wnioskodawca:

GSK Services Sp. z o. o.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 03.11.2020 r., znak PLR.4500.293.2020.16.MO, PLR.4500.292.2020.14.MO Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100 mg, 56, kaps., kod EAN: 05909991425487;
- Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100 mg, 84, kaps., kod EAN: 05909991425494;

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.11.2020, znak OT.4331.45.2020.ALZ_MR.9 (data odbioru 30.11.2020) Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.12.2020.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: "Produkt leczniczy Zejula® (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego", [redacted], Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Analiza kliniczna: "Produkt leczniczy Zejula® (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza efektywności klinicznej", [redacted], Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Analiza ekonomiczna: "Produkt leczniczy Zejula® (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza ekonomiczna", [redacted], Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Analiza wpływu na budżet: "Produkt leczniczy Zejula® (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza wpływu na system ochrony zdrowia", [redacted], Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Analiza racjonalizacyjna: „Produkt leczniczy Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza racjonalizacyjna”, [redacted], Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Zejula (niraparyb) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT znak OT.4331.45.2020.ALZ_MR.9.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100 mg, 56, kaps., kod EAN: 05909991425487; • Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100 mg, 84, kaps., kod EAN: 05909991425494.
Kod ATC	L01XX54
Substancja czynna	niraparyb
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.
Dawkowanie	<p>Leczenie produktem Zejula powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu leków onkologicznych.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Leczenie podtrzymujące w nawrotowym raku jajnika</i></p> <p>Należy stosować trzy kapsułki twarde 100 mg raz na dobę: całkowita dawka dobową wynosi 300 mg. Pacjentki powinny przyjmować lek codziennie o zbliżonej porze. Jeśli występują nudności, lek można podawać wieczorem, przed snem.</p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby lub toksyczności.</p>
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Niraparyb jest inhibitorem enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), PARP 1 i PARP 2, które odgrywają rolę w procesach naprawy DNA. W badaniach in vitro wykazano, że cytotoksyczne działanie niraparybu może zachodzić w mechanizmie hamowania aktywności enzymatycznej PARP i promocji tworzenia kompleksów DNA prowadzącym do uszkodzeń DNA, apoptozy i śmierci komórek. Nasilenie działania cytotoksycznego niraparybu obserwowano w liniach komórek nowotworowych niezależnie od zaburzeń ekspresji genów supresorowych nowotworów (BRCA 1 i BRCA 2). Przeprowadzono badania surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania przeszczepianego ortotopowo i hodowanego u myszy po pobraniu ksenograftu nowotworu od dawcy ludzkiego (PDX). Wykazano, że niraparyb hamuje wzrost nowotworów z mutacją BRCA 1 i BRCA 2, z mutacją BRCA typu „dz kiego” z niedoborem rekombinacji homologicznej (HR) oraz w nowotworach BRCA typu „dz kiego” bez wykrywalnego niedoboru HR.</p>

Źródło: ChPL Zejula

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2017 r., EMA.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt Zejula jest przeznaczony do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. high grade), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny. 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.
Status leku sierocego	Tak
Symbol czarnego trójkąta	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Zejula

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Zejula (niraparyb) był przedmiotem oceny Agencji w 2020 roku (nr w BIP 164/2020) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56):

Opinia Rady Przejrzystości nr 201/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zejula (niraparib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56).

Rada Przejrzystości **uznaje za zasadne** finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zejula (niraparib), kapsułki twarde á 100 mg, 84 tabletki w opakowaniu, we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56), pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-1, z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii platyną. Ponadto, stężenia CA-125 u chorych kwalifikowanych do leczenia niraparibem powinny być prawidłowe (bądź zmniejszone o >90% od wartości początkowych) po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia platyną; zmiany resztkowe powinny być mierzalne, a ich średnica nie przekraczać 2 cm.

Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/164/ORP/U_34_262_24082020_o_201_Zejula_niraparib_RDTL.pdf [dostęp: 11.01.2021 r.]

Opinia nr 96/2020 z dnia 27 sierpnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Zejula (niraparib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Zejula (niraparib) we wskazaniu: nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-1, z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny po zakończeniu ostatniego cyklu chemioterapii platyną; z prawidłowym (bądź zmniejszonym o >90% od wartości początkowych) po zakończeniu ostatniego cyklu leczenia platyną stężeniem CA-125; ze zmianami resztkowymi mierzalnymi, których średnica nie przekracza 2 cm.

Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/164/REK/2020_08_27_Opinia_RDTL_nr_96_2020_Zejula_czarna_DO_BIP.pdf [dostęp: 11.01.2021 r.]

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100 mg, 56, kaps., kod EAN: 05909991425487 – [redacted]; • Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100 mg, 84, kaps., kod EAN: 05909991425494 – [redacted].
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>2. Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, które uzyskały odpowiedź po leczeniu pochodnymi platyny z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 (olaparybem albo niraparybem) lub niezależnie od obecności mutacji w genach BRCA 1/2 (niraparybem)</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;</p>

	<p>2) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (dziedzicznej lub somatycznej) – wymagane bezwzględnie tylko w przypadku olaparybu</p> <p>3) platynowrażliwy nawrotowy rak jajnika (nawrót choroby w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny);</p> <p>4) wcześniejsze zastosowanie przynajmniej dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny;</p> <p>5) całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny;</p> <p>6) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG;</p> <p>7) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>8) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <p>a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl</p> <p>b) liczba leukocytów większa lub równa $3,0 \times 10^9/l$;</p> <p>c) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1,5 \times 10^9/l$;</p> <p>d) liczba płytek krwi większa lub równa $100 \times 10^9/l$;</p> <p>9) wskaźnik czynności wątroby i nerek:</p> <p>a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta);</p> <p>b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (5-krotnie u chorych z przerzutami do wątroby);</p> <p>c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>10) wykluczenie ciąży.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni inhibitorami PARP (olaparybem lub niraparybem) w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1) progresja choroby podstawowej w trakcie leczenia (wg RECIST 1.1);</p> <p>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na inhibitory PARP (olaparyb lub niraparyb) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego aktualnych na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją ;</p> <p>3) wystąpienie nietolerancji leku mimo zastosowania maksymalnej redukcji dawki zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego”.</p> <p>4) działania niepożądane w stopniu > 3 wg klasyfikacji NCI CTC utrzymujące się ponad 28 dni</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

3.1.2.3. Ocena Agencji

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu Zejula. Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. Zaproponowana przynależność do grupy limitowej jest zgodna z aktualną praktyką refundacyjną.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak jajnika

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. 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.

• Klasyfikacja histologiczna

Do głównych typów histologicznych raka jajnika wg klasyfikacji WHO z 2003 roku należą raki: surowiczy, śluzowy, endometrioidalny, jasnokomórkowy, z komórek przejściowych i płaskonabłonkowy. Typ surowiczy, jest najbardziej agresywnym typem histologicznym i stanowi ok. 70% (zakres 60%-80% przypadków raka jajnika).

• Klasyfikacja stopni zróżnicowania histologicznego (grading)

Poza typem histologicznym, znaczenie prognostyczne w raku jajnika ma stopień zróżnicowania histologicznego (ang. grading - G), określany w zależności od przewagi elementów gruczołowych lub litych: dobrze zróżnicowane (G1), średnio (G2) lub źle zróżnicowane (G3).

W 2004 roku Kurman zaproponował nowy podział raków jajnika na typ I i typ II. Do typu II raka jajnika zalicza się guzy surowicze (G3), endometrioidalne (G3), raki niezróżnicowane i mięsakoraka. Ta grupa stanowi 75% zachorowań, rozpoznawane są później – w III i IV stopniu zaawansowania, wcześniej dają nawroty i charakteryzuje je złe rokowanie. Pozostałe raki jajnika: rak surowiczy niskozróżnicowany, rak śluzowy, endometrioidalny (G1 i G2), śluzowy, jasnokomórkowy, brennera zalicza się do typu I. Rozpoznawane są one w niższych stopniach zaawansowania, a ich rokowanie jest znacznie lepsze.

Należy zauważyć, iż zgodnie z powyższą klasyfikacją, w kategorii nowotworów nabłonkowych raka jajnika występują tym samym dwa typy raka surowiczego: surowiczy o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high-grade serous carcinoma - HGSC) i typ surowiczy o wysokim stopniu zróżnicowania (ang. low-grade serous carcinoma – LGSC). Wnioskowane wskazanie obejmuje wyłącznie pacjentki z rozpoznaniem raka typu niskozróżnicowanego. W tej grupie według podziału Kurmana i wsp. Z 2004 r. znajduje się również niskozróżnicowany rak endometrialny, jednakże część badaczy kwestionuje istnienie niskozróżnicowanego raka endometrioidalnego i klasyfikuje go jako wariant niskozróżnicowanego raka surowiczego.

• Klasyfikacja ze względu na obecność mutacji

Większość zachorowań na raka jajnika stanowią przypadki sporadyczne. Natomiast około 15-24% przypadków stanowią dziedziczne postaci tego nowotworu, za które odpowiedzialne są mutacje w genach. Do kategorii rodzinnego raka jajnika zalicza się głównie 3 zespoły nowotworowe:

- Rodzinny rak jajnika (site specific hereditary ovarian cancer - SSHOC);
- Rodzinny rak piersi i jajnika (hereditary breast/ovarian cancer - HBOC);
- Rodzinny rak jajnika związany z zespołem Lyncha (rodzinny niepolipowaty rak jelita grubego, herediary non-polyposus colorectal cancer - HNPCC).

W większości, ok. 90-95%, przypadków dziedzicznego raka jajnika występują mutacje w genach BRCA1 lub BRCA2 – predysponujące również do zachorowania na raka piersi. Obecność mutacji w genie BRCA1 zwiększa życiowe ryzyko wystąpienia raka jajnika u kobiety do ok. 16-60%, a mutacji w genie BRCA2 – do ok. 11-27% - w porównaniu do ryzyka wielkości 1,6% przy braku takiej mutacji. Ze względu na ograniczenia stosowanych obecnie badań wykrywających mutacje, brak stwierdzenia mutacji w genie BRCA nie wyklucza jednak genetycznego podłoża raka jajnika.

Poza postaciami dziedzicznymi raka, w których dziedziczone są germinalne mutacje w genach BRCA (ang. germlinal BRCA mutation – gBRCAm), rak jajnika z mutacją w genach BRCA obejmuje również przypadki sporadycznych mutacji w genach BRCA w komórkach guza (ang. somatic BRCA mutation - sBRCAm).

W odniesieniu do potencjalnych różnic pomiędzy rakiem jajnika z gBRCAm i sBRCAm – wyniki badania opublikowanego w 2010 roku wskazują na brak różnic klinicznych i patologicznych pomiędzy wspomnianymi subpopulacjami.

Pierwotny rak otrzewnej

Pierwotny surowiczy rak otrzewnej (PPSC, ang. primary peritoneal serous carcinoma) (synonimy: powierzchowny surowiczy rak brodawkowy, pozajajnikowy pierwotny rak otrzewnej) jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika, który występuje prawie wyłącznie u kobiet.

Pierwotny rak jajowodu

Pierwotny rak jajowodu stanowi rzadki nowotwór, o nie do końca znanej etiologii, histologicznie i klinicznie przypominający raka jajnika. Rozpoznawany jest najczęściej w 4.–6. dekadzie życia.

Etiologia i patogenez

Rak jajnika

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika);
- zespoły dziedzicznego raka piersi i jajnika;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha — niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, długotrwała stymulacja owulacji, nieskuteczne próby IVF.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika zmniejszają: stosowanie antykoncepcji hormonalnej, okluzja jajowodów, wycięcie jajników i jajowodów, wycięcie macicy i karmienie piersią.

Rak jajowodu

Przypuszcza się, że na rozwój raka jajowodu mają wpływ: czynniki genetyczne, hormonalne i reprodukcyjne podobne jak w przypadku raka jajnika. Udokumentowanym czynnikiem związanym z etiologią nowotworu jajowodu są germinalne mutacje genu BRCA1 i BRCA2. W grupie pacjentek z obecnością powyższych mutacji rak jajowodu występuje 120 razy częściej niż w pozostałej populacji i pojawia się 10 lat wcześniej niż sporadyczny rak jajowodu.

Dystalna część jajowodu stanowi miejsce rozwoju surowiczego raka wewnątrz nabłonkowego jajowodu. Według jajowodowej teorii powstawania raka jajnika rak ten jest uważany za prekursora niskozróżnicowanego surowiczego raka otrzewnej, jajnika i jajowodu.

Pierwotny rak otrzewnej

Pierwotny rak otrzewnej ma pochodzenie nabłonkowe i prawdopodobnie jego pierwotne umiejscowienie stanowią jajowody. Kobiety z mutacjami genu BRCA1 wykazują zwiększone ryzyko rozwoju PPC.

Epidemiologia

Rak jajnika

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce w 2017 r. znajdowały się na 6. miejscu (ok. 3700 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (ok. 2700 zgonów rocznie) kobiet. Zachorowalność na nowotwory złośliwe jajnika w 2015 roku wynosiła 11,2/ 1 mln mieszkańców. Nowotwory typu II stanowią 75% nowotworów jajnika. Niskozróżnicowane raki surowicze i endometrialne są najczęstsze w tej grupie.

Rak jajowodu

Częstość występowania pierwotnego raka jajowodu to 0,14–1,8% wszystkich złośliwych nowotworów żeńskiego narządu rodno, a zachorowalność wynosi ok. 3,6/mln kobiet. Rozpoznaje się go najczęściej w 4.–6. dekadzie życia – średni wiek zachorowania to 55. rok życia (17–88 lat).

Ze względu na fakt, iż rak jajowodu klasyfikowany jest do kodu rozpoznania ICD-10 C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych nie ma możliwości przedstawienia wiarygodnych danych dotyczących jego epidemiologii na podstawie danych KRN.

Pierwotny rak otrzewnej

Zazwyczaj pierwotny rak otrzewnej jest klasyfikowany do grupy nowotworów złośliwych przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48 według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10). W roku 2017 w Polsce postawiono takie rozpoznanie zaledwie u 101 kobiet, a u 114 nowotwór z omawianej grupy stanowił przyczynę zgonu. Utrudnieniem w określeniu zachorowalności na pierwotnego raka otrzewnej jest przynależność do grupy C48 również innych nowotworów oraz fakt, że pierwotny rak otrzewnej bywa włączany także do innych grup rozpoznań. Dodatkowo polskie dane odbiegają od doniesień światowych, w których ocenia się, że rak otrzewnej występuje z częstością odpowiadającą co najmniej jednej dziesiątej częstości występowania raka jajnika. W Polsce w 2017 r. odnotowano 3 775 przypadków zachorowań na raka jajnika, więc przez analogię do danych światowych w tym samym czasie rak otrzewnej powinien być rozpoznany u przynajmniej 378 kobiet.

Tabela 5. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe wg ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 1999-2017

Rok	Liczba zachorowań ogółem (C56, C57, C48)	C56 Nowotwór złośliwy jajnika	C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej
1999	3 463	3 151	131	181
2000	3 493	3 157	153	183
2001	3 553	3 193	174	186
2002	3 536	3 267	120	149
2003	3 644	3 371	140	133
2004	3 539	3 264	135	140
2005	3 565	3 355	130	80
2006	3 506	3 291	113	102
2007	3 418	3 214	130	74
2008	3 511	3 280	136	95
2009	3 705	3 474	112	119
2010	3 797	3 587	114	96
2011	3 753	3 527	119	107
2012	3 777	3 544	126	107
2013	3 894	3 639	124	131
2014	4 004	3 722	178	104
2015	3 981	3 735	148	98
2016	3 955	3 717	115	123
2017	4 090	3 775	136	179

Objawy

Rak jajnika

W raku jajnika nie ma objawów patognomicznych, ale u większości chorych ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne. We wczesnych stopniach zaawansowania (25%-30% przypadków) stwierdza się obecność guza w przydatkach. U chorych z zaawansowanym nowotworem (u ok. 70% chorych) — oprócz obecności guza w przydatku/ach, występuje płyn w jamie otrzewnej brzusznej i/lub opłucnej, a także stwierdza się podwyższone stężenie antygenu CA125. U części chorych jajniki mogą być prawidłowej wielkości lub jedynie nieznacznie powiększone, mimo rozsiewu raka w jamie brzusznej.

Rak jajowodu

Wczesne stadia choroby przebiegają skąpoobjawowo lub bezobjawowo. Do najczęstszych objawów klinicznych w wyższych stopniach zaawansowania należą: nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych, wodniste upławy, kolkowy ból brzucha towarzyszący krwawieniom i upławom, guz w miednicy mniejszej, wodobrzusze i objawy

swoiste narządowo w przypadku przerzutów. W raku jajowodu u 15% pacjentek występuje zespół klasycznych objawów (triada Latzki), które obejmują: okresową nadmierną surowiczą wydzielinę pochwową o kolorze bursztynu, guz miednicy, ból o charakterze kolkowym, który ustępuje lub ulega złagodzeniu w przypadku wydzielania zwiększonej ilości wodnistej treści z dróg rodnych.

Pierwotny rak otrzewnej

U chorych występują podobne objawy kliniczne jak w przypadku zaawansowanego raka jajnika. Obejmują one obrzęk brzucha (wodobrzusze), zaparcia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nudności, wymioty, anoreksję i utratę masy ciała.

Rokowanie

Rak jajnika

Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym, o najniższej przeżywalności, co wynika przede wszystkim z trudności we wczesnym rozpoznawaniu oraz niekorzystnej lokalizacji anatomicznej. Ogółem szacuje się, że 5 lat od rozpoznania raka jajnika przeżywa ok. 40% pacjentek.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, wśród kobiet, u których w Polsce zdiagnozowano nowotwory jajnika w latach 2000-2002 wskaźnik rocznych przeżyć wynosił 71,9%, a dla kobiet zdiagnozowanych w latach 2003-2005 pozostał na podobnym poziomie – 70,8%. Wskaźnik przeżyć 5-letnich w wymienionych grupach pacjentek wynosił, odpowiednio, 50,5% oraz 42,6%.

Rokowanie w raku jajnika zależy przede wszystkim od stopnia klinicznego zaawansowania w momencie rozpoznania. Zestawienie przeżyć 5-letnich dla poszczególnych stadiów oraz stopnia zróżnicowania histologicznego wg raportu FIGO przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Odsetek przeżyć 5-letnich w poszczególnych stadiach zaawansowania i stopnia zróżnicowania

Wg stopnia zaawansowania							
FIGO I		FIGO II		FIGO III		FIGO IV	
IA	89,6%	IIA	70,7%	IIIA	46,7%	IV	18,6%
IB	86,1%	IIB	65,5%	IIIB	41,5%		
IC	83,4%	IIC	71,4%	IIIC	32,5%		
Wg stopnia zróżnicowania (grade)							
G1		G2		G3		G4	
57,2%		31%		28,5%		31%	

Zgony z powodu raka jajnika w 2015 r. wynosiły 6,2%. Standaryzowany współczynnik umieralności wynosił dla nowotworów złośliwych jajnika 6,9/ 1 mln.

Rak otrzewnej

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory tkanek miękkich (C48-C49), do których należy pierwotny rak otrzewnej, w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 64,7% u mężczyzn i 63,6% u kobiet.

Wśród mężczyzn, u których zdiagnozowano nowotwór w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 70,3%, wśród kobiet 70,7%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami tkanek miękkich w ciągu pierwszej dekady XXI w. wzrosły: u mężczyzn z 41,9% do 46,0%, natomiast u kobiet z 43,8% do 50,5%. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej zgłoszonych w 2017 r. wynosiła 196, z czego 82 u mężczyzn i 114 u kobiet. Najwięcej zgonów z powodu nowotworów tkanek miękkich występuje po 50. roku życia. Ryzyko zgonu wzrasta wraz z wiekiem.

Nie do końca wyjaśniona jest kwestia rokowania w raku otrzewnej. Niektóre badania wskazują na duże podobieństwo przebiegu choroby do zaawansowanego raka jajnika, natomiast inne donoszą o gorszych wynikach leczenia i krótszym przeżyciu chorych.

Rak jajowodu

Wcześnie wykryty rak jajowodu może być często skutecznie wyleczony. W przypadku rozpoznania we wczesnej fazie choroby, kiedy rak jest tylko w błonie śluzowej jajowodu wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 95%. Jeśli rak rozprzestrzeni się na ściany jajowodu, to wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 45%. Ogólnie 5-letnie

przeżycie chorych wynosi ok. 44%-59%. Według Ciemieński 2013 w przypadku raka I stopnia przeżycie 5-letnie kształtuje się na poziomie 81%, II stopnia – 65%, III stopnia 54% i IV stopnia 36%.

Rak jajowodu w porównaniu z rakiem jajnika rozpoznawany jest na wcześniejszych stopniach zaawansowania, ze względu na fakt, iż w jego przypadku objawy kliniczne występują wcześniej. Cechuje się również lepszymi czynnikami prognostycznymi niż rak jajnika, co może sugerować odmienną biologię tego nowotworu.

Leczenie

Podstawową formą terapii raka jajnika jest leczenie chirurgiczne połączone z chemioterapią.

Rak jajnika z mutacjami BRCA1 lub BRCA2 charakteryzuje większa wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny w porównaniu z chorymi bez mutacji, co poprawia rokowanie. Standardowe leczenie nie różni się od stosowanego u pozostałych pacjentek. Niektóre wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania olaparybu w ramach terapii podtrzymującej w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2 u pacjentek z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.

W przypadku wznowy prowadzona jest chemioterapia paliatywna, a w części przypadków może być przeprowadzony zabieg resekcji, jeżeli wydłuży czas do progresji.

Rodzaj zastosowanej chemioterapii II linii zależy od wrażliwości na związek platyny. W leczeniu nawrotów platynowrażliwych wskazuje się na skuteczność terapii wielolekowych opartych na związkach platyny. Wskazuje się również, iż dodanie do schematu bewacyzumabu z następowym podaniem go w monoterapii wpływa na wydłużenie PFS. U pacjentek z mutacją genów BRCA 1/2 z podtypem niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika po chemioterapii opartej na związkach platyny stosowany jest olaparyb.

Źródło: AWA 48_OT.4331.8.2020_Lynparza

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 7. Liczebność populacji docelowej

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	2000 tyś.	2000 tyś.	Ok. 1000 tyś.
Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	400	800	Ok. 500-600 nowych przypadków rocznie Ok. 2500 chorych rocznie (wszystkie chore BRCA + jak i bez mutacji)

Dane NFZ

Zgodnie danymi pochodzącymi z bazy NFZ udostępnionej Agencji liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48) w latach 2017- 2019 wynosiła odpowiednio 219, 323 oraz 437 pacjentów. Podczas ekstrakcji danych z bazy NFZ udostępnionej Agencji określono także liczbę pacjentów, u których wykonano poszczególne świadczenia związane z realizacją programu lekowego B.80. Wyodrębniono także liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C56 (nowotwór złośliwy jajnika), C57 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych) oraz C48 (nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej tylko w populacji kobiet). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.80 wg danych NFZ w latach 2017-2019

Nazwa świadczenia	Kod	2017	2018	2019
"Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)"	03.0000.380.02	219	323	437
Olaparibum (Kod EAN: 05902135480052)	5.08.09.0000114	216	315	423
Diagnostyka w programie leczenia podtrzymującego olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej	5.08.08.0000090	195	276	378
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	38	44	53
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	94	98	112
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	136	252	322

Tabela 9. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C56, C57 i C48 wg danych NFZ w latach 2017-2019

Rozpoznanie (ICD-10)	2017	2018	2019
C56 Nowotwór złośliwy jajnika	27249	27259	27672
C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	1889	1789	1820
C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (tylko populacja kobiet)	1811	1791	1837

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do leczenia systemowego pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej, przeszukano następujące źródła:

- Belgian Health Care Knowledge Centre (www.kce.fgov.be/);
- 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/>;
- Google (www.google.pl/);
- National Comprehensive Cancer Network – Oncology: <https://www.nccn.org/>;
- National Institute for health and Care Excellence (www.nice.org.uk/);
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/);
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO): <http://ptgo.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP): <https://www.ptgin.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
- SUMSearch 2;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (www.sign.ac.uk/);
- The Society of Gynecologic Oncology (SGO): <https://www.sgo.org/>;
- TripDataBase, (www.tripdatabase.com/).

Wyszukiwanie, które przeprowadzono w dniu 01.12.2020 r., stanowi aktualizację wyszukiwania w ramach raportu OT.422.87.2020. W ocenianym wskazaniu (leczenie podtrzymujące chorych na nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, które uzyskały odpowiedź po leczeniu pochodnymi platyny) odnaleziono najbardziej aktualne europejskie wytyczne ESMO 2020 rekomendują stosowanie olaparybu, niraparybu lub rukaparybu, niezależnie od statusu BRCA.

Wytyczne amerykańskie NCCN 2020 w sytuacji, gdy bewacyzumab nie był wcześniej stosowany, zalecają niraparyb lub obserwację przy braku mutacji BRCA, a w przypadku germinальной lub somatycznej mutacji BRCA1/2 dodatkowo olaparyb. Natomiast jeśli bewacyzumab był stosowany w ramach terapii podstawowej w przypadku braku mutacji BRCA rekomendowany jest bewacyzumab z olaparybem lub bewacyzumab w monoterapii, zaś dla pacjentów z mutacją BRCA1/2 - bewacyzumab z olaparybem lub olaparyb lub niraparyb.

Informacje z wytycznych krajowych przedstawiono poniżej. W wytycznych PTGO z 2017 inhibitory PARP są zalecane w leczeniu pacjentek z podtypem nisko dojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinálną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi.

Agencja zwraca uwagę, że najbardziej aktualne Polskie rekomendacje opublikowano przed datą pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Zejula (niraparyb) przez EMA, tj. przed 16.11.2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do systemowego leczenia raka jajnika, jajowodu i otrzewnej, ze szczególnym uwzględnieniem wnioskowanego wskazania

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESMO 2020 (Europa) <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania. Przedstawiono</p>	<p>Chemioterapia w nawrotowym raku jajnika, terapia celowana</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP (olaparybem, niraparybem lub rukaparybem) po odpowiedzi na terapię pochodną platyny u chorych na nawracającego raka 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, u których nie można zastosować terapii opartej na pochodnych platyny, opcją jest monoterapia rukaparybem [III, A].

<p>konflikty interesów autorów</p>	<p><u>Poziom dowodów:</u> 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.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> 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.</p>
<p>NCCN 2020 (USA) <u>Źródło finansowania:</u> rak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</p>	<p><u>Stopień II-IV (po leczeniu pierwotnym)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewacyzumab niezastosowany w leczeniu podstawowym <ul style="list-style-type: none"> ○ BRCA1/2 wariant dziki lub nieznan <ul style="list-style-type: none"> ▪ Całkowita remisja (CR) kliniczna lub częściowa remisja (PR): <ul style="list-style-type: none"> • Obserwacja (gdy CR) • Niraparyb ▪ Germinalne lub somatyczne mutacje BRCA1/2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ CR/PR: olaparyb (kat. 1) lub niraparyb (kat 1) lub obserwacja (gdy CR) • Bewacyzumab zastosowany w leczeniu pierwotnym <ul style="list-style-type: none"> ○ BRCA1/2 wariant dziki lub nieznan <ul style="list-style-type: none"> ▪ CR/PR: Bewacyzumab + olaparyb lub bewacyzumab ○ Zarodkowe lub somatyczne mutacje BRCA1/2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ CR/PR: Bewacyzumab + olaparyb (kat. 1) lub olaparyb** lub niraparyb** <p>*Przy nieobecności mutacji BRCA1/2, status HRD może dostarczyć informacji na temat wielkości korzyści z terapii inhibitorami PARP (2B)</p> <p>** Po leczeniu pierwszego rzutu bewacyzumabem, dane dla terapii podtrzymującej z zastosowaniem monoterapii inhibitorem PARP (olaparyb lub niraparyb) pacjentów z zarodkową lub somatyczną mutacją BRCA1/2 są ograniczone. Jednakże, na podstawie wielkości korzyści z terapii podtrzymującej inhibitorami PARP dla innych podgrup, monoterapia inhibitorami PARP może być zastosowana.</p> <p><u>Oporność na leczenie lub nawrót</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku progresji (na terapii pierwotnej, podtrzymującej lub terapii nawrotów), stabilności lub oporności, (jeśli nie jest to terapia podtrzymująca) lub całkowitej remisji i nawrotu choroby <6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii: badanie kliniczne, BSC, terapia nawrotu. • W przypadku całkowitej remisji i nawrotu ≥6 miesięcy po zakończeniu poprzedniej chemioterapii <ul style="list-style-type: none"> ○ Nawrót radiograficzny i/lub kliniczny: rozważyć interwencję chirurgiczną cytoredukcyjną, badanie kliniczne, skojarzona chemioterapia oparta na platynie preferowana po pierwszym nawrocie (kategoria 1) lub terapia nawrotu i/lub BSC. W przypadku skojarzonej chemioterapii opartej na platynie: badanie kliniczne lub terapia podtrzymująca (przy CR/PR) – użyteczne w niektórych okolicznościach: kontynuacja terapii bewacyzumabem, jeśli wcześniej zastosowana chemioterapia + bewacyzumab lub rozważyć niraparyb* lub olaparyb* lub rukaparyb*; lub obserwacja ○ Nawrót biochemiczny (rosnące CA-125 i brak radiograficznych dowodów na chorobę): badanie kliniczne lub opóźnione leczenie do momentu klinicznego nawrotu lub natychmiastowa terapia nawrotu w oparciu o platynę (kat. 2B) lub BSC. <p>* W przypadku pacjentów platynowrażliwych, którzy ukończyli dwie lub więcej terapii opartej na platynie (preferencyjnie dla tych z mutacją BRCA). Są ograniczone dane na temat zastosowania terapii podtrzymującej z inhibitorami PARP u pacjentów, którzy poprzednio otrzymali inhibitory PARP lub po terapii nawrotu bewacyzumabem. Obecnie skojarzenie bewacyzumab/inhibitory PARP nie jest rekomendowane w terapii podtrzymującej po terapii nawrotu.</p>
	<p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>Kategoria dowodów: 1 -W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A -W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B -W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji</p>

<p>FIGO 2018 (Świat) <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji. Zgłoszono brak konfliktu interesów autorów.</p>	<p>Dokument stanowi raport FIGO nt. raka jajnika, jajowodu i otrzewnej. Chemioterapia nowotworu we wczesnym stadium. Inhibitory PARP: Istnieją dobre dowody wspierające stosowanie inhibitorów PARP jako terapii podtrzymującej po odpowiedzi na chemioterapię u pacjentów platynowrażliwych z nawracającym rakiem jajnika, a także jako monoterapia u wybranych pacjentów z nawracającym rakiem jajnika. Największe korzyści odnoszą pacjenci z mutacjami BRCA (zarówno germinalnymi, jak i somatycznymi), także podgrupa pacjentów z guzami z upośledzoną rekombinacją homologiczną (ang. homologous recombination deficiency) odnoszą korzyści z leczenia inhibitorami PARP. Należy prowadzić badania w celu jak najlepszego zidentyfikowania tych pacjentów.</p>
<p>PTGO 2017 (Polska) <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika</u> <i>(komentarz analityka Agencji: wytyczne PTGO 2017 opublikowano przed datą pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Zejuła (niraparyb) przez EMA, tj. przed 16.11.2017 r.)</i> Podstawą terapii raka jajnika jest postępowanie skojarzone, które obejmuje leczenie chirurgiczne oraz chemioterapię. <u>Leczenie nawrotów</u> 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. Zasadniczą metodą leczenia nawrotów jest paliatywna chemioterapia, ale w określonych przypadkach należy rozważyć zabieg resekcji, który w istotny sposób wydłuża czas do progresji. Leczenie operacyjne w przypadku nawrotów. 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. Chemioterapia w przypadku nawrotów (II linia leczenia) Podstawą wyboru schematu chemioterapii drugiej linii jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia w przypadku nawrotów platynoopornych 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. Kojarzenie leczenia cytostatycznego 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. • chemioterapia w przypadku nawrotów platynowrażliwych 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. • leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP U chorych z podtypem nisko dojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) zastosowanie w terapii podtrzymującej olaparybu istotnie wydłuża czas do progresji. U chorych, które uzyskały odpowiedź na pochodne platyny, a szczególnie w grupie będącej nosicielami mutacji BRCA1/2, zastosowanie niraparybu jako leczenia podtrzymujące istotnie wydłuża czas do progresji. <i>Siła zaleceń / poziom dowodów:</i> nie wskazano</p>
<p>PTG 2016 (Polska) <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Zasady postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika</u> <i>(komentarz analityka Agencji: wytyczne PTG 2016 opublikowano przed datą pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Zejuła (niraparyb) przez EMA)</i> <u>Chemioterapia po leczeniu operacyjnym</u> 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</p>

	<p>leczenia biologicznego. Po wykonaniu suboptymalnej cytoredukcji chora kwalifikuje się do chemioterapii oraz leczenia antyangiogenego. Chemioterapię należy rozpocząć nie później niż 4 tygodnie po operacji.</p> <p><i>Metodyka:</i> konsensus ekspertów; <i>Siła zaleceń / poziom dowodów:</i> nie wskazano</p>
<p>PTOK 2013 (Polska) <i>Źródło finansowania:</i> Brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące nowotworów złośliwych jajnika</u> <i>(komentarz analityka Agencji: wytyczne PTOK 2013 opublikowano przed datą pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Zejula (niraparyb) 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 rozważyć 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 (przed 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 powłok, z motywacją do leczenia.</p> <p>W leczeniu nawrotów platynowrażliwych optymalna jest reindukcja z wykorzystaniem wielolekowych schematów zawierających pochodną platyny (wybór schematu powinien się odnosić do spodziewanej toksyczności leczenia).</p> <p>W leczeniu nawrotów platynowrażliwych i platynoopornych dodanie bewacyzumabu do CTH z następowym 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:</i> nie wskazano</p>

ESMO – European Society for Medical Oncology; **FIGO** - International Federation of Gynecology and Obstetrics; **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network; **PTG** - Polskie Towarzystwo Ginekologiczne; **PTGO** – Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologiczne; **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych i jednego stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano 2 opinie od ekspertów, które przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Opinie ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. Zbigniew Kojs Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Istotny klinicznie punkt końcowy	
Czas wolny od progresji choroby PFS.	PFS, Poprawa jakości życia
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	
Wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby.	4 mce, Jakakolwiek
Aktualnie stosowane technologie medyczne	
Olaparib: 15-20% (aktualnie) Ok. 10% (w przypadku objęcia finansowaniem ocenianej technologii)	<ul style="list-style-type: none"> • Olaparyb 20 % (aktualnie) 10% (w przypadku objęcia finansowaniem ocenianej technologii) • Obserwacja 80 % (aktualnie) 10% (w przypadku objęcia finansowaniem ocenianej technologii)
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	
Nie stwierdzam problemów związanych z aktualnie dostępnymi metodami leczenia.	W przypadku chorych na raka jajnika bez mutacji BRCA-1/2, po skutecznym leczeniu nawrotu pochodnymi platyny, aktualnie w Polsce nie ma opcji leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP, pozostaje tylko obserwacja do kolejnego nawrotu choroby. Co ważne, chore na raka jajnika w stopniu III i IV, które uzyskały odpowiedź na leczenie pochodnymi platyny w pierwszej linii leczenia nie mogą otrzymywać leczenia podtrzymującego niraparybem.
Czy istnieją subpopulacje pacjentów, które mogą bardziej / mniej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	
Bardziej skorzystają: Pacjentki BRCA+ oraz chore z defektami w genach homologicznej rekombinacji. Nie skorzystają: Nie.	Bardziej skorzystają: Tak – zgodnie z zapisami programu. Nie skorzystają: Takie grupy zostały wykluczone z leczenia w programie lekowym.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Według obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48) refundowany jest w ramach Programu Lekowego B.80. „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48) produkt leczniczy Lynparza (olaparyb).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • Obserwacja (strategia „watch and wait”, „routine surveillance” czyli postępowanie polegające na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego; w badaniach klinicznych, poza obserwacją, pacjentki mogą dodatkowo przyjmować placebo) – pacjentki bez stwierdzonej mutacji w genie BRCA1/2; • Olaparyb (kapsułki) – pacjentki ze stwierdzoną mutacją w genie BRCA1/2. 	<p>„Wnioskowana interwencja niraparyb, podobnie jak olaparyb jest wskazywana przez wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej jako opcja terapeutyczna w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotem nisko dojrzałego surowiczego raka jajnika, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny, a szczególnie w grupie będącej nosicielami mutacji BRCA1/2.</p> <p>Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych (polskich oraz zagranicznych) wynika, że aktualnym standardem postępowania w przypadku leczenia podtrzymującego u pacjentek z nawrotem niskozróżnicowanego (ang. high grade) raka platynowrażliwego, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny jest: zastosowanie inhibitorów PARP tj. olaparybu, niraparybu lub rukaparybu (dedykowane populacji ze stwierdzoną mutacją BRCA1/2) lub obserwacja tj. strategia „watch and wait” (w populacji bez stwierdzonej mutacji BRCA). Nowym standardem leczenia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (zgodnie z wytycznymi ESMO z 2020 r.) jest zastosowanie terapii podtrzymującej inhibitorami PARP (olaparybem, niraparybem lub rukaparybem), niezależnie od statusu mutacji BRCA. Natomiast najnowsze wytyczne NCCN z 2020 r. w przypadku terapii primary bez udziału bewacyzumabu, w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej z mutacją BRCA1/2 typu „dzikiego” (ang. BRCA1/2 wild-type) lub nieokreśloną postacią, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź kliniczną na chemioterapię pochodnymi platyny (co najmniej 2 linie chemioterapii) rekomendują zastosowanie oprócz obserwacji również niraparybu.”</p> <p>„Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej wynika, że obecnie żaden lek cytotoksyczny finansowany w Polsce w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii nie jest zalecany do stosowania w leczeniu podtrzymującym nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika (np. brak finansowania bewacyzumabu).”</p> <p>„Z danych przedstawionych powyżej wynika, że aktualnie w Polsce w ramach wnioskowanego wskazania (tj. w leczeniu podtrzymującym chorych na nawrotowego, surowiczego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej, w remisji po wcześniejszej chemioterapii) finansowany jest inny lek należący do tej samej grupy co oceniana interwencja (inhibitor PARP) – olaparyb (produkt leczniczy Lynparza 50 mg, kapsułki). Lek jest refundowany w ramach programu lekowego B.80. Aktualny program lekowy obejmuje refundacją tylko pacjentki ze stwierdzoną mutacją BRCA 1/2, a zatem pokrywa tylko część wskazania rejestracyjnego niraparybu. Populacja pacjentów bez obecności mutacji BRCA jest aktualnie pozbawiona opcji terapeutycznej (luka terapeutyczna – unmet need).”</p>	<p>Wybór zasadny</p> <p>Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, opinii ekspertów klinicznych oraz warunków finansowania w Polsce.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

„Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Zejula® (substancja czynna: niraparyb) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie chemioterapii.”

Selekcji badań pierwotnych dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośle pacjentki z płatynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie chemioterapii.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	-
Interwencja	Leczenie podtrzymujące niraparybem w monoterapii, doustnie, w dawkach zgodnych z ChPL dla produktu leczniczego Zejula® (trzy kapsułki twarde 100 mg raz na dobę: całkowita dawka dobową wynosi 300 mg). Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby.		Interwencja zgodna z wnioskowaną.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Obserwacja („watch and wait”, „routine surveillance”), czyli postępowanie polegające na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i/lub podawaniu placebo - w przypadku podgrupy chorych bez stwierdzonej mutacji genów BRCA1/2. • Leczenie podtrzymujące olaparybem w monoterapii, doustnie w dawkach zgodnych z ChPL dla produktu leczniczego Lynparza® (50 mg, kapsułki twarde) - w przypadku podgrupy chorych z mutacją genów BRCA1/2. 		-
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie bez progresji choroby (PFS), ▪ Przeżycie całkowite (OS), ▪ Okres bez chemioterapii (CFI), ▪ Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST), ▪ Jakość życia w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ▪ Efekty zdrowotne oceniane przez pacjenta (PRO), ocena objawów choroby według kwestionariusza FOSI. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przerwanie leczenia/udziału w badaniu; ▪ Zdarzenia niepożądane ogółem; ▪ Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu toksyczności; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane; ▪ Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku, ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych, raportowane w badaniach. 		-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Pierwotne badania z randomizacją (RCT) Opublikowane przeglądy systematyczne w ramach przeglądu badań wtórnych. W ramach analiz dodatkowych (dodatkowa ocena bezpieczeństwa) uwzględniono prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne		-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Publikacja w języku polskim lub angielskim; Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej* 		-

*Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) doniesienie konferencyjne nie będą włączane.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library), rejestrach badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register). Ostatnią aktualizację wyszukiwania Wnioskodawca przeprowadził 23-25 marca 2020 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne dnia 13.11.2020 r. W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli również publikacje: Mirza 2020, Shao 2020, Ruscito 2020, Stemmer 2020, Jiang 2020, Gong 2020 oraz Eakin 2020.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie randomizowane bezpośrednio porównujące efekty leczenia niraparybem z placebo – badanie NOVA (Mirza 2016, Oza 2018, Matulonis 2019, Del Campo 2019, Fabbro 2019, protokół badania, raport EMA, Matulonis 2017, Juden 2019, Mirza 2019).

Dodatkowo wnioskodawca odnalazł 15 przeglądów systematycznych (Kerliu 2020, Haddad 2020, Gu 2020, Cook 2019, Jiang 2019, Yi 2019, Chen 2018, Liu 2018, Mittica 2018, Strapoli 2018, Taylor 2018, Walsh 2018, Heo 2018, Sisay 2017, Zhou 2017). Wyniki z powyższych publikacji znajdują się w AK wnioskodawcy.

Wnioskodawca odnalazł także publikację Gallagher 2019 dotyczącą efektywności praktycznej niraparybu we wnioskowanej populacji. Wyniki z publikacji zostały przedstawione w rozdziale 4.2.2.1 niniejszej AWA.

Analitycy Agencji dodatkowo w ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleźli pełnotekstową publikację Mirza 2020, przedstawiającą długoterminową analizę bezpieczeństwa. Ponadto odnaleziono 6 publikacji spełniających kryteria włączenia, w tym Shao 2020 – przegląd systematyczny opublikowany przed datą złożenia wniosku przez wnioskodawcę. W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca uzupełnił publikację Mirza 2020 oraz Shao 2020. Pozostałe publikacje to: przeglądy systematyczne/metaanalizy: Ruscito 2020, Stemmer 2020, Jiang 2020, Gong 2020 oraz publikacja dotycząca RWE - Eakin 2020. Wyniki z tych publikacji zostały skrótkowo przedstawione w rozdziale 4.2.2.1 niniejszej AWA.

Dla porównania pośredniego (niraparyb vs olaparyb w przypadku podgrupy chorych z mutacją genów BRCA1/2) odnaleziono badanie NOVA dla niraparybu (opisane w AWA) oraz STUDY 19 dla olaparybu (szczegóły badania STUDY 19 znajdują się w AK Wnioskodawcy).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>NOVA (Mirza 2016, Oza 2018, Matulonis 2019, Del Campo 2019, Fabbro 2019, protokół badania, raport EMA, Matulonis 2017, Juden 2019, Mirza 2019, Mirza 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Tesaro</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne fazy III z podwójnym zaślepieniem</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Randomizacja: tak;</p> <p>Zaślepienie: tak (podwójne)</p> <p>Typ hipotezy: Superiority</p> <p>Interwencje:</p> <p>Niraparyb w dawce 300 mg (3 kapsułki, każda kapsułka: 100 mg). Niraparyb podawany był raz dziennie w cyklach 28-dniowych do czasu wystąpienia progresji choroby.</p> <p>W 1. dniu 1. cyklu rozpoczynano leczenie niraparybem w dawce 300 mg lub podawanie analogicznego placebo cztery razy na dobę w ciągłych 28-dniowych cyklach. Wizyty kliniczne odbywały się w każdym cyklu raz na 4 tygodnie \pm 3 dni. W badaniu NOVA u 48 % pacjentek w 1. cyklu przerwano dawkowanie, a u około 47 % w 2. cyklu leczenie wznowiono w mniejszej dawce.</p> <p>W badaniu NOVA najczęściej stosowano niraparyb w dawce 200 mg.</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA</p> <p>Okres obserwacji: Do progresji choroby (mediana follow-up: 16,9 mies. dla populacji ogółem, w populacji gBRCAmut: 16,4 mies.; w populacji non-gBRCAmut: 17,5 mies.)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w wieku \geq18 lat; • Potwierdzone histologicznie rozpoznanie nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej przeważnie o niskim stopniu zróżnicowania, surowiczego lub z komponentem surowicznym; • Pacjentki wykazujące platynowrażliwość, które otrzymały co najmniej 2 schematy z zastosowaniem platyny; • Pacjentki, które uzyskały całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie podczas przedostatniej chemioterapii opartej na platynie oraz u których wystąpiła progresja choroby po > 6 miesiącach po zakończeniu tej chemioterapii; • W przypadku ostatniego cyklu chemioterapii opartej na platynie przed włączeniem do badania: pacjentki, które otrzymały co najmniej 4 cykle chemioterapii opartej na platynie; pacjentki, które uzyskały całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) z obserwowaną chorobą resztkową <2 cm i poziomem CA-125 pozostającym w normie bądź zmniejszenie CA-125 o > 90 % od wartości początkowych, stabilnym przez co najmniej 7 dni; • Ocena stanu ogólnego 0-1 w skali ECOG; • Odpowiednia funkcja szpiku kostnego, nerek i wątroby; • Dostępność utrwalonego w formalinie, zatopionego w parafinie guza archiwalnego z pierwotnego lub nawracającego raka; • Pacjentki, które wyraziły zgodę na przeprowadzenie analizy statusu gBRCAmut. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników niraparybu; • Występowanie inwazyjnego raka innego niż rak jajnika w ciągu 2 lat (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, który został ostatecznie wyleczony); • Występowanie objawowych, niekontrolowanych przerzutów do mózgu; • Kobiety w ciąży bądź karmiące piersią; • Pacjentki z obniżoną odpornością; • Pacjentki z aktywną chorobą wątroby; • Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP. <p>Liczba pacjentów:</p> <p><u>Populacja z dziedziczną mutacją w genie BRCA (gBRCAmut):</u> NIR: 138 PLC: 65</p> <p><u>Populacja bez dziedzicznej mutacji w genie BRCA (non-gBRCAmut):</u> NIR: 234 PLC: 116</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez progresji choroby (PFS) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS); • Okres bez chemioterapii (CFI); • Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST); • Przeżycie bez progresji choroby po pierwszej kolejnej terapii (PFS2); • Czas bez objawów oraz toksyczności (TWiST); • Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO)

Szczegółowy opis badań włączonych do analizy głównej znajduje się w AK wnioskodawcy.

Charakterystyka punktów końcowych wg badania NOVA

Przeżycie bez progresji choroby (PFS) - Pierwszorzędowy punkt końcowy. Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. PFS oceniany był przez Niezależny Komitet Oceniający (ang. Independent Review Committee, IRC) według kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

Przeżycie całkowite (OS) - Czas od randomizacji do zgonu, bez względu na przyczynę.

Okres bez chemioterapii (CFI) - Czas od przyjęcia ostatniej dawki platyny do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST) - Czas od momentu randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Przeżycie bez progresji choroby po pierwszej kolejnej terapii (PFS2) - Czas od momentu randomizacji do oceny progresji podczas następczej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W przypadku braku informacji na temat progresji liczony do momentu rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Czas bez objawów oraz toksyczności (TWiST) - Czas bez objawów choroby i toksyczności leczenia jest czasem będącym różnicą między czasem przeżycia wolnym od progresji choroby (PFS), a czasem występowania objawów niepożądanych, tj. toksyczności leczenia (ang. time with toxicity, TOX).

Czas trwania toksyczności leczenia (TOX) został zdefiniowany jako liczba dni, w których pacjent doświadczył zdarzeń niepożądanych ≥ 2 stopnia nasilenia takich jak: zmęczenie, nudności i wymioty.

PFS oraz TOX przedstawiono jako wartości średnie oszacowane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z uwzględnieniem uogólnionych rozkładów gamma w 20-letnim horyzoncie czasowym.

Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO)

Objawy choroby wg FOSI - Walidowany kwestionariusz. Wartość FOSI obliczano jako sumę punktów uzyskanych w odpowiedzi na pytania dotyczące 8 następujących objawów: braku energii, wymiotów, bólu, nudności, obrzęku w okolicy żołądka, obaw związanych z pogorszeniem stanu zdrowia, zadowolenia z aktualnej jakości życia i skurczów w okolicy żołądka. Pacjenci odnoszą się do objawów w ostatnich 7 dni za pomocą 5-punktowej skali Likerta.

Całkowity wskaźnik objawów oblicza się jako sumę 8 punktów, od 0 („poważnie objawowy”) do 32 („bezobjawowy”). Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.

Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L - W badaniu NOVA jakość życia mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Kwestionariusz EQ-5D-5L stanowi nową wersję kwestionariusza EQ-5D.

Kwestionariusz EQ-5D-5L uwzględnia 5 wymiarów jakości życia: poruszanie się, samoobsługę, zdolność do wykonywania zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dyskomfortu, odczuwanie niepokoju/przygnębienia.

Każda domena ma 5 możliwych poziomów: „brak problemów” (poziom 1), „niewielkie problemy” (poziom 2), „umiarkowane problemy” (poziom 3), „poważne problemy” (poziom 4) i „ekstremalne problemy” (poziom 5). Każda domena ma przypisany poziom, a poziomy są łączone, aby utworzyć 5-cyfrowy numer opisujący stan zdrowia pacjenta.

Wartość indeksu lub wynik użyteczności wynosi od 0 do 1,0 (1,0 oznacza doskonałe zdrowie). Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badania NOVA wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania NOVA wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK Wnioskodawcy

Kategorie	NOVA
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU	Niskie

NOVA to wielośrodkowe badanie fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo. W ramach badania przeprowadzono porównanie bezpośrednie leczenia niraparybem z postępowaniem polegającym na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i podawaniu placebo. Badanie przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem próby (ang. double-blind). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, badaczami, sponsorami oraz statystykami i programistami. Niraparyb oraz placebo podawane były raz dziennie, w postaci 3 kapsułek, niezależnie od jedzenia, do momentu wystąpienia progresji choroby. W celu zapewnienia maskowania podawano identyczne kapsułki niraparybu oraz placebo. Randomizacja w stosunku 2:1 ze stratyfikacją (czas do wystąpienia progresji po przyjęciu przedostatniego schematu platyny: 6-<12 miesięcy lub ≥12 miesięcy, stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z przedostatnim lub ostatnim schematem platyny, najlepsza odpowiedź (całkowita lub częściowa) podczas zastosowania ostatniego schematu platyny). Zastosowano randomizację blokową. Pacjentki zakwalifikowane do badania przydzielono do jednej z dwóch kohort na podstawie wyniku testu mutacji zarodkowej BRCA: grupa z mutacją germinálną BRCA (kohorta gBRCAmut) oraz grupa bez mutacji germinálnej BRCA (kohorta non-gBRCAmut). W obrębie każdej kohorty pacjentki losowo przydzielono do grupy leczonej niraparybem lub otrzymującej placebo w stosunku 2:1.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AK badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Przy opracowywaniu wyników Wnioskodawca korzystał z MS Excel 2013. Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) wnioskodawca przyjął iloraz szans (ang. odds ratio, OR), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. treatment effect/risk difference), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla. Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru NNT (ang. number needed to treat), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH (ang. number needed to harm). Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (ang. mean difference; difference in means, MD) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian. Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. time to event) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (ang. hazard ratio, HR).

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną oceniono stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Sposób kalkulacji był zgodny z metodą Buchera. Analiza metodą porównania pośredniego Buchera została przeprowadzona w oparciu o zagregowane wyniki dla poszczególnych porównań wchodzących w skład porównania pośredniego. Na poziomie metaanaliz wnioskodawca wykorzystał model efektów stałych lub losowych, w zależności od heterogeniczności statystycznej.

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- „Brak badań head-to-head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Zejula® z wybranym komparatorem (olaparyb) w populacji dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej; z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 (dziedziczną i/lub somatyczną); po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie leczenia opartym na związkach platyny. A co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego w celu oceny efektów leczenia niraparybu w porównaniu z interwencją alternatywną (olaparybem);
- Autorzy raportu, do analizy głównej efektywności klinicznej nie włączyli publikacji dostępnych jedynie, jako doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.), jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnaleziono abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych;
- W badaniu STUDY 19 populacja pacjentek z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 jest szersza niż w badaniu NOVA ponieważ obejmuje zarówno pacjentki z mutacją germinalną/dziedziczną, jak i somatyczną BRCA1 i/lub BRCA2. Jednakże autorzy niniejszego raportu zidentyfikowali w przypadku analizy punktu końcowego: przeżycie bez progresji choroby, w badaniu po stronie ocenianej interwencji, również dane dla szerszej populacji (gBRCAmut+sBRCAmut). W badaniu STUDY 19 zidentyfikowano ponadto ocenę punktu końcowego przeżycie bez progresji choroby wyłącznie dla populacji gBRCAmut;
- Odmienny sposób oceny punktu końcowego PFS w badaniach włączonych do porównania pośredniego. W badaniu NOVA ocena progresji była przeprowadzana z większą częstością w porównaniu do badania STUDY 19. W badaniu NOVA zmiany chorobowe oceniano w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, przeprowadzanym co 8 tygodni podczas 14 cykli, a następnie co 12 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby. Natomiast w badaniu STUDY 19 zmiany chorobowe oceniano w badaniu TK, przeprowadzanym co 12 tygodni do 60 tygodnia a następnie co 24 tygodnie do momentu wystąpienia progresji choroby. Ponadto w badaniu STUDY 19 w analizie pierwszorzędowej oceny progresji choroby dokonywał badacz, co może mieć potencjalny wpływ na heterogeniczność uzyskanych wyników. Natomiast w badaniu NOVA ocenę progresji choroby dokonywał Niezależny Komitet Oceniający (Independent Review Committee), co wpływa na spójność i homogenność wyników;
- W badaniu NOVA pacjentki zakwalifikowane do badania przydzielono do jednej z dwóch kohort na podstawie wyniku testu mutacji zarodkowej BRCA: grupa z mutacją germinalną BRCA oraz grupa bez mutacji germinalnej BRCA. Natomiast w badaniu STUDY 19 pacjenci nie byli stratyfikowani ze względu na status mutacji BRCA w momencie randomizacji. W badaniu STUDY 19 do podgrupy pacjentek z mutacją w genach BRCA (subpopulacja BRCAMut) włączano chore, u których stwierdzono obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej, germinalnej lub somatycznej mutacji w genach BRCA. Z powyższego wynika retrospektywny charakter analizy wyników w subpopulacji pacjentek wg statusu genów BRCA;
- Analiza przeżycia w badaniu NOVA została przeprowadzona z użyciem danych niedojrzałych. Poziom dojrzałości danych wynosił 75%. W związku z tym, powyższym wnioskowanie powinno zostać potwierdzone po osiągnięciu dojrzałości danych. W dokumencie EMA wskazano, iż pacjenci nadal będą obserwowani pod kątem oceny przeżycia całkowitego (OS), a zaktualizowane informacje zostaną przedstawione w końcowym raporcie CSR (Clinical Study Report);
- W badaniu NOVA uwzględnionym po stronie ocenianej interwencji ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji ogółem (brak danych dla populacji pacjentek z gBRCAmut). W związku z powyższym w przypadku badania STUDY 19 do analizy włączono dane z zakresu bezpieczeństwa odnoszące się do ogólnej populacji pacjentek. A zatem porównanie pośrednie z zakresu bezpieczeństwa zostało przeprowadzone w populacji ogółem;

- W przypadku niektórych danych dotyczących oceny jakości życia oraz oceny objawów choroby (wg FOSI oraz EQ-5D-5L) korzystano z danych dostępnych stronie rejestru [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu NOVA nie raportowano danych dla bezpieczeństwa w podziale na status genu BRCA, ze względu na to niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego z olaparybem w populacji zgodnej z badaniem STUDY 19, tzn. z mutacją genu BRCA. Przeprowadzono jedynie porównanie pośrednie w zakresie bezpieczeństwa dla populacji ogólnej.
- W odnalezionych przeglądach systematycznych włączano także badania dla I linii leczenia, w tym dla niraparybu.
- W przeglądzie systematycznym Gong 2020 włączano jedynie pacjentów z mutacją BRCA.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Populacja wnioskowana to dorosłe pacjentki z płatynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie chemioterapii.

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z badania RCT – NOVA, to wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne III fazy, bezpośrednio porównujące leczenie niraparybem z postępowaniem polegającym na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i podawaniu placebo.

W badaniu NOVA ocena skuteczności została przeprowadzona dla populacji ITT (z wyjątkiem oceny wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO)).

Mediana okresu obserwacji (ang. follow-up) z datą odcięcia cut-off wynosi 16,9 miesiące (zakres: 13,8; 21,4) dla populacji ogółem. Najdłuższy okres obserwacji w momencie zakończenia zbierania danych wyniósł 24 miesiące.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

NIR vs PLC (badanie NOVA)

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- Przeżycie bez progresji choroby (PFS);
- Przeżycie całkowite (OS);
- Okres bez chemioterapii (CFI) oraz czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST);
- Kolejna terapia przeciwnowotworowa;
- Ocena objawów choroby wg FOSI;
- Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L;
- Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia.

Dla porównania bezpośredniego NIR vs PLC przedstawiono wyniki dla populacji bez stwierdzonej mutacji genów BRCA1/2 oraz dla chorych z mutacją genów BRCA1/2.

NIR vs PLC (porównanie bezpośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki porównania NIR vs PLC. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

W populacji pacjentek non-gBRCAmut mediana czasu obserwacji pacjentek wynosiła 17,5 miesiąca. W populacji pacjentek gBRCAmut mediana czasu obserwacji pacjentek wynosiła 16,4 miesiąca.

Tabela 16. Przeżycie bez progresji choroby w podgrupach.

Populacja	I	N	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*	HR (95% CI); wartość p
PFS w populacji non-gBRCAmut oraz BRCAwt					
Ocena IRC#					
non-gBRCAmut	NIR	234	9,3 (7,2; 11,2)&, \$	5,4	0,45 (0,34; 0,61) p<0,001**
	PLC	116	3,9 (3,7; 5,5)&, \$		
BRCAwt	NIR	71	9,3	5,6	0,38 (0,23; 0,63) p<0,001**
	PLC	44	3,7		
Ocena badacza					
non-gBRCAmut	NIR	234	8,7 (7,3; 10,0)^	4,4	0,53 (0,405; 0,683)^ p<0,0001**
	PLC	116	4,3 (3,7; 5,5)^		

Populacja	I	N	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*	HR (95% CI); wartość p
Odsetek pacjentów bez progresji lub zgonu\$ w populacji non-gBRCAmut					
12 miesięcy	NIR	234		41%	
	PLC	116		14%	
18 miesięcy	NIR	234		30%	
	PLC	116		12%	
24 miesiące	NIR	234		27%	
	PLC	116		12%	
Prawdopodobieństwo PFS (95% CI)¥ w populacji non-gBRCAmut					
12 miesięcy±	NIR	234		0,41 (0,33; 0,48)	
	PLC	116		0,14 (0,08; 0,22)	
18 miesięcy±	NIR	234		0,30 (0,23; 0,38)	
	PLC	116		0,12 (0,06; 0,21)	
24 miesięcy±	NIR	234		0,27 (0,19; 0,35)	
	PLC	116		0,12 (0,06; 0,21)	
PFS w populacji gBRCAmut+sBRCAmut oraz gBRCAmut					
Ocena IRC#					
gBRCAmut + sBRCAmut^	NIR	173	20,9 (13,1; NE)	15,2	0,26 (0,18; 0,39); p=0,0003
	PLC	77	5,7 (3,9; 7,4)		
gBRCAmut	NIR	138	21,0 (12,9; NE) §	15,5	0,27 (0,17; 0,41); p<0,0001
	PLC	65	5,5 (3,8; 7,2) §		
Ocena badacza					
gBRCAmut	NIR	138	14,8 (12,0; 16,6)	9,3	0,27 (0,18; 0,40); p<0,0001
	PLC	65	5,5 (4,9; 7,2)		
Odsetek pacjentów bez progresji lub zgonu\$ w populacji gBRCAmut+sBRCAmut					
6 miesięcy	NIR	173		81%	
	PLC	77		45%	
12 miesięcy	NIR	173		62%	
	PLC	77		16%	
18 miesięcy	NIR	173		50%	
	PLC	77		16%	
24 miesiące	NIR	173		42%	
	PLC	77		16%	
Prawdopodobieństwo PFS (95% CI)* w populacji gBRCAmut					
12 miesięcy±	NIR	138		0,62 (0,53; 0,70)	
	PLC	65		0,16 (0,07; 0,28)	
18 miesięcy±	NIR	138		0,50 (0,40; 0,59)	
	PLC	65		0,16 (0,07; 0,28)	
24 miesięcy±	NIR	138		0,42 (0,30; 0,55)	
	PLC	65		0,16 (0,07; 0,28)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Dane zaczerpnięte z dokumentu EMA; #IRC - ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego (ang. Independent Review Committee); ±Dane zaczerpnięte z materiałów konferencyjnych Matulonis 2017; ¥Do oszacowania prawdopodobieństwa PFS zastosowano metodę Kaplana-Meiera; wyniki przedstawiono po 12, 18 i 24 miesiącach od randomizacji, czyli około 18, 24 i 30 miesięcy zastosowanej chemioterapii; **Różnica NIR vs PL istotna statystycznie (p<0,05); &Dane zaczerpnięte ze strony ClinicalTrials.gov; §Dane zaczerpnięte z materiałów konferencyjnych Juden 2019 oraz Mirza 2019 (poster)

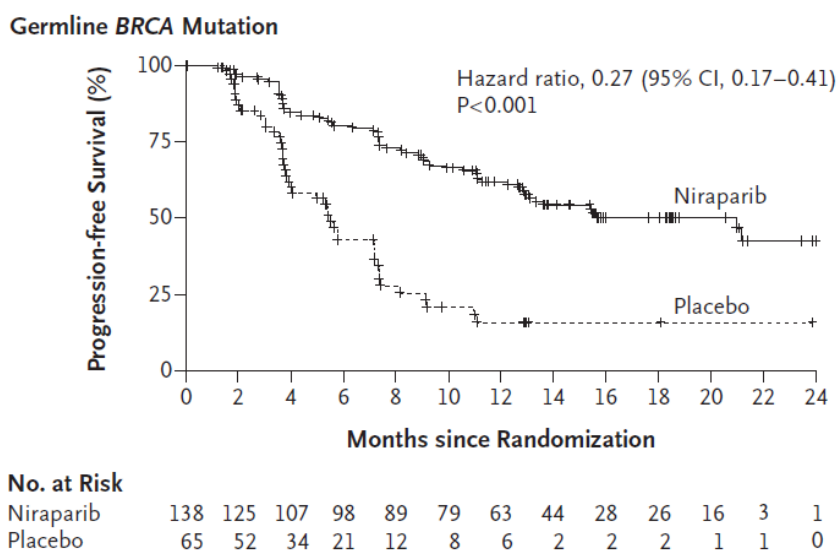
W populacji non-gBRCAmut mediana PFS (ocena IRC) wśród pacjentów stosujących NIR była ponad 2-krotnie dłuższa niż mediana u pacjentów stosujących PLC - wydłużenie mediany czasu do progresji o 5,4 miesiąca. Zastosowanie NIR w tej populacji pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika w porównaniu z grupą leczoną PLC - HR=0,45 (95% CI: 0,34; 0,92).

Zastosowanie NIR w podgrupie pacjentek z BRCAwt pozwoliło także na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika w porównaniu z PLC - HR=0,38 (95% CI: 0,23; 0,63).

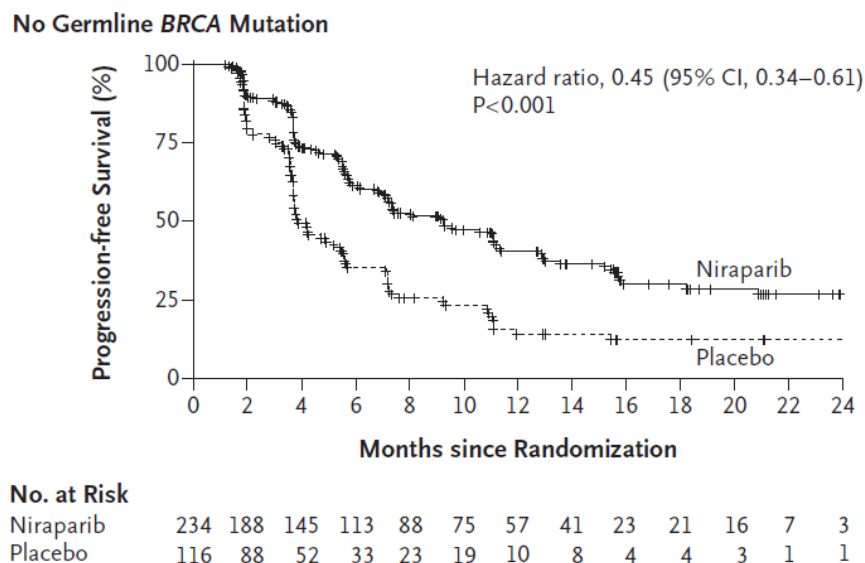
W populacji gBRCAmut+sBRCAmut stosowanie NIR w porównaniu do PLC przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS w ocenie IRC ($p=0,0003$). Mediana PFS wśród pacjentów stosujących NIR była prawie 4-krotnie dłuższa niż mediana u pacjentów stosujących PLC. Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z gBRCAmut+sBRCAmut NIR zamiast PLC pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika o 74%.

Czas trwania PFS w populacji pacjentek z gBRCAmut był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych leczonych NIR vs PLC zarówno w ocenie przeprowadzonej przez IRC ($p<0,0001$), jak i w ocenie badacza ($p<0,0001$).

Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywa Kaplana-Meier dla PFS.



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meier dla PFS, populacja z mutacją germinálną BRCA (gBRCAmut)



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meier dla PFS, populacja bez mutacji BRCA (non-gBRCAmut)

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu NOVA najbardziej aktualną analizę OS wykonano dla daty odcięcia: 30 maj 2016. W momencie odcięcia danych cut-off dla analizy PFS, dane dla OS są niedojrzałe. Poziom dojrzałości danych wynosił 75%.

Tabela 17. Przeżycie całkowite w podgrupach

Punkt końcowy	I	N	n (%)^	HR (95% CI)^	
Populacja non-gBRCAMut					
OS^	NIR	234	-	0,74 (0,452; 1,200)	
	PLC	116	-		
Zgony	NIR	234	44 (19)	-	
	PLC	116	27 (23)		
Punkt końcowy	I	N	n (%)	HR (95% CI)	Wartość p
Populacja gBRCAMut;					
OS^	NIR	138	-	0,91 (0,36; 2,28)	
	PLC	65	-		
Zgony	NIR	138	16 (12)	-	
	PLC	65	8 (12)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Dane zaczerpnięte z dokumentu EMA

W badaniu NOVA w okresie obserwacji follow-up w populacji non-gBRCAMut odnotowano ogółem wystąpienie 71 zgonów. W grupie chorych leczonych NIR zmarło 44 chorych (19%), natomiast w grupie PLC odnotowano 27 zgonów (23%). Mediana OS w populacji non-gBRCAMut nie została osiągnięta. Wartość HR wynosiła 0,74 (95% CI: 0,452; 1,200).

W populacji gBRCAMut odnotowano ogółem wystąpienie 24 zgonów. W grupie NIR zmarło 16 chorych (12%), natomiast w grupie PLC odnotowano 8 zgonów (12%). W związku z powyższym mediana OS nie została osiągnięta. Wartość HR wynosiła 0,91 (95% CI: 0,36; 2,28).

Okres bez chemioterapii oraz czas do pierwszej kolejnej terapii (CFI, TFST)**Tabela 18 CFI, TFST oraz częstość stosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej**

Punkt końcowy	I	N	n (%)^&	Wskaźnik zdarzeń, n (%)&	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*	HR (95% CI); wartość p
Populacja non-gBRCAMut							
CFI	NIR	234	104 (44,4)	130 (55,6)	12,7 (11,0; 14,7)	4,1	0,50 (0,37; 0,67) p<0,001**
	PLC	116	35 (30,2)	81 (69,8)	8,6 (6,9; 10,0)		
TFST	NIR	234	96 (41,0)	138 (59,0)	11,8 (9,7; 13,1)	4,6	0,55 (0,41; 0,72) p<0,001**
	PLC	116	29 (25,0)	87 (75,0)	7,2 (5,7; 8,5)		
Populacja gBRCAMut;							
CFI	NIR	138	84 (60,9)^	54 (39,1)	22,8 (17,9; NE)	13,4	0,26 (0,17; 0,41); p<0,001**
	PLC	65	23 (35,4)^	42 (64,6)	9,4 (7,9; 10,6)		
TFST	NIR	138	80 (58,0)^	58 (42,0)	21,0 (17,5; NE)	12,6	0,31 (0,21; 0,48); p<0,001**
	PLC	65	22 (33,8)^	43 (66,2)	8,4 (6,6; 10,6)		
Punkt końcowy	I	N	n (%)	OR (95% CI)*		NNT (95% CI)	Wartość p
Populacja gBRCAMut;							
Kolejna terapia#	NIR	138	54* (39,1)	0,35 (0,19; 0,65)		4 (3; 10)	<0,001**

NE – nie osiągnięto; ^Dane cenzorowane (ang. censored observation), dane zaczerpnięte z dokumentu EMA; *Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Różnica NIR vs PL istotna statystycznie (p<0,05), #Jakakolwiek kolejna terapia przeciwnowotworowa, dane zaczerpnięte z dokumentu EMA

Mediana CFI w populacji non-gBRCAmut leczonych NIR wynosiła 12,7 miesięcy, natomiast w grupie PLC wynosiła 8,6 miesięcy (odroczenia terapii przeciwnowotworowej przeciętnie o 4,1 miesiąca). Wartość HR wynosiła 0,50 (95% CI: 0,37; 0,67).

Zastosowanie w populacji non-gBRCAmut NIR zamiast PLC pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka konieczności podjęcia pierwszej kolejnej linii terapii raka jajnika o 45% (odroczenia pierwszej kolejnej terapii przeciętnie o 4,6 miesiąca).

Natomiast mediana CFI w grupie pacjentek z gBRCAmut leczonych NIR wynosiła 22,8 miesięcy, a w grupie PLC wynosiła 9,4 miesięcy (odroczenia terapii przeciwnowotworowej o przeciętnie 13,4 miesiąca). Wartość HR wynosiła 0,26 (95% CI: 0,17; 0,41).

Zastosowanie w populacji gBRCAmut NIR zamiast PLC pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka konieczności podjęcia pierwszej kolejnej linii terapii raka jajnika o 69%; odroczenia pierwszej kolejnej terapii o przeciętnie 12,6 miesiąca.

Ilorz szans stosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej w populacji gBRCAmut wynosi 0,35 (95% CI: 0,19; 0,65).

Przeżycie bez progresji choroby po pierwszej kolejnej terapii (PFS2)

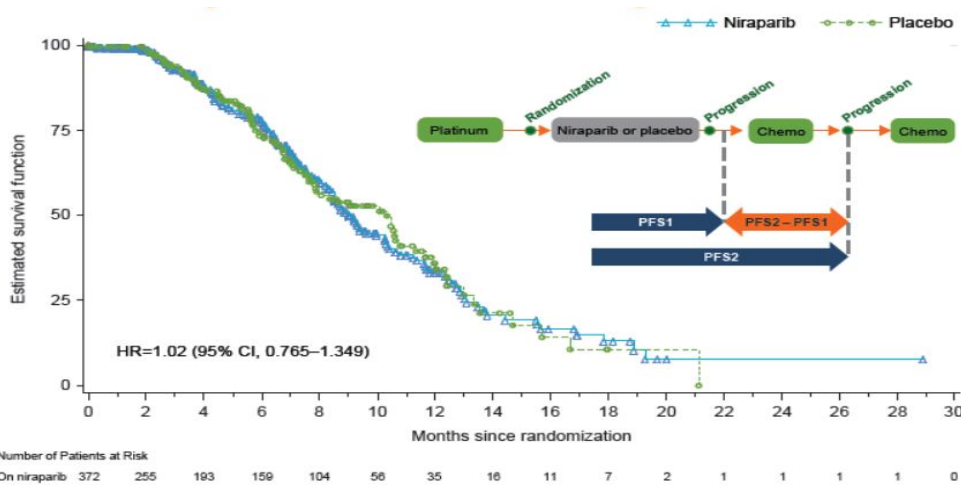
Tabela 19. Skuteczność: PFS2

I	N	n (%)^&	Wskaźnik zdarzeń, n (%)&	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*	HR (95% CI); wartość p
Populacja non-gBRCAmut						
NIR	234	132 (56,4)	102 (43,6)	18,6 (16,2; 21,7)	3	0,69 (0,49; 0,96) p=0,03
PLC	116	60 (51,7)	56 (48,3)	15,6 (13,2; 20,9)		
Populacja gBRCAmut						
NIR	138	99 (71,7)	39 (28,3)	25,8 (20,3; NE)	6,3	0,48 (0,28; 0,82); p=0,006
PLC	65	40 (61,5)	25 (38,5)	19,5 (13,3; NE)		

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^Dane cenzorowane (censored observation), dane zaczerpnięte z dokumentu EMA; &Dane zaczerpnięte z dokumentu EMA

Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym w populacji pacjentek non-gBRCAmut NIR zamiast PLC pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu z powodu raka jajnika po pierwszej kolejnej terapii o 31% (wydłużenie mediany czasu do progresji po pierwszej kolejnej terapii o 3 miesiące), a w populacji gBRCAmut o 52% (wydłużenie mediany czasu do progresji o 6,3 miesiąca).

Dodatkowo w publikacji Matulonis 2017 przedstawiono różnicę pomiędzy PFS2, a PFS dla populacji ogółem (PFS2-PFS).



Rysunek 3. Ocena skuteczności: PFS2-PFS w populacji ogółem [Matulonis 2017]

Podobieństwo w ocenie PFS2-PFS pomiędzy NIR a PLC wskazuje, że oceniana interwencja nie wykazuje zmniejszonego wpływu na korzyść kolejnej terapii.

Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. patient-reported outcomes)Ocena objawów choroby wg FOSI (ang. FACT/NCCN Ovarian Symptom Index)

Wartość FOSI obliczano jako sumę punktów uzyskanych w odpowiedzi na pytania dotyczące 8 następujących objawów: braku energii, wymiotów, bólu, nudności, obrzęku w okolicy żołądka, obaw związanych z pogorszeniem stanu zdrowia, zadowolenia z aktualnej jakości życia i skurczów w okolicy żołądka. Wymiary oceniane są przy zastosowaniu 5-stopniowej skali Likerta. Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę (wyższy wynik oznacza mniej objawów).

Początkowa wartość wskaźnika FOSI w populacji non-gBRCAmut wynosiła 25,4 (SD=3,92) w grupie NIR oraz 25,0 (SD=4,07) w grupie PLC; podczas skriningu wartość wskaźnika FOSI wynosiła 25,0 w grupie NIR oraz 24,9 w grupie PLC.

Początkowa wartość wskaźnika FOSI w populacji gBRCAmut wynosiła 25,1 (SD=4,18) w grupie NIR oraz 25,6 (SD=3,84) w grupie PLC; podczas skriningu wartość wskaźnika FOSI wynosiła 24,8 w grupie NIR oraz 24,9 w grupie PLC.

Tabela 20. Ocena objawów choroby wg FOSI

Punkt końcowy	I	N*	Średnia wartość końcowa	Średnia zmiana liczby punktów w skali FOSI (SD)*	Różnica zmian (95% CI)^	Wartość p^
Populacja non-gBRCAmut						
Ocena FOSI po 2 cyklu	NIR	181	24,0	-1,0 (3,78)	-0,70 (-1,49; 0,09)	0,082
	PLC	97	24,6	-0,3 (2,84)		
Ocena FOSI po 4 cyklu	NIR	150	24,3	-0,7 (4,16)	0,20 (-0,96; 1,36)	0,734
	PLC	77	24,0	-0,9 (4,23)		
Ocena FOSI po 6 cyklu	NIR	124	24,7	-0,2 (3,76)	0,70 (-0,46; 1,86)	0,236
	PLC	50	23,7	-0,9 (3,43)		
Ocena FOSI po progresji	NIR	119	22,5	-2,5 (5,81)	-0,70 (-2,10; 0,70)	0,326
	PLC	76	22,9	-1,8 (4,13)		
Populacja gBRCAmut						
Ocena FOSI po 2 cyklu	NIR	114	24,0	-0,8 (4,58)	-0,50 (-1,69; 0,69)	0,410
	PLC	55	24,6	-0,3 (3,19)		
Ocena FOSI po 4 cyklu	NIR	109	24,6	-0,1 (4,07)	0,20 (-1,19; 1,59)	0,778
	PLC	43	24,6	-0,3 (3,88)		
Ocena FOSI po 6 cyklu	NIR	95	25,3	0,5 (3,77)	1,00 (-0,59; 2,59)	0,217
	PLC	36	24,5	-0,5 (4,27)		
Ocena FOSI po progresji	NIR	48	23,8	-1,1 (4,36)	0,10 (-1,86; 2,06)	0,920
	PLC	35	23,7	-1,2 (4,59)		

*Dane zaczerpnięte ze strony ClinicalTrials.gov; ^Obliczono na podstawie dostępnych danych

W czasie trwania badania NOVA w populacji non-gBRCAmut jak i gBRCAmut nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentkami leczonymi NIR a PLC.

Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L

Kwestionariusz EQ-5D-5L uwzględnia 5 wymiarów jakości życia: poruszanie się, samoobsługę, zdolność do wykonywania zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dyskomfortu, odczuwanie niepokoju/przygnębienia. Wymiary oceniane są przy zastosowaniu 5-stopniowej skali Likerta. Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.

Początkowa wartość w skali EQ-5D-5L w populacji non-gBRCAmut wynosiła 0,837 (SD=0,12) w grupie NIR oraz 0,824 (SD=0,14) w grupie PLC; podczas skriningu wartość w skali EQ-5D-5L wynosiła 0,839 w grupie NIR oraz 0,836 w grupie PLC.

Początkowa wartość w skali EQ-5D-5L w populacji gBRCAmut wynosiła 0,850 (SD=0,12) w grupie NIR oraz 0,847 (SD=0,13) w grupie PLC; podczas skriningu wartość w skali EQ-5D-5L wynosiła 0,851 w grupie NIR oraz 0,849 w grupie PLC.

Tabela 21. Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L

Punkt końcowy	I	N*	Średnia wartość końcowa	Średnia zmiana liczby punktów w skali (SD)*	Różnica zmian (95% CI)^	Wartość p^
Populacja non-gBRCAMut						
EQ-5D-5L po 2 cyklu	NIR	186	0,834	-0,01 (0,10)	0,00 (-0,02; 0,03)	0,752
	PLC	97	0,824	-0,01 (0,10)		
EQ-5D-5L po 4 cyklu	NIR	155	0,839	-0,004 (0,1077)	0,01 (-0,02; 0,04)	0,442
	PLC	80	0,819	-0,014 (0,0870)		
EQ-5D-5L po 6 cyklu	NIR	127	0,848	0,005 (0,1097)	0,02 (-0,02; 0,05)	0,335
	PLC	50	0,821	-0,011 (0,0949)		
EQ-5D-5L po progresji	NIR	121	0,800	-0,042 (0,1465)	0,01 (-0,03; 0,05)	0,622
	PLC	78	0,780	-0,052 (0,1354)		
Populacja gBRCAMut						
EQ-5D-5L po 2 cyklu	NIR	118	0,843	-0,01 (0,11)	0,00 (-0,04; 0,04)	1,000
	PLC	59	0,841	-0,01 (0,14)		
EQ-5D-5L po 4 cyklu	NIR	113	0,839	-0,01 (0,12)	0,03 (-0,02; 0,07)	0,231
	PLC	44	0,822	-0,04 (0,12)		
EQ-5D-5L po 6 cyklu	NIR	98	0,849	0,002 (0,12)	0,01 (-0,05; 0,06)	0,823
	PLC	36	0,844	-0,004 (0,15)		
EQ-5D-5L po progresji	NIR	49	0,816	-0,04 (0,11)	-0,02 (-0,08; 0,04)	0,462
	PLC	36	0,832	-0,01 (0,16)		

*Dane zaczerpnięte ze strony ClinicalTrials.gov; ^Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wyniki leczenia w opinii pacjentów (PRO) wskazują, iż pacjentki w grupie otrzymującej NIR nie zgłaszały istotnych różnic względem poszczególnych parametrów w porównaniu z grupą PLC w obydwu populacjach.

Porównanie pośrednie NIR vs OLP

Skuteczność

Porównanie pośrednie z zakresu skuteczności klinicznej zostało przeprowadzone w populacji pacjentek z gBRCAmut (badanie NOVA)/BRCAmut (badanie STUDY 19). W przypadku analizy punktu końcowego: przeżycie bez progresji choroby, w badaniu NOVA zidentyfikowano również dane dla populacji gBRCAmut + sBRCAmut. W badaniu STUDY 19 zidentyfikowano ponadto ocenę punktu końcowego przeżycie bez progresji choroby dla populacji gBRCAmut, który również uwzględniono w porównaniu pośrednim.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego

Punkt końcowy	NIR vs PLC	OLP vs PLC	Wynik porównania pośredniego: NIR vs OLP
	HR (95% CI)*	HR (95% CI)^	
Populacja gBRCAmut+sBRCAmut z badania NOVA vs populacja BRCAmut z badania STUDY 19			
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	0,26 (0,18; 0,39)	0,18 (0,10; 0,31)	1,44 (0,73; 2,87) p-value = 0,293 (fixed model)
Populacja gBRCAmut z badania NOVA vs populacja gBRCAmut z badania STUDY 19			
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	0,27 (0,17; 0,41)	0,17 (0,09; 0,31)	1,59 (0,74; 3,39) p-value = 0,232 (fixed model)
Populacja gBRCAmut z badania NOVA vs populacja BRCAmut z badania STUDY 19			
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	0,27 (0,17; 0,41)	0,18 (0,10; 0,31)	1,50 (0,73; 3,07) p-value = 0,268 (fixed model)
Populacja gBRCAmut z badania NOVA vs populacja BRCAmut z badania STUDY 19 (z badania STUDY 19 wykorzystano dane dla data cut-off: 26 listopada 2012)			
Przeżycie całkowite (OS)	0,91 (0,36; 2,28)	0,73 (0,45; 1,17)	1,25 (0,44; 3,52) p-value = 0,678 (fixed model)
Populacja gBRCAmut z badania NOVA vs populacja BRCAmut z badania STUDY 19			
Czas do pierwszej terapii (TFST)	0,31 (0,21; 0,48)	0,33 (0,22; 0,50)	0,94 (0,53; 1,68) p-value = 0,833 (fixed model)

*Hazard względny z badania NOVA; ^Hazard względny z badania STUDY 19

Przeprowadzona analiza pośrednia dla porównania NIR vs OLP stosowanych w monoterapii podtrzymującej u pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie: przeżycia bez progresji choroby (PFS) w każdej z analizowanych populacji, przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu do pierwszej terapii (TFST).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa analizowano:

- przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby);
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia ogółem (TEAEs), TEAEs związane z leczeniem, TEAEs ≥ 3 stopnia wg CTCAE, związane z leczeniem TEAEs ≥ 3 stopnia wg CTCAE, ciężkie TEAEs ogółem, ciężkie TEAEs związane z leczeniem, TEAEs prowadzące do czasowego zaprzestania leczenia, TEAEs prowadzące do redukcji dawki, TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, TEAEs prowadzące do zgonu, zdarzenia niepożądane związane z mielosupresją szpiku;
- poszczególne zdarzenia niepożądane w 1-4 stopniu nasilenia, ≥ 3 stopnia nasilenia oraz ≥ 2 stopnia nasilenia.

W badaniu NOVA ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona przede wszystkim w populacji ogółem. Wyniki przedstawione w pełnotekstowych publikacjach zostały przedstawione z datą odcięcia cut-off na 30 maja 2016 r.

Przerwanie leczenia

Tabela 23. Przerwanie leczenia ogółem, z powodu AEs oraz z powodu progresji choroby

Punkt końcowy		I	N	n (%) [*]	OR (95% CI) [*]	NNT/NNH (95% CI) [*]	Wartość p [*]
Populacja non-gBRCAmut							
Przerwanie leczenia	Ogółem	NIR	231	185 (80,1)	0,47 (0,24; 0,93)	11 (7; 100)	0,031
		PLC	114	102 (89,5)			
	Z powodu AEs	NIR	231	33 (14,3)	9,33 (2,20; 39,63)	8 (6; 16)	0,002
		PLC	114	2 (1,8)			
	Z powodu progresji choroby	NIR	231	129 (55,8)	0,21 (0,11; 0,37)	4 (3; 5)	<0,001
		PLC	114	98 (86)			
Populacja gBRCAmut							
Przerwanie leczenia	Ogółem	NIR	136	89 (64,5)	0,12 (0,04; 0,36)	4 (3; 6)	<0,001
		PLC	65	61 (93,8)			
	Z powodu AEs	NIR	136	17 (12,5)	9,14 (1,19; 70,28)	10 (6; 35)	0,033
		PLC	65	1 (1,5)			
	Z powodu progresji choroby	NIR	136	63 (46,3)	0,28 (0,15; 0,54)	4 (3; 7)	<0,001
		PLC	65	49 (75,4)			

^{*}Obliczono na podstawie dostępnych danych

W populacji non-gBRCAmut wykazano, że pacjentki stosujące NIR istotnie statystycznie ($p=0,031$) rzadziej przerywały leczenie ogółem w porównaniu z chorymi przyjmującymi PLC (OR=0,47 [95%CI: 0,24; 0,93]). Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby występowało istotnie częściej u pacjentek otrzymujących PLC w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi NIR (OR=0,21 [95% CI: 0,11; 0,37]). Natomiast przerwanie leczenia z powodu AEs występowało istotnie częściej w grupie chorych otrzymujących NIR (OR=9,33 [95%CI: 2,20; 39,63]).

W populacji gBRCAmut wykazano, że pacjentki stosujące NIR istotnie statystycznie ($p<0,001$) rzadziej przerywały leczenie ogółem w porównaniu z chorymi przyjmującymi PLC (OR=0,12 [95%CI: 0,04; 0,36]). Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby występowało istotnie częściej u pacjentek otrzymujących PLC w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi NIR (OR=0,28 [95% CI: 0,15; 0,54]). Natomiast przerwanie leczenia z powodu AEs występowało istotnie częściej w grupie chorych otrzymujących NIR (OR=9,14 [95%CI: 1,19; 70,28]).

Tabela 24. Przerwanie leczenia ogółem, z powodu AEs oraz z powodu progresji choroby w populacji ogółem

Punkt końcowy		I	N	n [*] (%) [*]	OR (95% CI) [*]	NNT/NNH (95% CI) [*]	Wartość p [*]
	Ogółem	NIR	367	274 (74,7)			<0,001

Punkt końcowy		I	N	n* (%)*	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Przerwanie leczenia		PLC	179	163 (91,1)	0,29 (0,16; 0,51)	7 (5; 11)	
	Z powodu AEs	NIR	367	50 (13,6)	9,25 (2,84; 30,10)	9 (7; 14)	<0,001
		PLC	179	3 (1,7)			
	Z powodu progresji choroby	NIR	367	192 (52,3)	0,24 (0,15; 0,37)	4 (3; 5)	<0,001
PLC		179	147 (82,1)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W populacji ogółem także wykazano, że pacjentki stosujące NIR istotnie statystycznie ($p < 0,001$) rzadziej przerywały leczenie ogółem w porównaniu z chorymi przyjmującymi PLC (OR=0,29 [95%CI: 0,16; 0,51]). Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby występowało istotnie częściej u pacjentek otrzymujących PLC w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi NIR (OR=0,24 [95% CI: 0,15; 0,37]). Natomiast przerwanie leczenia z powodu AEs występowało istotnie częściej w grupie chorych otrzymujących NIR (OR=9,25 [95%CI:2,84; 30,10]).

Zdarzenia niepożądane

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane w populacji ogółem

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
TEAEs ogółem [^]	NIR	367	367 (100)	26,59 (2,20; 321,29)	23 (12; 49)	0,010
	PLC	179	171 (95,5)			
TEAEs związane z leczeniem	NIR	367	358 (97,5)	16,29 (7,80; 34,00)	4 (3; 5)	<0,001
	PLC	179	127 (70,9)			
TEAEs ≥ 3 stopnia wg CTCAE	NIR	367	272 (74,1)	9,64 (6,33; 14,66)	2 (2; 3)	<0,001
	PLC	179	41 (22,9)			
Związane z leczeniem TEAEs ≥ 3 stopnia wg CTCAE	NIR	367	237 (64,6)	38,97 (18,58; 81,72)	2 (2; 2)	<0,001
	PLC	179	8 (4,5)			
Ciężkie TEAEs ogółem	NIR	367	110 (30,0)	2,41 (1,51; 3,84)	7 (5; 14)	<0,001
	PLC	179	27 (15,1)			
Ciężkie TEAEs związane z leczeniem	NIR	367	62 (16,9)	17,99 (4,35; 74,44)	7 (5; 9)	<0,001
	PLC	179	2 (1,1)			
TEAE prowadzące do czasowego zaprzestania leczenia	NIR	367	253 (68,9)	41,92 (20,69; 84,92)	2 (2; 2)	<0,001
	PLC	179	9 (5,0)			
TEAE prowadzące do redukcji dawki	NIR	367	244 (66,5)	11,67 (7,30; 18,66)	2 (2; 3)	<0,001
	PLC	179	26 (14,5)			
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	NIR	367	54 (14,7)	7,55 (2,69; 21,19)	9 (6; 13)	<0,001
	PLC	179	4 (2,2)			
TEAE prowadzące do zgonu	NIR	367	0	-	-	-
	PLC	179	0			

[^]TEAE (treatment-emergent adverse event) zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia; *Obliczono na podstawie dostępnych danych

W ogólnej populacji pacjentek istotnie częściej w grupie chorych leczonych NIR rejestrowano TEAEs ogółem, TEAEs związane z leczeniem, TEAEs ≥ 3 stopnia wg CTCAE, związane z leczeniem TEAEs ≥ 3 stopnia wg CTCAE, ciężkie TEAEs ogółem, ciężkie TEAEs związane z leczeniem, TEAE prowadzące do czasowego zaprzestania leczenia, TEAE prowadzące do redukcji dawki oraz TEAE prowadzące do przerwania leczenia.

Podczas trwania leczenia nie odnotowano wystąpienia żadnego przypadku zgonu. Podczas okresu follow-up 3 pacjentów zmarło (1 pacjentka w grupie NIR, 2 pacjentki w grupie PLC) z powodu zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej. 2 zgony (1 w grupie NIR, 1 w grupie PLC) zostały ocenione przez badacza na mające związek z zastosowanym leczeniem.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w jakimkolwiek stopniu nasilenia u co najmniej 10% pacjentów w populacji ogółem oraz w stopniu ≥ 3 , które korespondowały ze zdarzeniami niepożadanymi w jakimkolwiek stopniu nasilenia.

Tabela 26. Poszczególne AEs w populacji ogółem

Punkt końcowy		I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p
Nudności	1-4 stopień	NIR	367	270 (73,6)	5,13 (3,49; 7,53)	3 (3; 4)	<0,001
		PLC	179	63 (35,2)			
	≥ 3 stopień	NIR	367	11 (3,0)	2,73 (0,60; 12,47)	-	
		PLC	179	2 (1,1)			
Anemia	1-4 stopień	NIR	367	178 (48,5)	13,11 (7,05; 24,38)	3 (3; 3)	<0,001
		PLC	179	12 (6,7)			
	≥ 3 stopień	NIR	367	91 (24,8)	181,24 (5,84; 5620,88)	5 (4; 5)	
		PLC	179	0			
Trombocyto-penia	1-4 stopień	NIR	367	169 (46,0)	24,61 (10,63; 56,97)	3 (3; 3)	<0,001
		PLC	179	6 (3,4)			
	≥ 3 stopień	NIR	367	104 (28,3)	70,39 (9,73; 509,07)	4 (4; 5)	
		PLC	179	1 (0,6)			
Zmęczenie	1-4 stopień	NIR	367	168 (45,8)	1,76 (1,21; 2,56)	8 (5; 22)	0,003
		PLC	179	58 (32,4)			
	≥ 3 stopień	NIR	367	21 (5,7)	34,20 (1,08; 1081,12)	18 (12; 36)	
		PLC	179	0			
Zaparcia	1-4 stopień	NIR	367	146 (39,8)	2,62 (1,72; 4,00)	6 (4; 9)	<0,001
		PLC	179	36 (20,1)			
	≥ 3 stopień	NIR	367	2 (0,5)	0,98 (0,09; 10,83)	-	
		PLC	179	1 (0,6)			
Wymioty	1-4 stopień	NIR	367	126 (34,3)	2,70 (1,72; 4,25)	6 (5; 10)	<0,001
		PLC	179	29 (16,2)			
	≥ 3 stopień	NIR	367	7 (1,9)	3,46 (0,42; 28,35)	-	
		PLC	179	1 (0,6)			
Ból głowy	1-4 stopień	NIR	367	95 (25,9)	3,33 (1,92; 5,78)	7 (5; 11)	<0,001
		PLC	179	17 (9,5)			
	≥ 3 stopień	NIR	367	1 (0,3)	2,49 (0,06; 105,85)	-	
		PLC	179	0			
Zmniejszenie apetytu	1-4 stopień	NIR	367	93 (25,3)	2,00 (1,24; 3,22)	10 (6; 28)	0,005
		PLC	179	26 (14,5)			
	≥ 3 stopień	NIR	367	1 (0,3)	0,49 (0,03; 7,82)	-	
		PLC	179	1 (0,6)			
Bezsenność	1-4 stopień	NIR	367	89 (24,3)	4,09 (2,21; 7,55)	6 (5; 10)	<0,001
		PLC	179	13 (7,3)			
	≥ 3 stopień	NIR	367	1 (0,3)	2,49 (0,06; 105,85)	-	
		PLC	179	0			

Punkt końcowy		I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p
Ból brzucha	1-4 stopień	NIR	367	83 (22,6)	0,69 (0,46; 1,04)	-	0,077
		PLC	179	53 (29,6)			
	≥3 stopień	NIR	367	4 (1,1)	0,65 (0,14; 2,92)	-	0,571
		PLC	179	3 (1,7)			
Zmniejszenie liczby płytek krwi	1-4 stopień	NIR	367	74 (20,2)	11,05 (3,97; 30,75)	6 (5; 8)	<0,001
		PLC	179	4 (2,2)			
	≥3 stopień	NIR	367	27 (7,4)	44,43 (1,41; 1396,98)	14 (10; 24)	0,031
		PLC	179	0			
Duszność	1-4 stopień	NIR	367	71 (19,3)	2,62 (1,46; 4,73)	10 (7; 22)	0,001
		PLC	179	15 (8,4)			
	≥3 stopień	NIR	367	4 (1,1)	0,98 (0,18; 5,38)	-	0,977
		PLC	179	2 (1,1)			
Nadciśnienie tętnicze	1-4 stopień	NIR	367	71 (19,3)	5,13 (2,41; 10,91)	7 (6; 11)	<0,001
		PLC	179	8 (4,5)			
	≥3 stopień	NIR	367	30 (8,2)	3,89 (1,35; 11,23)	17 (11; 56)	0,012
		PLC	179	4 (2,2)			
Biegunka	1-4 stopień	NIR	367	70 (19,1)	0,90 (0,58; 1,41)	-	0,659
		PLC	179	37 (20,7)			
	≥3 stopień	NIR	367	1 (0,3)	0,24 (0,02; 2,68)	-	0,248
		PLC	179	2 (1,1)			
Neutropenia	1-4 stopień	NIR	367	66 (18,0)	6,32 (2,68; 14,89)	7 (6; 11)	<0,001
		PLC	179	6 (3,4)			
	≥3 stopień	NIR	367	41 (11,2)	22,39 (3,05; 164,12)	10 (8; 15)	0,002
		PLC	179	1 (0,6)			
Zawroty głowy	1-4 stopień	NIR	367	61 (16,6)	2,55 (1,36; 4,77)	11 (7; 29)	0,004
		PLC	179	13 (7,3)			
	≥3 stopień	NIR	367	0	-	-	-
		PLC	179	0			
Astenia	1-4 stopień	NIR	367	58 (15,8)	1,91 (1,07; 3,43)	15 (9; 132)	0,030
		PLC	179	16 (8,9)			
Kaszel	1-4 stopień	NIR	367	55 (15,0)	3,77 (1,75; 8,10)	10 (7; 20)	<0,001
		PLC	179	8 (4,5)			
	≥3 stopień	NIR	367	0	-	-	-
		PLC	179	0			
Ból pleców	1-4 stopień	NIR	367	49 (13,4)	1,16 (0,67; 2,00)	-	0,595
		PLC	179	21 (11,7)			
	≥3 stopień	NIR	367	2 (0,5)	4,00 (0,11; 150,97)	-	0,455
		PLC	179	0			
Zmniejszenie liczby neutrofilii	1-4 stopień	NIR	367	49 (13,4)	5,36 (2,10; 13,71)	10 (7; 18)	<0,001
		PLC	179	5 (2,8)			
	≥3 stopień	NIR	367	32 (8,7)	8,45 (2,00; 35,69)	14 (10; 27)	0,004
		PLC	179	2 (1,1)			

Punkt końcowy		I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p
Ból stawów	1-4 stopień	NIR	367	43 (11,7)	0,95 (0,55; 1,64)	-	0,846
		PLC	179	22 (12,3)			
	≥3 stopień	NIR	367	1 (0,3)	2,49 (0,06; 105,85)	-	0,633
		PLC	179	0			
Niestrawność	1-4 stopień	NIR	367	42 (11,4)	1,23 (0,68; 2,23)	-	0,492
		PLC	179	17 (9,5)			
	≥3 stopień	NIR	367	0	-	-	-
		PLC	179	0			
Zapalenie nosogardzieli	1-4 stopień	NIR	367	41 (11,2)	1,61 (0,84; 3,08)	-	0,154
		PLC	179	13 (7,3)			
	≥3 stopień	NIR	367	0	-	-	-
		PLC	179	0			
Zakażenie dróg moczowych	1-4 stopień	NIR	367	38 (10,4)	1,76 (0,88; 3,54)	-	0,110
		PLC	179	11 (6,1)			
	≥3 stopień	NIR	367	3 (0,8)	0,73 (0,12; 4,40)	-	0,731
		PLC	179	2 (1,1)			
Kołatanie serca	1-4 stopień	NIR	367	38 (10,4)	6,78 (2,06; 22,26)	12 (9; 23)	0,002
		PLC	179	3 (1,7)			
	≥3 stopień	NIR	367	0	-	-	-
		PLC	179	0			
Zaburzenia smaku	1-4 stopień	NIR	367	37 (10,1)	2,75 (1,20; 6,31)	17 (10; 72)	0,017
		PLC	179	7 (3,9)			
	≥3 stopień	NIR	367	0	-	-	-
		PLC	179	0			
Ból mięśni	1-4 stopień	NIR	367	30 (8,2)	0,80 (0,43; 1,47)	-	0,467
		PLC	179	18 (10,1)			
	≥3 stopień	NIR	367	1 (0,3)	2,49 (0,06; 105,85)	-	0,633
		PLC	179	0			
Wzdęcia	1-4 stopień	NIR	367	28 (7,6)	0,59 (0,33; 1,06)	-	0,079
		PLC	179	22 (12,3)			
	≥3 stopień	NIR	367	0	0,25 (0,01; 4,64)	-	0,349
		PLC	179	1 (0,6)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Kategoria zmęczenia obejmowała dane dotyczące zmęczenia, osłabienia, złego samopoczucia oraz letargu

W ogólnej populacji pacjentek istotnie częściej w grupie chorych leczonych NIR rejestrowano nudności (stopień 1-4), anemię (1-4 stopień, ≥3 stopień), trombocytopenię (1-4 stopień, ≥3 stopień), zmęczenie (1-4 stopień, ≥3 stopień), zaparcia (1-4 stopień), wymioty (1-4 stopień), ból głowy (1-4 stopień), zmniejszenie apetytu (1-4 stopień), bezsenność (1-4 stopień), zmniejszenie liczby płytek krwi (1-4 stopień, ≥3 stopień), duszność (1-4 stopień), nadciśnienie tętnicze (1-4 stopień, ≥3 stopień), neutropenię (1-4 stopień, ≥3 stopień), zawroty głowy (1-4 stopień), astenię (1-4 stopień), kaszel (1-4 stopień), zmniejszenie liczby neutrofilii (1-4 stopień, ≥3 stopień), kołatanie serca (1-4 stopień) oraz zaburzenia smaku (1-4 stopień).

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa

Wnioskodawca zidentyfikował trzy doniesienia konferencyjne: poster Juden 2019, abstrakt Juden 2019 oraz Mirza 2019. Agencja w ramach aktualizacji wyszukiwania odnalazła pełnotekstową publikację Mirza 2020.

Mirza 2020

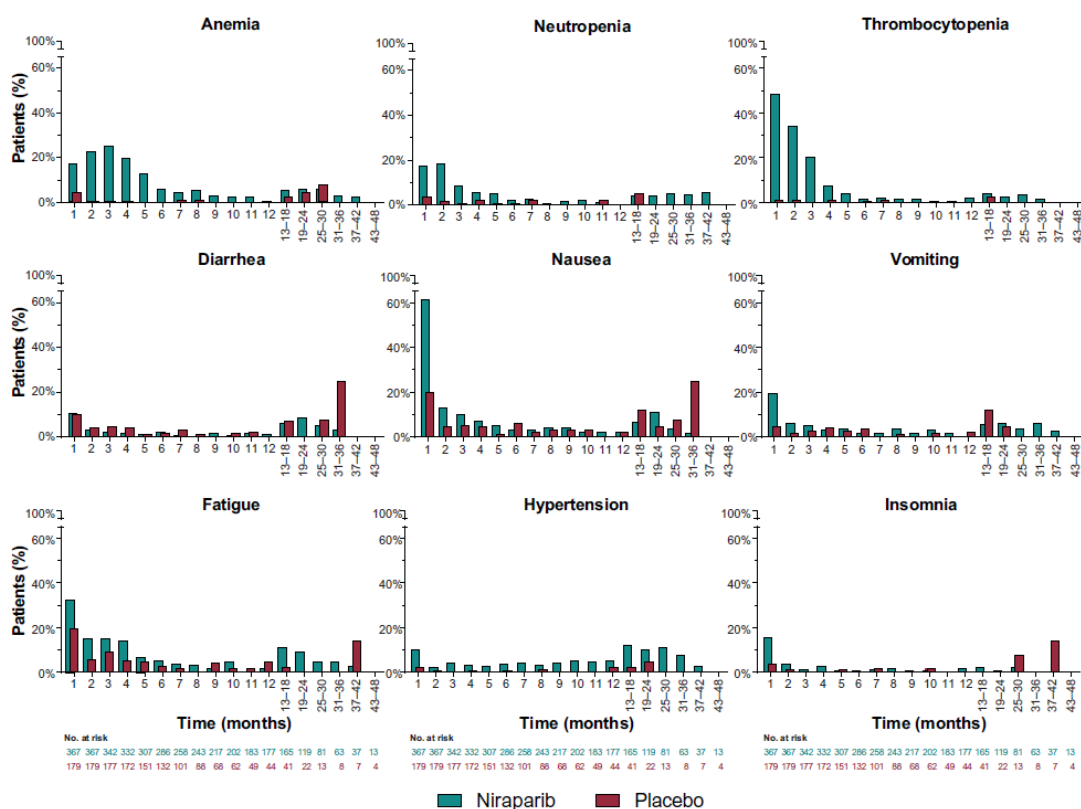
Data odcięcia: wrzesień 2017 r.

Autorzy publikacji analizowali częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) u pacjentów otrzymujących niraparyb >2 lat.

Zgodnie z najnowszymi danymi około 20% pacjentów otrzymywało terapię podtrzymującą niraparybem przez co najmniej dwa lata:

- dla populacji gBRCAmut: 47 pacjentów w grupie NIR vs 4 pacjentów w grupie PLC;
- dla populacji non-gBRCAmut: 46 pacjentów w grupie NIR vs 12 pacjentów w grupie PLC.

W publikacji Mirza 2020 wyniki bezpieczeństwa zostały przedstawione dla populacji ogólnej badania.



Rysunek 4. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły TEAE w populacji ogółem

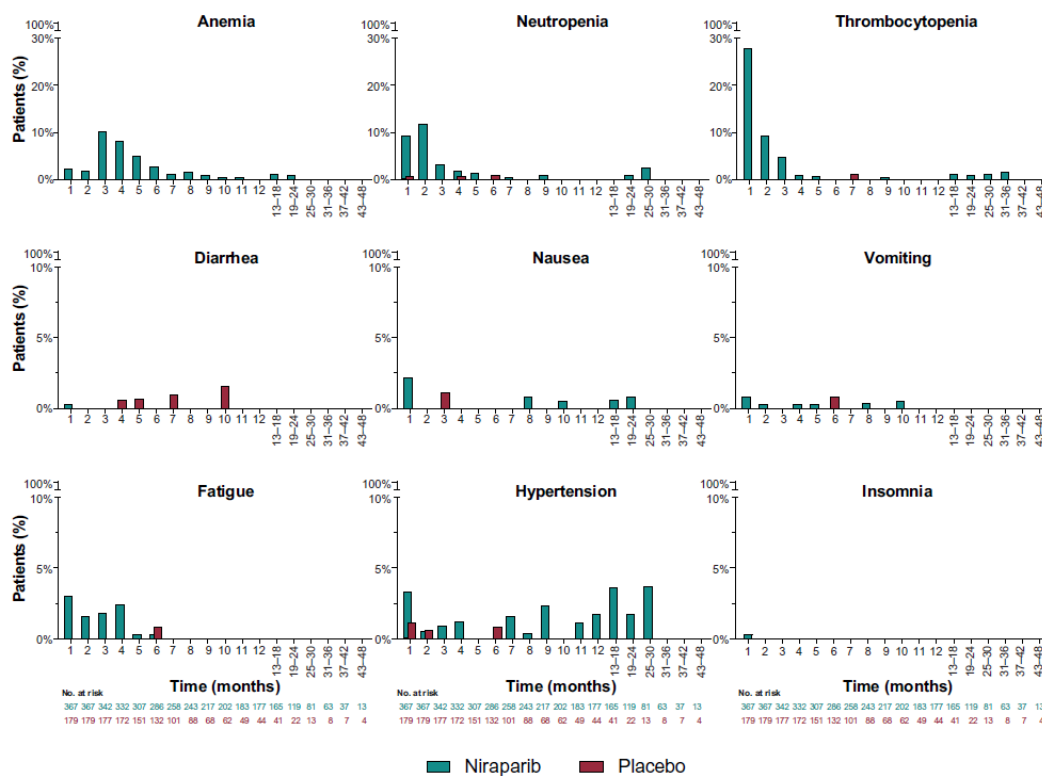


Fig. 4. Grade ≥ 3 selected treatment-emergent adverse events.

Rysunek 5. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły TEAE ≥ 3 stopnia w populacji ogółem

Hematologiczne zdarzenia niepożądane TEAEs

Dla końcowego okresu ekspozycji wynoszącego 3-4 lata (37-42 oraz 43-48 tydzień terapii), zarówno w grupie niraparybu, jak i w grupie placebo nie odnotowano występowania hematologicznych TEAEs ≥ 3 stopnia.

Objawowe zdarzenia niepożądane TEAEs (biegunka, nudności, wymioty, zmęczenie, nadciśnienie oraz bezsenność)

Autorzy badania podkreślają, że wśród pacjentów przyjmujących niraparyb częstość wystąpienia objawowych TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia była niska (<5%) dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji. Natomiast częstość wystąpienia objawowych TEAEs w jakimkolwiek stopniu toksyczności zaczęła utrzymywać się na niskim poziomie (<5%) od 6 miesięcy leczenia niraparybem (na tym poziomie utrzymywała się do zaprzestania leczenia).

Średni (mediana) czas trwania zmęczenia wynosił 533 dni (330 dni) w grupie pacjentek leczonych niraparybem oraz 600 dni (767 dni) w grupie placebo. U pacjentów, którzy otrzymywali niraparyb powyżej roku występowały TEAEs: zmęczenie, nadciśnienie, nudności, wymioty i biegunka.

Toksyczność wątrobowa oraz nerkowa

Częstość wystąpienia toksyczności wątrobowej (poziom enzymów wątrobowych 3-krotne przekroczenie górnej granicy normy poziomu normalnego (3xULN) oraz ≥ 3 stopnia toksyczności zdefiniowane jako 5xULN) oraz nerkowej (poziom kreatyniny 1,5xULN oraz ≥ 3 stopnia toksyczności zdefiniowane jako 3xULN) jest niska, zarówno w grupie NIR (1%-6%), jak i PLC (1%-3%). Wyniki analizy statystycznej wskazują, że szansa wystąpienia podwyższonego poziomu kreatyniny ogółem jest 3,56 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentek leczonych placebo. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie uzyskano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Długoterminowe zastosowanie niraparybu (4-letni okres obserwacji) jest związane z dobrą tolerancją w zakresie ocenianej toksyczności wątrobowej oraz nerkowej.

Wyniki z publikacji Mirza 2020 potwierdzają, że długotrwałe zastosowanie niraparybu jest terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną. Częstość występowania anemii, neutropenii, trombocytopenii, nudności oraz wymiotów była najwyższa w pierwszym miesiącu trwania badania NOVA. Przerwa w terapii lub zmniejszenie dawki są skuteczne w zmniejszeniu częstości występowania tych zdarzeń.

Porównanie pośrednie NIR vs OLP

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie z zakresu bezpieczeństwa zostało przeprowadzone w populacji ogółem. W badaniu NOVA analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji ogółem, dlatego też w przypadku badania STUDY 19 również włączono dane odnoszące się do ogólnej populacji.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego

Punkt końcowy	NIR vs PLC		OLP vs PLC		Wynik porównania pośredniego: NIR vs OLP	
	OR (95% CI)*		OR (95% CI)^		Wynik metaanalizy OR (95% CI); wartość p	
Przerwanie leczenia ogółem	0,29 (0,16; 0,51)		0,20 (0,11; 0,35)		1,47 (0,66; 3,30) p-value = 0,346 (fixed model)	
Przerwanie leczenia z powodu AEs	9,25 (2,84; 30,10)		1,42 (0,23; 8,65)		6,51 (0,75; 56,29) p-value = 0,089 (fixed model)	
Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby	0,24 (0,15; 0,37)		0,25 (0,15; 0,42)		0,96 (0,49; 1,89) p-value = 0,915 (fixed model)	
AEs ogółem	26,59 (2,20; 321,29)		2,50 (0,75; 8,32)		10,65 (0,67; 169,56) p-value = 0,094 (fixed model)	
AEs związane z leczeniem	16,29 (7,80; 34,00)		3,04 (1,57; 5,89)		5,37 (1,99; 14,44) p-value <0,001 (fixed model)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2,41 (1,51; 3,84)		2,40 (1,13; 5,10)		1,01 (0,41; 2,44) p-value = 0,990 (fixed model)	
Poszczególne zdarzenia niepożądane						
Nudności	1-4 stopień	5,13 (3,49; 7,53)	4,28 (2,55; 7,17)		1,20 (0,63; 2,28) p-value = 0,582 (fixed model)	
	≥3 stopień	2,73 (0,60; 12,47)	6,98 (0,34; 141,89)		0,39 (0,01; 11,43) p-value = 0,586 (fixed model)	
Zmęczenie	1-4 stopień	1,76 (1,21; 2,56)	1,70 (1,04; 2,78)		1,03 (0,56; 1,91) p-value = 0,916 (fixed model)	
	≥3 stopień	34,20 (1,08; 1081,12)	2,46 (0,75; 8,05)		13,90 (0,36; 535,58) p-value = 0,158 (fixed model)	
Anemia	1-4 stopień	13,11 (7,05; 24,38)	4,68 (1,97; 11,13)		2,80 (0,96; 8,11) p-value = 0,058 (fixed model)	
	≥3 stopień	181,24 (5,84; 5620,88)	6,89 (0,84; 56,82)		26,30 (0,47; 1480,49) p-value = 0,112 (fixed model)	
Zaparcia	1-4 stopień	2,62 (1,72; 4,00)	2,11 (1,06; 4,22)		1,24 (0,55; 2,80) p-value = 0,599 (fixed model)	
	≥3 stopień	0,98 (0,09; 10,83)	-		-	
Wymioty	1-4 stopień	2,70 (1,72; 4,25)	3,12 (1,69; 5,76)		0,87 (0,41; 1,85) p-value = 0,710 (fixed model)	
	≥3 stopień	3,46 (0,42; 28,35)	2,86 (0,29; 27,90)		1,21 (0,05; 26,79) p-value = 0,905 (fixed model)	
Neutropenia	1-4 stopień	6,32 (2,68; 14,89)	1,33 (0,41; 4,32)		4,74 (1,11; 20,25) p-value = 0,036 (fixed model)	
	≥3 stopień	22,39 (3,05; 164,12)	4,85 (0,56; 42,07)		4,62 (0,24; 87,28) p-value = 0,308 (fixed model)	
Ból głowy	1-4 stopień	3,33 (1,92; 5,78)	1,81 (0,93; 3,54)		1,83 (0,77; 4,36) p-value = 0,170 (fixed model)	
	≥3 stopień	2,49 (0,06; 105,85)	0,32 (0,01; 7,78)		7,70 (0,06; 1048,80) p-value = 0,416 (fixed model)	
Zmniejszenie apetytu	1-4 stopień	2,00 (1,24; 3,22)	1,69 (0,88; 3,27)		1,18 (0,52; 2,66) p-value = 0,690 (fixed model)	
	≥3 stopień	0,49 (0,03; 7,82)	-		-	
Ból brzucha	1-4 stopień	0,69 (0,46; 1,04)	0,92 (0,53; 1,60)		0,75 (0,38; 1,49) p-value = 0,418 (fixed model)	
	≥3 stopień	0,65 (0,14; 2,92)	0,70 (0,15; 3,19)		0,93 (0,11; 7,85) p-value = 0,943 (fixed model)	
Biegunka	1-4 stopień	0,90 (0,58; 1,41)	1,17 (0,67; 2,03)		0,77 (0,38; 1,57) p-value = 0,479 (fixed model)	
	≥3 stopień	0,24 (0,02; 2,68)	0,94 (0,19; 4,74)		0,26 (0,01; 4,68) p-value = 0,359 (fixed model)	
Zawroty głowy	1-4 stopień	2,55 (1,36; 4,77)	2,02 (0,87; 4,67)		1,26 (0,44; 3,60) p-value = 0,664 (fixed model)	
	≥3 stopień	-	-		-	

Astenia	1-4 stopień	1,91 (1,07; 3,43)	1,57 (0,73; 3,38)	1,22 (0,46; 3,20) p-value = 0,688 (fixed model)
	≥3 stopień	3,77 (1,75; 8,10)	1,90 (0,92; 3,91)	1,99 (0,69; 5,70) p-value = 0,201 (fixed model)
Ból pleców	1-4 stopień	1,16 (0,67; 2,00)	1,57 (0,77; 3,22)	0,74 (0,30; 1,82) p-value = 0,509 (fixed model)
	≥3 stopień	4,00 (0,11; 150,97)	6,98 (0,34; 141,89)	0,57 (0,01; 64,16) p-value = 0,817 (fixed model)
Ból stawów	1-4 stopień	0,95 (0,55; 1,64)	1,24 (0,64; 2,43)	0,76 (0,32; 1,81) p-value = 0,537 (fixed model)
	≥3 stopień	2,49 (0,06; 105,85)	2,96 (0,12; 75,88)	0,84 (0,01; 119,60) p-value = 0,946 (fixed model)
Niestrawność	1-4 stopień	1,23 (0,68; 2,23)	2,28 (1,07; 4,87)	0,54 (0,21; 1,42) p-value = 0,211 (fixed model)
	≥3 stopień	-	-	-
Zapalenie nosogardzieli	1-4 stopień	1,61 (0,84; 3,08)	1,40 (0,68; 2,91)	1,14 (0,43; 3,04) p-value = 0,788 (fixed model)
	≥3 stopień	-	-	-
Zaburzenia smaku	1-4 stopień	2,75 (1,20; 6,31)	2,89 (1,24; 6,76)	0,95 (0,29; 3,12) p-value = 0,935 (fixed model)
	≥3 stopień	-	-	-
Wzdęcia	1-4 stopień	0,59 (0,33; 1,06)	1,52 (0,68; 3,38)	0,39 (0,14; 1,05) p-value = 0,062 (fixed model)
	≥3 stopień	0,25 (0,01; 4,64)	-	-

*Iloraz szans obliczony na podstawie badania NOVA; ^Iloraz szans obliczony na podstawie badania STUDY 19

W ramach porównania pośredniego nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa, z wyjątkiem jednego punktu końcowego – zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Zespoły mielodysplastyczne (MDS)

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego

Punkt końcowy	NIR vs PLC	OLP vs PLC	Wynik porównania pośredniego: NIR vs OLP
	OR (95% CI)*	OR (95% CI)^	Wynik metaanalizy OR (95% CI); wartość p
MDS	2,96 (0,35; 24,76)	0,94 (0,06; 15,20)	3,15 (0,10; 102,15); p-value = 0,518 (fixed model)

Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami dla punktu końcowego MDS.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Rzeczywista praktyka kliniczna (RWE)

Wnioskodawca w wyniku wyszukiwania odnalazł retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym przedstawiono wyniki leczenia podtrzymującego niraparybem u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej w zakresie bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej – Gallagher 2019.

Gallagher 2019 – ocena rzeczywistego występowania częstych zdarzeń niepożądanych

Ogółem u 57 pacjentów (37%), którzy rozpoczęli leczenie niraparybem w dawce 200 mg/dzień, odnotowano wystąpienie co najmniej jednego z trzech najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (nudności, trombocytopenia, zmęczenie) w ciągu 3 pierwszych miesięcy. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz w poszczególnych stopniach nasilenia

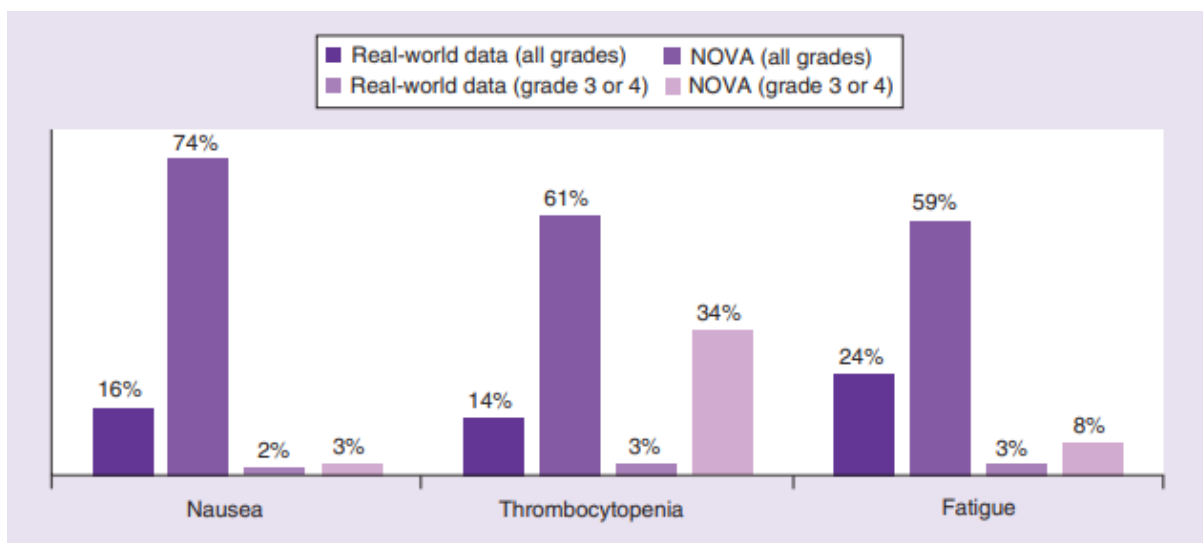
Punkt końcowy, N=153	Ogółem, n	% (95% CI)	1 stopień, n (%)	2 stopień, n (%)	3 stopień, n (%)	4 stopień, n (%)
AEs (nudności, trombocytopenia, zmęczenie)	57	37	23* (41)	27* (48)	6* (10)	1* (2)
Zdarzenia zmęczenia (wszystkie przypadki)	37	24,2 (17,4-31,0)	16 (43)	17 (46)	3 (8)	1 (3)
Zmęczenie	14	9,2 (4,6-13,7)	9 (64)	4 (29)	1 (7)	0
Zmęczenie w połączeniu z innymi AEs	23	15,0 (9,4-20,7)	7 (30)	13 (57)	2 (9)	1 (4)
Zdarzenia trombocytopenii (wszystkie przypadki)	21	13,7 (8,3-19,2)	6 (29)	11 (52)	4 (19)	0
Trombocytopenia	9	5,9 (2,2-9,6)	2 (22)	4 (44)	3 (33)	0
Trombocytopenia w połączeniu z innymi AEs	12	7,8 (3,6-12,1)	4 (33)	7 (58)	1 (8)	0
Zdarzenia nudności (wszystkie przypadki)	24	15,7 (9,9-21,4)	11 (46)	10 (42)	2 (8)	1 (4)
Nudności	8	5,2 (1,7-8,8)	6 (75)	2 (25)	0	0
Nudności w połączeniu z innymi AEs	16	10,5 (5,6-15,3)	5 (31)	8 (50)	2 (13)	1 (6)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu Gallagher 2019 (warunki rzeczywistej praktyki klinicznej) w przypadku stosowania niraparybu w dawce 200 mg/dzień zmęczenie wystąpiło u 37 pacjentów (24%), nudności u 24 pacjentów (16%), natomiast trombocytopenia wystąpiła u 21 pacjentów (14%). U 4 pacjentów (3%) odnotowano wystąpienie trombocytopenii 3-4 stopnia.

Autorzy badania Gallagher 2019 porównali uzyskane wyniki z zakresu bezpieczeństwa z wynikami badania NOVA. W badaniu NOVA trombocytopenię w stopniu 3-4 odnotowano u 124 pacjentów (34%) stosujących niraparyb w dawce 300 mg/dzień. Wśród 153 pacjentów poddanych analizie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u 17 pacjentów (11%) trombocytopenia 1-3 stopnia została zdiagnozowana podczas wcześniejszego schematu leczenia przed rozpoczęciem stosowania niraparybu, z czego tylko u 4 pacjentów trombocytopenia (stopnia 1 u 3 pacjentów, stopnia 2 u 1 pacjenta) wystąpiła po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego

niraparybem. U 1 pacjenta ze zdiagnozowaną trombocytopenią podczas wcześniejszego schematu leczenia przeprowadzono transfuzję płytek krwi przed rozpoczęciem stosowania niraparybu. Należy podkreślić, iż u tego pacjenta podczas leczenia niraparybem nie odnotowano wystąpienia żadnego AE.



Rysunek 6. Odsetki pacjentów u których wystąpiły AEs w populacji pacjentów z badania real-world oraz z badania NOVA

Tabela 30. Zwiększenie dawki, przerwanie terapii, redukcja dawki oraz przerwanie leczenia u pacjentów otrzymujących niraparyb w dawce 200 mg/dzień (N=153) oraz w kohorcie pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 z trzech najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (N=57)

Punkt końcowy	Ogółem (N=153)	Pacjenci z ≥ 1 z 3 najczęściej odnotowywanych AEs (N=57)	Mediana czasu od rozpoczęcia przyjmowania NIR do początku AEs, dni (N=153)
Zwiększenie dawki*	40 (26)	0	47
Przerwanie terapii (<i>dose interruption</i>)	6 (4)	6 (11)	28
Redukcja dawki leku (<i>dose reduction</i>)	17 (11)	17 (30)	45
Przerwanie leczenia	3 (2)	3 (5)	33

*Zwiększenie dawki niraparybu do 300 mg/dzień

Zdarzenia niepożądane związane z przerwaniem terapii, redukcją dawki oraz przerwaniem leczenia obejmowały trombocytopenię (n=14), zmęczenie (n=12), nudności (n=8), biegunkę (n=5) oraz wymioty (n=4). Jednakże lekarze nie zostali zapytani, które specyficzne AEs doprowadziły do zmiany dawkowania niraparybu. Anemia oraz neutropenia nie przyczyniły się do przerwania leczenia.

Wniosek autorów: Częstość zdarzeń niepożądanych była niższa wśród pacjentów rozpoczynających leczenie niraparybem w dawce 200 mg/dzień w rzeczywistej praktyce klinicznej w porównaniu z pacjentami rozpoczynającymi leczenie niraparybem w dawce 300 mg/dziennie w badaniu NOVA.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli dodatkowo publikację dotyczącą danych z rzeczywistej praktyki klinicznej - Eakin 2020.

Eakin 2020

Cel: Opis rzeczywistych doświadczeń, w tym obciążenia klinicznego i finansowego, związanego z inhibitorami PARP (polimerazy poli-ADP-rybozy) w dużej populacji leczonej onkologicznie.

Metodyka: Retrospektywny przegląd od grudnia 2016 r. do listopada 2018 r. w celu identyfikacji pacjentów, którym przepisano olaparyb, niraparyb lub rukaparyb w leczeniu podtrzymującym lub nawrotowym raka jajnika, raka otrzewnej lub jajowodu u 12 ginekologów onkologicznych w ramach US Oncology Network. Uzyskano dane

demograficzne, finansowe i kliniczne. Gromadzenie danych trwało do 1 sierpnia 2019 r. Jeden cykl PARP został zdefiniowany jako okres 28 dni. W przypadku pacjentów leczonych więcej niż jednym inhibitorem PARP każdy cykl został opisany oddzielnie.

Wyniki: Łącznie zidentyfikowano 47 pacjentów i 506 cykli PARP (122 olaparyb - 24%; 89 rukaparyb - 18%; 294 niraparyb - 58%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia ≥ 3 była podobna do wcześniej zgłaszanych. Toksyczność skutkowałą przerwami, zmniejszeniem i zaprzestaniem podawania leku odpowiednio u 69%, 63% i 29% pacjentów. Przerwy w dawkowaniu występowały najczęściej w przypadku niraparybu, ale skutkowałą mniejszą liczbą przypadków przerwania leczenia ($p=0,01$). Średni czas stosowania wyniósł 7,46 cykli (olaparyb 10,52, rukaparyb 4,68, niraparyb 7,34). Średni koszt terapii inhibitorem PARP wyniósł 8018 \$ na cykl.

Wnioski autorów: Profil toksyczności inhibitorów PARP był podobny do wyników z randomizowanych badań klinicznych (olaparyb – SOLO1, SOLO2, STUDY19; rukaparyb – Ariel; niraparyb – NOVA), jednak RWE wykazało więcej modyfikacji dawki i przerwania leczenia w związku z toksycznością.

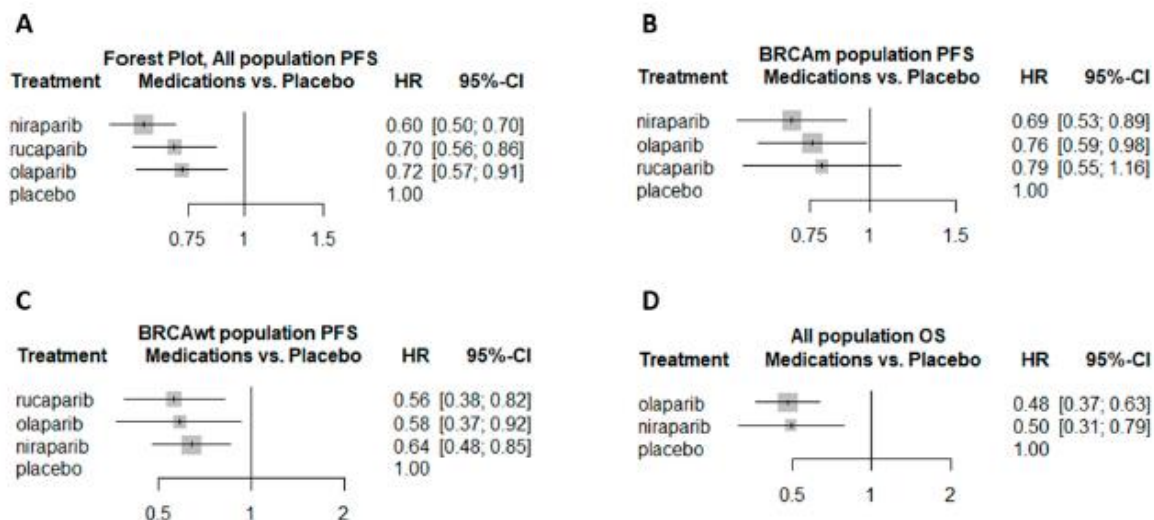
W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi oraz uzupełnionymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli również przeglądy systematyczne: Ruscito 2020, Stemmer 2020, Jiang 2020 oraz Gong 2020.

Stemmer 2020

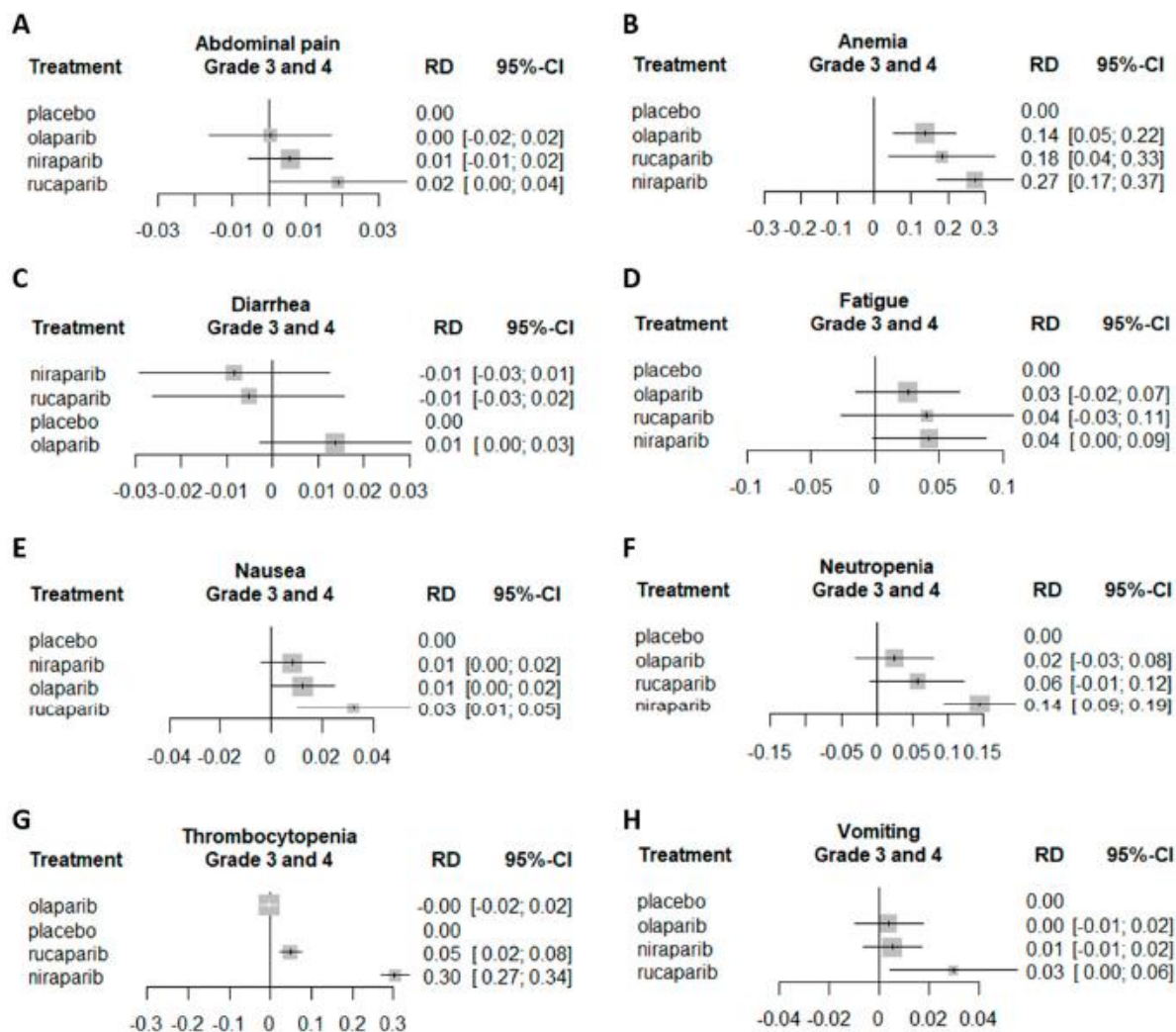
Cel: Porównanie inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) jako terapii podtrzymującej w raku jajnika wrażliwym na platynę.

Metodyka: Autorzy przeprowadzili wyszukiwanie w bazach Embase, Pubmed i Cochrane Library w celu zidentyfikowania badań RCT fazy 2 lub 3 oceniających inhibitory PARP. Do pośrednich porównań między różnymi inhibitorami PARP wykorzystano metaanalizę sieciową w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS) i zdarzeń niepożądanych.

Wyniki: Do analizy włączono sześć randomizowanych badań klinicznych (SOLO1, SOLO2, STUDY19, Ariel 3, NOVA, Prima) z udziałem 2770 pacjentów. Wyniki porównań pośrednich nie wykazały statystycznie istotnych różnic między trzema inhibitorami PARP (olaparyb, niraparyb, rukaparyb) w odniesieniu do PFS lub OS w całej populacji oraz osobno u pacjentów z mutacją lub BRCA typu dzikiego. Niraparyb wykazywał statystycznie istotne zwiększenie ryzyka trombocytopenii 3. i 4. stopnia (RD: 0,3; 95% CI 0,27-0,34) i neutropenii dowolnego stopnia (RD: 0,22; 95% CI 0,18-0,25) w porównaniu z innymi PARP.



Rysunek 7. Wyniki NMA w zakresie skuteczności



Rysunek 8. Wyniki NMA w zakresie bezpieczeństwa

Wnioski autorów: Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między trzema inhibitorami PARP w odniesieniu do PFS lub OS. Istnieje jednak statystyczna różnica w toksyczności, ponieważ niraparyb wiąże się z większym ryzykiem trombocytopenii i neutropenii.

Jiang 2020

Cel: Zaktualizowana ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PARP w zaawansowanym stadium nabłonkowego raka jajnika.

Metodyka: Autorzy przeszukali bazy Medline (PubMed), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science i Scopus w celu zidentyfikowania badań spełniających kryteria włączenia do kwietnia 2020 r. W celu zidentyfikowania niepublikowanych badań przeszukano także ClinicalTrials.gov. Ekstrakcja danych i ocena ryzyka błędu systematycznego została przeprowadzona przez dwóch niezależnych badaczy.

Wyniki: W metaanalizie uwzględniono łącznie 12 badań z udziałem 5347 pacjentów. W porównaniu z grupą kontrolną inhibitory PARP istotnie poprawiły PFS (HR=0,51; 95% CI 0,40–0,65; P<0,00001) i ORR (RR=1,26; 95% CI 1,11–1,43; P=0,0003). W szczególności PFS poprawił się niezależnie od mutacji BRCA i statusu rekombinacji homologicznej. Nie zaobserwowano jednak różnicy w OS między grupą inhibitorów PARP a grupą kontrolną (95% CI 0,73–1,01; P=0,06). Stosowanie inhibitorów PARP wiązało się ze statystycznie istotnie wyższym ryzykiem zdarzeń hematologicznych.

TABLE 3 | RRs of grade 3 or higher AEs according to drug type.

Drug type	Rucaparib	Veliparib	Niraparib	Olaparib	P ^a
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	
Any type	3.79 (2.66–5.40)	1.21 (1.12–1.30)	3.50 (2.89–4.24)	1.40 (1.24–1.58)	<0.00001
Anemia	35.56 (4.98–254.04)	1.76 (1.43–2.16)	27.04 (10.71–68.26)	15.00 (7.18–31.34)	<0.00001
Thrombocytopenia	20.91 (1.26–348.18)	5.70 (3.76–8.64)	94.48 (23.35–382.34)	1.63 (0.53–5.04)^b	0.0001
Neutropenia	6.74 (1.58–28.75)	1.63 (1.25–2.14)	13.02 (5.69–29.76)	1.96 (1.20–3.22)	<0.0001

RRs, risk ratios; AEs, adverse events.

^aDifference in the RR of different PARP inhibitors.

^bRR of thrombocytopenia caused by Olaparib treatment was not significant.

Rysunek 9. Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższe – inhibitory PARP

Wnioski autorów: Inhibitory PARP są skutecznym i dobrze tolerowanym leczeniem dla pacjentek z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika.

Gong 2020

Cel: Ocena schematów leczenia inhibitorami polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) w raku jajnika z mutacją BRCA u pacjentek reagujących na pierwszą linię platyny (bewacyzumab i olaparyb, weliparyb i chemioterapia, olaparyb) lub z nawrotem (olaparyb, rukaparyb, niraparyb) w kontrolowanych, randomizowanych badaniach III fazy.

Metodyka: Autorzy przeprowadzili wyszukiwanie w bazach medycznych PubMed, Embase i Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano także ClinicalTrials.gov. Do wygenerowania bezpośrednich i pośrednich porównań wykorzystano metaanalizę sieciową. Głównymi wynikami metaanalizy sieciowej była skuteczność i toksyczność. Wytyczne dotyczące wartości Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) zastosowano do oceny opłacalności schematów PARP.

Wyniki: Do analizy włączono 8 badań z 6378 pacjentami łącznie, w tym dla olaparybu (SOLO1 i SOLO2), rukaparybu (ARIEL3), niraparybu (NOVA i PRIMA), weliparybu i chemioterapii (VELIA) oraz bewacyzumabu i olaparybu (PAOLA-1). Do metaanalizy włączono także badanie GOG-0218. Metaanaliza sieciowa wykazała brak statystycznie istotnych różnic w skuteczności i toksyczności pomiędzy ocenianymi początkowymi lub nawrotowymi schematami PARP. Wytyczne dotyczące wartości ASCO wskazały, że obecne schematy PARP były podobne pod względem korzyści klinicznych i toksyczności.

Hazard ratio using traditional pairwise meta-analysis				
Hazard ratio using network meta-analysis	Olaparib	—	—	0.23(0.22-0.41)
	1.09(0.63, 1.87)	Rucaparib	—	0.25(0.16-0.39)
	1.18(0.68, 2.02)	0.93(0.49, 1.73)	Niraparib	0.27(0.17-0.41)
	0.23(0.17, 0.31)	0.25(0.16, 0.39)	0.27(0.17, 0.42)	Placebo

Rysunek 10. Szacowane współczynniki ryzyka (HR) dla przeżycia wolnego od progresji w leczeniu nawrotowym

Odds ratio using traditional pairwise meta-analysis				
Odds ratio using network meta-analysis	Olaparib	—	—	1.97(1.71-2.27)
	0.91(0.77, 1.08)	Rucaparib	—	2.16(1.96-2.37)
	0.97(0.81, 1.15)	1.06(0.92, 1.22)	Niraparib	2.04(1.84-2.26)
	1.97(1.71-2.27)	2.16(1.97-2.37)	2.04(1.84-2.26)	Placebo

Rysunek 11. Szacowane ilorazy szans (OR) dla wszystkich AE w stopniu 3–4 w leczeniu nawrotowym

Wnioski autorów: Wybór schematów PARP zarówno w przypadku leczenia początkowego, jak i nawrotowego powinien uwzględniać nie tylko skuteczność i toksyczność, ale także koszty u pacjentów z mutacją BRCA. Schematy PARP w leczeniu początkowym są mniej toksyczne niż te stosowane w przypadku nawrotu.

Ruscito 2020

Cel: Analiza dostępnych wyników uzyskanych ze stosowania PARP w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu nawracającego lub pierwotnie zaawansowanego raka jajnika.

Metodyka: Wyszukiwanie systematyczne przeprowadzono w grudniu 2019 r. w następujących bazach: PubMed, Embase i Scopus, przejrano również dane bibliograficzne odnalezionych badań.

Wyniki: Do przeglądu włączono ogółem 13 badań (STUDY 19, retrospektywna analiza STUDY 19, ENGOT-OV16/NOVA, ARIEL3, SOLO-2, SOLO-1, AVANOVA2, PRIMA, PAOLA-1, VELIA, Liu 2014, Oza 2015, Kummar 2015), w tym 5 171 pacjentów. W 3 z włączonych badań interwencją stanowił niraparyb (ENGOT-OV16/NOVA, AVANOVA2, PRIMA). W ramach leczenia podtrzymującego włączono 4 badania, w tym 1 079 pacjentów otrzymywało NIR lub OLP a 598 otrzymywało PLC, terapia trwała do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W populacji bez mutacji BRCA stwierdzono istotny statystycznie wpływ leczenia PARP na PFS (HR=0,45; 95% CI: 0,35-0,57). NIR vs PLC, pacjenci bez mutacji BRCA: HR=0,45 (95% CI: 0,34; 0,60). W populacji ogólnej, 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). 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).

Wnioski autorów: Inhibitory PARP są skuteczną opcją w leczeniu zarówno pierwotnych, jak i nawrotowych pacjentów z rakiem jajnika, ze stosunkowo małą częstością występowania ciężkich skutków ubocznych.

Szczegółowy opis i wyniki z badań włączonych do analizy dodatkowej znajdują się w AK Wnioskodawcy.

4.2.4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Zejula):

- Najczęstsze działania niepożądane we wszystkich stopniach nasilenia wg skali CTCAE:

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$): zakażenie układu moczowego, małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, kołatania serca, nadciśnienie tętnicze, duszność, kaszel, zapalenie nosa i gardła, nudności, zaparcia, wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność, bóle pleców, bóle stawów, uczucie zmęczenia, osłabienie.

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zapalenie oskrzeli, zapalenie spojówek, nadwrażliwość, hipokaliemia, lęk, depresja, zaburzenia smaku, częstoskurcz, krwawienie z nosa, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, zapalenie błon śluzowych, stany zapalne jamy ustnej, nadwrażliwość na światło, wysypka, bóle mięśni, obrzęki obwodowe, zwiększenie aktywności gammaglutamylotranspeptydazy, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała.

Działania niepożądane występujące niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): pancytopenia, gorączka neutropeniczna, stan splątania, zapalenie płuc.

Działania niepożądane występujące rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), przełom nadciśnieniowy.

- Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Działaniami niepożądanymi we wszystkich stopniach nasilenia, które wystąpiły u $\geq 10\%$ z 851 pacjentek przyjmujących produkt Zejula jako jedyne leczenie w badaniach PRIMA (200 mg lub 300 mg) i NOVA były nudności, niedokrwistość, małopłytkowość, zmęczenie, zaparcia, wymioty, ból głowy, bezsenność, zmniejszenie liczby płytek, neutropenia, ból brzucha, zmniejszenie łaknienia, biegunka, duszność, nadciśnienie tętnicze, astenia, zawroty głowy, zmniejszenie liczby neutrofilii, kaszel, bóle stawów, ból pleców, zmniejszenie liczby białych krwinek i uderzenia gorąca.

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi występującymi u $> 1\%$ leczonych osób były małopłytkowość i niedokrwistość.

- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Zejula:

Hematologiczne działania niepożądane

U pacjentek leczonych produktem Zejula opisywano hematologiczne działania niepożądane (małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenię, patrz punkt 4.8). U pacjentek z mniejszą masą ciała lub mniejszą liczbą płytek krwi na początku leczenia ryzyko wystąpienia małopłytkowości stopnia 3+ może być większe.

W celu monitorowania istotnych klinicznie zmian parametrów hematologicznych podczas leczenia, zaleca się kontrolę pełnej morfologii krwi raz na tydzień w pierwszym miesiącu terapii, następnie co miesiąc przez 10 kolejnych miesięcy, a następnie w regularnych odstępach czasu.

Jeśli wystąpią ciężkie, utrzymujące się hematologiczne działania niepożądane, w tym pancytopenia, nieustępujące po przerwaniu leczenia na 28 dni, należy odstawić produkt Zejula.

Ze względu na ryzyko małopłytkowości należy zachować ostrożność podczas skojarzonego stosowania leków przeciwzakrzepowych i innych produktów leczniczych o znanym działaniu przeciwplateczkowym.

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa

Przypadki zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) obserwowano u pacjentek stosujących produkt Zejula w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu.

Pacjentki, u których rozpoznano MDS/AML otrzymywały produkt Zejula przez okres od 0,5 miesiąca do $> 4,9$ lat. Opisane przypadki miały charakter typowy dla wtórnej MDS/AML w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego. Wszystkie pacjentki w tej grupie otrzymywały szereg schematów chemioterapii pochodnymi platyny i wiele z nich otrzymywało także inne produkty powodujące uszkodzenie DNA oraz radioterapię. U niektórych pacjentek uprzednio występowała dysplazja szpiku kostnego.

Jeśli podczas leczenia produktem Zejula zostanie rozpoznany MDS i (lub) AML, należy przerwać leczenie i rozpocząć odpowiednią terapię przeciwnowotworową.

Nadciśnienie tętnicze, w tym przełom nadciśnieniowy

U pacjentek leczonych produktem Zejula opisywano nadciśnienie tętnicze, w tym przełom nadciśnieniowy. Produkt Zejula można stosować wyłącznie u pacjentek z prawidłowo leczonym nadciśnieniem tętniczym. Przez pierwsze dwa miesiące leczenia produktem Zejula ciśnienie tętnicze należy kontrolować przynajmniej co tydzień, a następnie co miesiąc w pierwszym roku leczenia, i w regularnych odstępach czasu w dalszym toku terapii. U niektórych pacjentek można rozważyć kontrolę ciśnienia tętniczego w warunkach domowych, z zaleceniem powiadomienia lekarza w razie zwiększenia ciśnienia tętniczego.

U pacjentek z nadciśnieniem tętniczym należy stosować leczenie hipotensyjne, a w razie konieczności również dostosować dawkę produktu Zejula. W badaniu klinicznym podczas leczenia produktem Zejula ciśnienie tętnicze mierzono każdego pierwszego dnia (Day 1) 28-dniowego cyklu leczenia. W większości przypadków nadciśnienie tętnicze skutecznie kontrolowano za pomocą typowego leczenia hipotensyjnego, a w razie konieczności dodatkowo dostosowywano dawkę produktu Zejula. Produkt Zejula należy odstawić w razie wystąpienia przełomu nadciśnieniowego lub jeśli klinicznie istotne nadciśnienia tętniczego nie może być właściwie kontrolowane poprzez zastosowanie typowego leczenia hipotensyjnego.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)

Zgłaszano występowanie zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) u pacjentów przyjmujących produkt Zejula. PRES jest rzadkim, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się szybko występującymi objawami, takimi jak napady drgawkowe, ból głowy, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia lub ślepota korowa, z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym lub bez. Diagnoza PRES wymaga potwierdzenia obrazowaniem mózgu, najlepiej z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging, MRI).

W razie wystąpienia PRES, zaleca się przerwanie stosowania produktu Zejula i leczenie poszczególnych objawów, w tym nadciśnienia tętniczego. Bezpieczeństwo ponownego wdrożenia leczenia produktem Zejula u pacjentów, u których wystąpił wcześniej PRES, nie zostało ustalone.

Ciąża, antykoncepcja

Produktu Zejula nie należy stosować u kobiet w ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Zejula. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy.

Laktoza

Kapsułki twarde Zejula zawierają laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Tartrazyna (E 102)

Produkt leczniczy zawiera tartrazynę (E 102), która może wywołać reakcje alergiczne.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania niraparybu opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie EMA odnaleziono dokument, w którym uwzględniono wnioski z raportu PSUR za okres od 25.03.2018 do 25.09.2018. Wnioski w zakresie oceny związku z zastosowaną interwencją (niraparybem) oraz częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej zostały uwzględnione w aktualnej ChPL leku Zejula. Komitet PRAC stwierdził, że ją należy dodać w punkcie 4.8 ChPL jako nowe działanie niepożądane leku występujące z częstotliwością „niezbyt często”.

Poza powyższą informacją nie odnaleziono żadnych alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania niraparybu.

Baza VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase dla leku Zejula. Najczęściej raportowane działania niepożądane leku Zejula to: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych.

Tabela 31. Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4422
Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	4009
Zaburzenia żołądka i jelit	3880
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2751
Zaburzenia układu nerwowego	2252
Zaburzenia psychiczne	2040
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1606
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1431
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1256
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1137
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1183
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	1028
Zaburzenia naczyniowe	960
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	885
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	775
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	534
Zaburzenia serca	527
Zaburzenia oka	286
Okoliczności społeczne	209
Zaburzenia układu immunologicznego	162
Zaburzenia ucha i błędnika	126
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	118
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	107
Problemy z produktem	64
Zaburzenia endokrynologiczne	49
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	7
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	1

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data ostatniej aktualizacji 07.01.2021 r.]

4.3. Komentarz Agencji

Populacja wnioskowana to dorosłe pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie chemioterapii.

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie porównujące efekty leczenia niraparybem z placebo – badanie NOVA - wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepią próba kliniczna III fazy, bezpośrednio porównujące leczenie niraparybem z postępowaniem polegającym na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i podawaniu placebo.

Dla porównania pośredniego (niraparyb vs olaparyb w przypadku podgrupy chorych z mutacją genów BRCA1/2) uwzględniono badanie NOVA (niraparyb) oraz STUDY 19 (olaparyb).

Porównanie bezpośrednie

Skuteczność

PFS

W populacji non-gBRCAmut mediana okresu obserwacji wyniosła 17,5 miesiąca (punkt odcięcia 30.05.2016 r.), brak danych dla populacji BRCAwt. Mediana PFS (ocena IRC) wyniosła w ramieniu NIR 9,3 miesiąca natomiast w ramieniu PLC 3,9 miesiąca (HR = 0,45 (95% CI: 0,34; 0,61)). W przypadku populacji z BRCAwt mediana PFS w ramieniu NIR wyniosła 9,3 miesiąca, a w ramieniu PLC 3,7 miesiąca (HR = 0,38 (95% CI: 0,23; 0,63)).

W populacji gBRCAmut mediana okresu obserwacji wyniosła 16,4 miesiąca (punkt odcięcia 30.05.2016 r.), brak danych dla łącznej grupy gBRCAmut+sBRCAmut. W populacji gBRCAmut+sBRCAmut mediana PFS (ocena IRC) wyniosła 20,9 miesięcy, natomiast w grupie PLC 5,7 miesiąca (HR = 0,26 (95% CI: 0,18; 0,39)). W populacji gBRCAmut mediana PFS wyniosła 21,0 miesięcy, natomiast w grupie PLC 5,5 miesiąca (HR = 0,27 (95% CI: 0,17; 0,41)).

OS

Dane dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu NOVA są niedojrzałe (w przypadku żadnego z ramion badania nie osiągnięto mediany OS) dla daty odcięcia 30.05.2016 r. Brak jest danych z dłuższego okresu obserwacji.

W populacji non-gBRCAmut w grupie chorych leczonych NIR zmarło 44 chorych (19%), natomiast w grupie PLC odnotowano 27 zgonów (23%). Natomiast w populacji gBRCAmut w grupie NIR zmarło 16 (12%), natomiast w grupie PLC odnotowano 8 zgonów (12%). Brak danych dla populacji BRCAwt oraz łącznej grupy gBRCAmut+sBRCAmut.

Jakość życia

W populacji non-gBRCAmut oraz gBRCAmut nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem oceny jakości życia (EQ-5D-5L) oraz w zakresie oceny objawów choroby wg FOSI. Brak danych dla populacji BRCAwt oraz łącznej grupy gBRCAmut+sBRCAmut.

Okres bez chemioterapii (CFI), czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST)

W populacji non-gBRCAmut mediana CFI w ramieniu NIR wynosiła 12,7 miesięcy, natomiast w grupie PLC 8,6 miesięcy (HR = 0,50 (95% CI: 0,37; 0,67), $p < 0,001$). Mediana TFST w ramieniu NIR wyniosła 11,8 miesiąca, natomiast w ramieniu PLC 7,2 miesiąca (HR = 0,55 (95% CI: 0,41; 0,72), $p < 0,001$). Brak jest danych dla podgrupy z BRCAwt.

W populacji gBRCAmut mediana CFI wyniosła 22,8 miesięcy w grupie NIR, natomiast 9,4 miesiąca w grupie PLC (HR = 0,26 (95% CI: 0,17; 0,41)). Mediana TFST w grupie NIR wyniosła 21,0 miesięcy, natomiast 8,4 miesiąca w grupie PLC (HR = 0,31 (95% CI: 0,21; 0,48)).

Bezpieczeństwo

W badaniu NOVA ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji ogółem, wyjątek stanowi przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby), dla którego zidentyfikowano dane dotyczące populacji non-gBRCAmut.

W populacji ogółem wykazano, że pacjentki stosujące NIR istotnie statystycznie rzadziej przerywały leczenie w porównaniu z chorymi przyjmującymi PLC (OR=0,29 (95%CI: 0,16; 0,51)). W przypadku populacji

non-gBRCAmut OR wyniósł 0,47 (95% CI: 0,24; 0,93), natomiast w populacji gBRCAmut OR=0,12 (95% CI: 0,04; 0,36).

Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby występowało istotnie rzadziej u pacjentek otrzymujących NIR w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi PLC (populacja ogólna: OR=0,24 (95% CI: 0,15; 0,37); populacja non-gBRCAmut: OR=0,21 (95% CI: 0,11; 0,37); populacja gBRCAmut: OR=0,28 (95% CI: 0,15; 0,54)). Natomiast przerwanie leczenia z powodu AEs występowało istotnie częściej w grupie chorych otrzymujących NIR populacja ogólna: OR=9,25 (95% CI: 2,84; 30,10); populacja non-gBRCAmut: OR=9,33 (95% CI: 2,20; 39,63); populacja gBRCAmut: OR=9,14 (95% CI: 1,19; 70,28)).

W ogólnej populacji pacjentek istotnie częściej w grupie chorych leczonych NIR rejestrowano TEAEs (ang. treatment-emergent adverse event) ogółem, TEAEs związane z leczeniem, TEAEs ≥ 3 stopnia, TEAEs ≥ 3 stopnia związane z leczeniem, ciężkie TEAEs ogółem, ciężkie TEAEs związane z leczeniem, TEAE prowadzące do czasowego zaprzestania leczenia, TEAE prowadzące do redukcji dawki oraz TEAE prowadzące do przerwania leczenia.

Podczas trwania leczenia nie odnotowano wystąpienia żadnego przypadku zgonu. Podczas okresu follow-up 3 pacjentów zmarło (1 pacjentka w grupie NIR, 2 pacjentki w grupie PLC) z powodu zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej. 2 zgony (1 w grupie NIR, 1 w grupie PLC) zostały ocenione przez badacza na mające związek z zastosowanym leczeniem.

Długoterminowa analiza bezpieczeństwa

Wyniki z publikacji Mirza 2020 potwierdzają, że długotrwałe zastosowanie niraparybu jest terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną. Częstość występowania anemii, neutropenii, trombocytopenii, nudności oraz wymiotów była najwyższa w pierwszym miesiącu trwania badania NOVA. Przerwa w terapii lub zmniejszenie dawki są skuteczne w zmniejszeniu częstości występowania tych zdarzeń.

Porównanie pośrednie

Przeprowadzona analiza pośrednia dla porównania NIR vs OLP stosowanych w monoterapii podtrzymującej u pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie: przeżycia bez progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu do pierwszej kolejnej terapii (TFST).

W ramach porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, z wyjątkiem jednego punktu końcowego – zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (NIR vs OLP: OR = 5,37 (95% CI: 1,99; 14,44), $p < 0,001$).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Zejula (niraparyb) stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie po ostatnim schemacie leczenia.

Populacja

Populacja docelowa rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”: dorosłe pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie po ostatnim schemacie leczenia.

Charakterystykę wyjściową pacjentów w modelu przyjęto w oparciu o charakterystykę wyjściową populacji włączonej do badania klinicznego ENGOT-OV16/NOVA.

Technika analityczna

W ramach analizy rozważano niezależnie dwie populacje, pod kątem obecności mutacji w BRCA1 i/lub BRCA2:

- w przypadku pacjentek z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), dla porównania niraparyb vs olaparyb;
- w przypadku pacjentek bez mutacji BRCA1 i/lub BRCA2 przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), dla porównania niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego;

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię porównano z:

- olaparybem, w populacji z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2;
- brakiem leczenia podtrzymującego, w populacji bez mutacji w genie BRCA1 i/lub BRCA2.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), co nie stanowi ograniczenia analizy ze względu na praktyczny brak kosztów po stronie świadczeniobiorców (pacjentów).

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (40 lat).

Dyskontowanie

W analizie uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty substancji czynnych: niraparybu, olaparybu oraz substancji stosowanych w chemioterapii (po progresji choroby);
- koszty porady ambulatoryjnej związanej z podaniem leków (niraparybu, olaparybu);
- koszty monitorowania terapii i diagnostyki w ramach programu lekowego;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty monitorowania pacjentek pozostających bez leczenia podtrzymującego;
- koszty podania chemioterapii po nawrocie choroby;
- koszty monitorowania chemioterapii;
- koszt opieki paliatywnej.

Model

W celu oceny opłacalności leczenia raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej niraparybem wykorzystano model globalny udostępniony przez Wnioskodawcę, wykonany w programie Microsoft Excel.

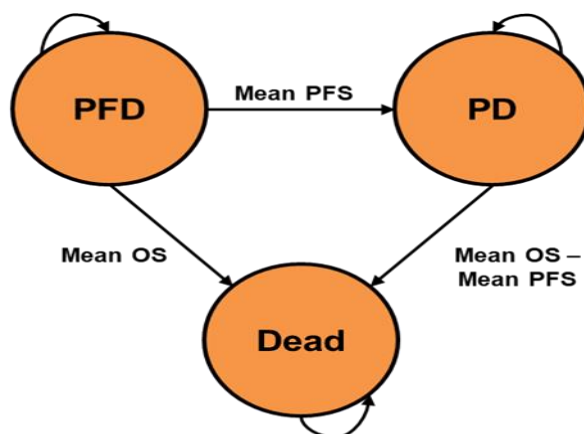
Technika modelowania została przyjęta w oparciu o sposób modelowania, jaki Evidence Review Group (ERG) zaprezentowało w ramach oceny NICE opłacalności chemioterapii stosowanych w leczeniu raka jajnika, a następnie została użyta w raportach HTA przedłożonych do oceny NICE i SMC. Wykorzystane podejście pozwoliło oszacować wprost średnie wartości PFS i OS, bez konieczności szacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowotnymi. Okres follow-up w randomizowanym badaniu klinicznym ENGOT-OV16/NOVA nie pozwolił na osiągnięcie mediany przeżycia, zatem oszacowanie wiarygodnych klinicznie krzywych OS w horyzoncie dożywotnym obarczone jest istotną niepewnością, która w znaczący sposób wpływa na wiarygodność uzyskanych wyników.

W modelu wyróżniono trzy stany zdrowotne:

- „przeżycie bez progresji” (ang. *progression-free disease*, PFD);
- „progresja choroby” (ang. *progressed disease*, PD);
- „zgon” (ang. *dead*).

„Przeżycie bez progresji” jest stanem wyjściowym, w którym chorzy rozpoczynają leczenie podtrzymujące raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. W kolejnych cyklach modelu pacjenci albo pozostają we wspomnianym stanie zdrowia albo przechodzą do pozostałych w wyniku wystąpienia progresji lub zgonu (odpowiednio do stanu „progresja choroby” lub „zgon”). Z kolei w stanie „progresja choroby” pacjenci pozostają aż do wystąpienia zgonu (nie jest możliwe przejście z powrotem do stanu PFD). „Zgon” jest stanem absorbującym, w którym pacjenci pozostają do końca horyzontu czasowego analizy.

Możliwe przejścia pomiędzy stanami zdrowia w modelu zostały przedstawione na rysunku poniżej:



KEY: PFD; progression-free disease, PD; progressed disease, OS; overall survival

Rysunek 12. Schemat modelu farmakoekonomicznego Wnioskodawcy

Całkowite koszty i QALY dla rozpatrywanych interwencji zostają skalkulowane w oparciu o średnie czasy spędzone w stanach zdrowia PFD i PD. Średni czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla niraparybu oraz braku leczenia podtrzymującego oszacowano w oparciu o dane z badania ENGOT-OV16/NOVA. Dla olaparybu, zgodnie z przedstawionymi w ramach analizy efektywności klinicznej dowodami naukowymi i zastosowaną techniką analityczną, przyjęto średni PFS równy średniemu PFS ocenianej interwencji.

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- W ramach analizy podstawowej przyjęto 40-letni horyzont czasowy, który należy uznać za dożywotni ze względu na wyjściowy wiek pacjentów, a także na uzyskane przeżycie całkowite;
- W kalkulacjach uwzględniono długość cyklu równą 28 dni;
- Dane kliniczne dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby oszacowano w oparciu o wyniki badania ENGOT-OVA16/NOVA;

- Przyjęto brak różnic w przeżyciu całkowitym oraz przeżyciu wolnym od progresji choroby pomiędzy niraparybem i olaparybem (wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej wskazują dla rozpatrywanych punktów końcowych na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią niraparybem a terapią olaparybem).
- Przyjęto, że po przekroczeniu punktu czasowego [redacted] od rozpoczęcia leczenia brak będzie pacjentek bez progresji choroby oraz pozostających na leczeniu aktywnym (tj. krzywe PFS i TTD przyjmą wartość 0).
- Dawkowanie, długość leczenia niraparybem, składowe monitorowania leczenia przyjęto zgodnie z projektowanym programem lekowym „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego płatnowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”;
- Przyjęto, że jakość życia pacjentów w stanie bez progresji choroby jest wyższa niż w stanie z progresją;
- Autorzy AE wnioskodawcy przyjęli, że jakość życia pacjentów jest wyższa w przypadku stosowania terapii podtrzymującej (niraparyb, olaparyb), niż w grupie pozostającej wyłącznie na obserwacji (RS).

Komentarz Agencji:

Zgodnie z wynikami AKL (Oza 2018) brak jest istotnych różnic pomiędzy niraparybem a brakiem leczenia podtrzymującego w jakości życia (EQ-5D-5L) w populacji non-gBRCAmut. Zatem uwzględnienie różnicy w tej domenie budzi wątpliwości Agencji. Zasadne wydaje się przeprowadzenie analizy wpływu tego założenia na ostateczne wyniki analizy, w celu oszacowania niepewności z nim związanej.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili zarówno, deterministyczną jak i probabilistyczną analizę wrażliwości. Testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości parametry wraz z ich wartościami przedstawiono w rozdziale 6.1.2 „Dane wejściowe do modelu”. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki analizy założeń dotyczących PFS, OS, czasu trwania leczenia podtrzymującego, zdarzeń niepożądanych, użyteczności stanów zdrowia oraz danych kosztowych. Szczegółowe wartości i rozkłady testowanych parametrów przedstawiono w tabeli 38. AE wnioskodawcy. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 6.3.2. „Wyniki analizy wrażliwości”.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak długookresowych danych o przeżyciu całkowitym z badania ENGOT-OV16/NOVA. Ponieważ dane dla OS z badania obejmują okres obserwacji, który nie pozwolił jeszcze na osiągnięcie mediany przeżycia (większość pacjentek w związku z korzystnymi efektami terapii wciąż żyje), nie zostały one bezpośrednio użyte w celu ekstrapolacji przeżycia.

Produkt Zejula, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego będzie stosowany w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związki platyny.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono dwa porównania, odpowiadające aktualnej dostępności leczenia podtrzymującego w Polsce. Porównanie niraparyb vs olaparyb odnosi się do grupy chorych z obecnością mutacji w genie BRCA1 i/lub BRCA2 (dziedzicznej i/lub somatycznej; *(g+s)BRCAmut*), w której dostępne jest leczenie olaparybem w ramach programu lekowego B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na

nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)". Porównanie niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego obejmuje populację z brakiem obecności mutacji w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* (dziedzicznej i/lub somatycznej; non-(g+s)*BRCAMut*).

Ograniczenie analizy jest związane z podziałem głównych wyników badania ENGOT-OV16/NOVA na dwie podgrupy: z obecnością mutacji dziedzicznej w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* (*gBRCAMut*) oraz z brakiem obecności mutacji dziedzicznej w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* (*non-gBRCAMut*). W związku z powyższym, biorąc pod uwagę brak danych z badania klinicznego, w analizie dla porównania z olaparybem w niektórych przypadkach wykorzystano dane dla populacji *gBRCAMut*, a dla porównania z brakiem leczenia podtrzymującego dane dla populacji *non-gBRCAMut*. Opisana sytuacja ma miejsce między innymi w przypadku: PFS (interwencja i komparator), TTD i średniej dawki/pacjenta/cykl modelu (interwencja) w porównaniu z RS oraz TTD i średniej dawki/pacjenta/cykl modelu (interwencja) w porównaniu z olaparybem. Z kolei dane OS dla braku leczenia podtrzymującego w populacji non-(g+s)*BRCAMut* oszacowano w oparciu o populację ITT z badania Study19, a więc obejmującą także pacjentki (g+s)*BRCAMut*.

Otrzymane wyniki dla przyjętej do analizy podstawowej krzywej przeżycia wolnego od progresji choroby wskazywały, że pewien odsetek pacjentek pozostanie bez progresji w długim okresie czasu, co biorąc pod uwagę przebieg rozpatrywanej jednostki chorobowej nie jest możliwe (zgodnie z opinią eksperta klinicznego zaangażowanego w prace nad modelem globalnym). W związku z powyższym przyjęto, że po przekroczeniu punktu czasowego [redacted] od rozpoczęcia leczenia brak będzie pacjentek bez progresji choroby (a krzywa PFS przyjmie wartość 0).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie kluczowych parametrów wykorzystanych w ocenianej analizie ekonomicznej.

Tabela 32. Zestawienie kluczowych parametrów modelu, wraz z wartościami alternatywnymi testowanymi w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Rozkład parametryczny dla PFS: niraparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rozkład parametryczny dla OS: RS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rozkład parametryczny dla TTD: niraparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rozkład parametryczny dla TTD: olaparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ograniczenie czasowe dla PFS i TTD (olaparyb, niraparyb, RS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	
OS benefit:PFS benefit	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych	ENGOT-OV16/NOVA: zamknięcie bazy danych: 15.09.2017	ENGOT-OV16/NOVA: zamknięcie bazy danych: 20.06.2016	Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o krótkookresowe dane z badania ENGOT-OV16/NOVA
Koszty leczenia paliatywnego	5 381,32	2 399,31	Przyjęto średni czas pobytu w hospicjum wynoszący 15,7. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano warianty, w których średni czas pobytu wynosi 7 dni oraz 21 dni.
		7 197,94	

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Źródło kosztów jednostkowych olaparybu i chemioterapii	Dane NFZ	Obwieszczenie MZ	W analizie wrażliwości koszty jednostkowe oszacowano na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ
Dawka dzienna olaparybu [mg]		681,2	Wielkość średniej dawki dziennej olaparybu oszacowano zgodnie ze wskazaniami polskich ekspertów klinicznych. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości zaczerpnięte z: <i>Public Summary Document</i> PBAC dla olaparybu oraz <i>Appraisal Committee 2 Response</i> (TA381).
		662,0	
TTD dla olaparybu = TTD dla niraparybu	Nie	Tak	W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym odsetki pacjentek pozostających na leczeniu podtrzymującym są równe dla interwencji i komparatora
Stopy dyskontowe	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	0%	-
Powierzchnia ciała	1,80	1,73	W analizie wrażliwości przyjęto BSA na podstawie posteru Wallington (grupa z rakiem jajnika)

Dawkowanie niraparybu

Tabela 33. Zestawienie średnich dawek dziennych niraparybu

Cykl modelu	Średnia dawka dzienna niraparybu [mg]	
	gBRCAmut (z mutacją)	non-gBRCAmut (bez mutacji)

Tabela 34. Kluczowe dane kosztowe uwzględnione w modelu ekonomicznym

Parametr	Koszt NFZ [PLN]	
Zejula (niraparyb)	56 kapsulek a 100mg	
	84 kapsulek a 100mg	
	1 mg	
Lynparza (olaparyb)	448 kaps. a 50mg (dane NFZ)	18 849,60 (0,8415 za 1 mg)
	448 kaps. a 50mg (Obwieszczenie MZ)	22 230,94 (0,9925 za 1 mg)
Koszt podania niraparybu i olaparybu	108,16	
Koszt monitorowania terapii i diagnostyki w ramach programu lekowego	233,67 na 1 cykl (28 dni)	
Koszt monitorowania pacjentek pozostających bez leczenia podtrzymującego	125	

Użyteczności stanów zdrowia

Tabela 35. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu ekonomicznym

Interwencja, stan zdrowotny	Użyteczność (SE)
Niraparyb / Olaparyb przed progresją	0,812 (0,004)
Niraparyb / Olaparyb po progresji	0,728 (0,015)
Brak leczenia podtrzymującego przed progresją	0,770 (0,008)

Interwencja, stan zdrowotny	Użyteczność (SE)
Brak leczenia podtrzymującego po progresji	0,705 (0,019)

W ramach niniejszej analizy uwzględniono również spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (nudności, wymioty, nadciśnienie).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy podstawowej uzyskane przez autorów AE Wnioskodawcy.

Niraparyb vs olaparyb (CMA) – populacja z mutacją BRCA1 i/lub BRCA2

Tabela 36. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – niraparyb vs olaparyb [PLN]

Parametr	Niraparyb	Olaparyb	Wartość inkrementalna
Koszty całkowite [PLN]			

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy średni koszt leczenia jednego pacjenta niraparybem

Niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego – populacja bez mutacji BRCA1 i/lub BRCA2

Tabela 37. Wyniki analizy kosztów-użyteczności – niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego [PLN]

Parametr	Niraparyb	RS	Wartość inkrementalna
Zyskane lata życia [LY]		2,87	
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]		2,09	
Koszty całkowite [PLN]		15 611	
ICUR [PLN/QALY]		-	

Stosowanie niraparybu w miejsce braku leczenia podtrzymującego wiąże się z uzyskaniem

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Populacja z mutacją BRCA1 i/lub BRCA2.

Oszacowana przez Wnioskodawcę wartość ceny zbytu netto preparatu Zejula, przy której koszt jego stosowania jest taki sam jak koszt terapii olaparybem w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi (dla opakowania 56 kaps. a 100 mg) oraz (dla opakowania 84 kaps. a 100 mg).

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości niraparybu nad olaparybem w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Populacja bez mutacji BRCA1 i/lub BRCA2.

Przy aktualnym progu opłacalności (155 514 PLN) cena progowa oszacowana na podstawie modelu farmakoekonomicznego dostarczonego przez Wnioskodawcę wynosi (dla opakowania 56 kaps. a 100 mg) oraz (dla opakowania 84 kaps. a 100 mg).

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości niraparybu nad brakiem leczenia podtrzymującego w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do porównania niraparybu z brakiem leczenia podtrzymującego (CUA) [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe wyniki znajdują się w AE Wnioskodawcy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki przeprowadzonej przez autorów AE Wnioskodawcy analizy probabilistycznej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK / NIE	Dla porównania z brakiem leczenia podtrzymującego przeprowadzono CUA, w przypadku porównania z olaparybem przeprowadzono CMA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny. Należy podkreślić brak wiarygodnych danych dotyczących przeżycia całkowitego – dostępne jedynie bardzo niedojrzałe dane.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie uwzględniono dożywotni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT uwzględniono 5% stopę dyskonta dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Należy zaznaczyć, że przyjęte wartości użyteczności stanów zdrowia nie są zgodne z danymi przedstawionymi w ramach analizy klinicznej, co z znacznym stopniem ogranicza wiarygodność oszacowań CUA.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono zarówno deterministyczną jak i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Kluczowa niepewność wyników analizy wynika z braku danych dotyczących przeżycia całkowitego, szczególnie dla porównania niraparybu z brakiem leczenia podtrzymującego. W przypadku porównania z olaparybem nie powinno to mieć wpływu na wnioskowanie, ze względu na założenie braku różnic w efektywności klinicznej, tym nie mniej jednak należy pamiętać, że złożenie dotyczące braku różnic efektywności klinicznej bazuje na porównaniu pośrednim, zatem brak jest bezpośrednich dowodów na spełnienie tego założenia. Dodatkowo w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wykazano IS różnice na korzyść olaparybu (NIR vs OLP: OR = 5,37 (95% CI: 1,99; 14,44), $p < 0,001$). Dodatkowo przyjmując założenie o braku różnic między niraparybem i olaparybem uwzględniono krótszy średni czas stosowania niraparybu, co przekłada się na zaniżenie jego kosztów (oba leki powinno stosować się do progresji choroby, lub nieakceptowalnej toksyczności,

co przy założeniu o braku różnic w efektywności powinno skutkować takim samym czasem ich stosowania). Z drugiej strony dla niraparybu uwzględniono wyższe koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych, jednak należy pamiętać, że koszty te są niewspółmiernie niższe od kosztów porównywanych interwencji. Zatem przeprowadzona przez autorów AE Wnioskodawcy CMA uwzględniła różnice w częstości działań niepożądanych (lecz nie uwzględniła spodku użyteczności z tym związanych, a jedynie koszty) oraz w czasie stosowania leków, zatem wybiórczo różnicuje efektywność kliniczną. Można wyciągnąć wniosek, że uwzględniając spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi, które przekładają się na wyższe koszty ich leczenia w ramieniu niraparybu, ale również krótszy czas stosowania samego leku (co skutkuje dużo większym obniżeniem kosztów sumarycznych), przyjmując pozostałe założenia analizy niraparyb byłby zdominowany przez olaparyb. Skrócenie czasu trwania terapii o około [redacted], przekłada się na koszt niraparybu [redacted], natomiast wzrost kosztów związany z leczeniem zdarzeń niepożądanych wynosi około [redacted]. Agencja w ramach obliczeń własnych przedstawiła oszacowanie kosztów uwzględniających jedynie koszty leków, bez różnicowania czasu stosowania porównywanych terapii (założono całkowity brak różnic w efektywności klinicznej – zgodnie z założeniami analizy minimalizacji kosztów).

Wątpliwości Agencji budzi również uwzględnienie różnic w użyteczności stanów zdrowia między niraparybem a brakiem leczenia podtrzymującego (CUA), co stoi w sprzeczności z danymi prezentowanymi w ramach analizy klinicznej. Należy również zauważyć, że wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnione w AE nie są zgodne z danymi prezentowanymi w ramach analizy klinicznej.

Założenia związane z szacowaniem OS w analizie kosztów-użyteczności związane jest również z dużą niepewnością – [redacted]

[redacted]. Założenie to budzi szczególnie duże wątpliwości analizując wyniki badania STUDY19 (Ledermann 2014), gdzie większy dla olaparybu PFS (mediana PFS dla populacji BRCAwt dla ramienia olaparybu wyniosła 7,4 miesiąca, natomiast dla braku leczenia podtrzymującego 5,5 miesiąca) nie przełożył się na wyższe przeżycie całkowite (mediana OS dla olaparybu wyniosła 24,5 miesiąca, natomiast dla braku leczenia podtrzymującego 26,2 miesiąca). Zatem wyższa mediana PFS nie przełożyła się na wyższą medianę OS.

Brak danych dotyczących przeżycia pacjentów z badania NOVA zwiększa w znacznym stopniu niepewność wnioskowania, szczególnie w świetle faktu, że najbardziej aktualne dane pochodzą z punktu odcięcia w dniu 30 maja 2016 roku, Wnioskodawca powinien dysponować znacznie dojrzałszymi danymi, które powinno się wykorzystać w celu zmniejszenia niepewności wnioskowania z AE.

Analizując wyniki AE należy mieć również na uwadze ograniczenia analizy klinicznej oraz ograniczenia przedstawione w rozdziale 5.1.1. „Opis i struktura modelu Wnioskodawcy”.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Kluczowa niepewność wyników analizy wynika z braku danych dotyczących przeżycia całkowitego, szczególnie dla porównania niraparybu z brakiem leczenia podtrzymującego. Należy również zwrócić uwagę na brak bezpośredniego porównania niraparybu z olaparybem i wnioskowanie na podstawie prostego porównania pośredniego. Ograniczenia danych wejściowych przedstawiono również we wcześniejszym rozdziale.

Dane kosztowe można uznać za wiarygodne i aktualne.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analizy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu. Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

W ramach walidacji konwergencji autorzy AE Wnioskodawcy wyszukali analizy ekonomiczne rozpatrujące zbliżone do omawianego zagadnienie. Szczegóły przedstawiono w AE Wnioskodawcy w rozdziale 2.1.2. „Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu.” Do analizy włączono 7 publikacji z czego w 4 pracach nie przedstawiono informacji dotyczących horyzontu czasowego (Fischer 2018, Fischer 2018a, Liu 2017 i Wolford 2018), natomiast w jednej pracy horyzont czasowy wynosił 24 miesiące (Dottino 2019), zatem

na podstawie tych prac nie jest możliwa wiarygodna walidacja wyników. W abstrakcie Fisher 2018a nie wyszczególniono wyników dotyczących efektów zdrowotnych, zatem praca ta również nie może być uznana za przydatną w celu walidacji konwergencji uzyskanych wyników. Jedynie praca Guy 2019 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej, które można odnieść do wyników przedstawionych w niniejszej AE. Należy jednak zwrócić uwagę na kluczowe różnice: odmienne wartości stóp dyskontowych (3% dla efektów i kosztów), odmienne wartości użyteczności stanów zdrowia (znacznie wyższe), pozostałe parametry i założenia można uznać za zbliżone lub identyczne. W przypadku populacji gBRCAMut przyjęto odmienne użyteczności stanów zdrowia dla niraparybu i olaparybu, zatem porównanie wyników dla tego porównania jest bezzasadne (budzi to szczególnie duże wątpliwości gdyż autorzy pracy jako technikę analityczną dla tego porównania wskazują analizę minimalizacji kosztów) w przypadku populacji non-gBRCAMut efekty oszacowane dla niraparybu wynoszą 5,351 LYG i 4,379 QALY, natomiast dla braku leczenia podtrzymującego 2,816 LYG i 2,231 QALY. Efekt inkrementalny oszacowano zatem na 2,535 LYG i 2,148 QALY.

Brak jest danych klinicznych, w szczególności dotyczących przeżycia pacjentek w dłuższym horyzoncie czasowym, które mogłyby zostać wykorzystane w celu walidacji zewnętrznej uzyskanych wyników.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili oszacowanie ceny progowej przy uwzględnieniu aktualnego na dzień zakończenia prac na AWA progę opłacalności (wyniki przedstawiono w rozdziale 5.2.2. „Wyniki analizy progowej”).

Dodatkowo analitycy Agencji przeprowadzili szacowanie rocznych kosztów terapii niraparybem i olaparybem. W poniższych obliczeniach uwzględniono jedynie koszty leków (olaparyb i niraparyb). Przyjęto założenie, że leki przyjmowane będą przez cały okres, compliance wyniesie 100%, długość roku wynosi 365,25 dni. Uwzględniono koszty substancji czynnych za 1 mg (olaparyb – na podstawie danych NFZ – 1 mg = 0,8415 PLN, niraparyb – 1 mg). Przedstawione poniżej koszty / ceny uwzględniają podatek VAT i marżę hurtową (CHB).

Dawkowanie maksymalne wg ChPL (olaparyb – 800 mg, niraparyb – 300 mg)

Roczny koszt stosowania niraparybu oszacowano na , natomiast roczny koszt olaparybu na 245 886,30 PLN. Stosowanie niraparybu w miejsce olaparybu, przy uwzględnieniu maksymalnego dawkowania z ChPL, wiązać się będzie z . Koszt za 1 mg niraparybu, przy którym koszty te są równe wynosi

Dawkowanie minimalne wg ChPL (olaparyb – 200 mg, niraparyb – 100 mg)

Roczny koszt stosowania niraparybu oszacowano na , natomiast roczny koszt olaparybu na 61 471,58 PLN. Stosowanie niraparybu w miejsce olaparybu, przy uwzględnieniu minimalnego dawkowania z ChPL, wiązać się będzie z . Koszt za 1 mg niraparybu, przy którym koszty te są równe wynosi

Dawkowanie średnie uwzględnione w AE Wnioskodawcy (olaparyb – 675,83; niraparyb –)

Roczny koszt stosowania niraparybu oszacowano na , natomiast roczny koszt olaparybu na 207 721,67 PLN. Stosowanie niraparybu w miejsce olaparybu, przy uwzględnieniu dawkowania z AE Wnioskodawcy, wiązać się będzie z . Koszt za 1 mg niraparybu, przy którym koszty te są równe wynosi

Oszacowane przez Wnioskodawcę, w ramach analizy podstawowej (CMA), wartości cen hurtowych brutto, przy których koszty niraparybu i olaparybu są sobie równe są wyższe i wynoszą dla opakowania 56 kaps. a 100 mg oraz dla opakowania 84 kaps. a 100 mg, cena za 1 mg –)

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Zejula (niraparyb) stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskoźródnicowanym surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie po ostatnim schemacie leczenia.

W ramach analizy rozważano niezależnie dwie populacje, pod kątem obecności mutacji w BRCA1 i/lub BRCA2:

- w przypadku pacjentek z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), dla porównania niraparyb vs olaparyb;

- w przypadku pacjentek bez mutacji BRCA1 i/lub BRCA2 przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), dla porównania niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego;

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), co nie stanowi ograniczenia analizy ze względu na praktyczny brak kosztów po stronie świadczeniobiorców (pacjentów). Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty niraparybu, olaparybu oraz substancji stosowanych w chemioterapii (po progresji choroby), koszty podania leków, koszty monitorowania terapii i diagnostyki w ramach programu lekowego, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania pacjentek pozostających bez leczenia podtrzymującego, koszty monitorowania chemioterapii oraz koszt opieki paliatywnej.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili zarówno, deterministyczną jak i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Kluczowa niepewność wyników analizy wynika z braku danych dotyczących przeżycia całkowitego, szczególnie dla porównania niraparybu z brakiem leczenia podtrzymującego. Należy również zaznaczyć, że zgodnie z wynikami AKL (Oza 2018) brak jest istotnych różnic pomiędzy niraparybem a brakiem leczenia podtrzymującego w jakości życia (EQ-5D-5L) w populacji non-gBRCAmut. Zatem uwzględnienie różnicy w tej domenie budzi wątpliwości Agencji i ma wpływ na zaniżenie oszacowanych wartości ICUR.

W przypadku porównania z olaparybem nie powinno to mieć wpływu na wnioskowanie, ze względu na założenie braku różnic w efektywności klinicznej, tym nie mniej jednak należy pamiętać, że złożenie dotyczące braku różnic efektywności klinicznej bazuje na porównaniu pośrednim, zatem brak jest bezpośrednich dowodów na spełnienie tego założenia. Dodatkowo w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wykazano IS różnice na korzyść olaparybu.

Niraparyb vs olaparyb (CMA) – populacja z mutacją BRCA1 i/lub BRCA2

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy średni koszt leczenia jednego pacjenta niraparybem [REDACTED]

Oszacowana przez Wnioskodawcę wartość ceny zbytu netto preparatu Zejula, przy której koszt jego stosowania jest taki sam jak koszt terapii olaparybem w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED] (dla opakowania 56 kaps. a 100 mg) oraz [REDACTED] (dla opakowania 84 kaps. a 100 mg).

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości niraparybu nad olaparybem w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego – populacja bez mutacji BRCA1 i/lub BRCA2

Stosowanie niraparybu w miejsce braku leczenia podtrzymującego wiąże się z uzyskaniem [REDACTED]

Przy aktualnym progu opłacalności (155 514 PLN) cena progowa oszacowana na podstawie modelu farmakoekonomicznego dostarczonego przez Wnioskodawcę wynosi [REDACTED] (dla opakowania 56 kaps. a 100 mg) oraz [REDACTED] (dla opakowania 84 kaps. a 100 mg).

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości niraparybu nad brakiem leczenia podtrzymującego w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związki platyny, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w trzyletnim horyzoncie czasowym (dla lat 2021-2023).

Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem

W ramach uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”, w obrębie nowej grupy limitowej.

Scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania leku Zejula (niraparyb) w ramach programu lekowego. Pacjentki z mutacją w genie BRCA będą leczone dostępnym w ramach programu lekowego olaparybem, natomiast pacjentki bez mutacji w genie BRCA będą poddane obserwacji - brak leczenia podtrzymującego (ang. routine surveillance, RS).

W scenariuszu nowym założono finansowanie leku Zejula (niraparyb) w ramach programu lekowego. Odsetek pacjentek stosujących niraparyb w populacji z mutacją w genie BRCA wyznaczono na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. W przypadku pacjentek bez mutacji w genie BRCA przyjęto, [redacted]

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet zawiera jednokierunkową analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla parametrów modelu związanych z: liczebnością populacji docelowej, rozpowszechnieniem leków w scenariuszu nowym oraz kosztów jednostkowych substancji czynnych (olaparybu i chemioterapii). Wyróżniono warianty skrajne, tj. minimalny oraz maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny, którzy spełniają kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Oszacowania liczebności populacji docelowej Wnioskodawca dokonał na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Uwzględniono wartości średnie z opinii sześciu polskich ekspertów klinicznych nt. przewidywanej liczby pacjentek leczonych w ramach programu lekowego B.80 (populacja gBRCAmut) oraz prognozowanej liczby pacjentek włączonych do nowego programu lekowego tj. spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia w programie lekowym obejmującym leczenie podtrzymujące niraparybem chorych bez obecności mutacji w genie BRCA1 i w BRCA2 (populacja non-gBRCAmut).

Dane kliniczne

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono krzywe TTD w celu określenia odsetka pacjentek otrzymujących leczenie podtrzymującym. Powyższe dane zaczerpnięto z modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej.

Dawkowanie

W modelu uwzględniono rzeczywistą wielkość dawki NIR na podstawie wyników badania ENGOT-OV16/NOVA, natomiast rzeczywistą wielkość dawki OLP (stosowanej w populacji gBRCAmut) określono zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych.

Koszty

W AWB analogicznie jak w analizie ekonomicznej (patrz rozdział 5.1.2 „Dane wejściowe do modelu”) uwzględniono koszty: leków (NIR, OLP), podania leków, monitorowania terapii i diagnostyki w ramach programu lekowego, leczenia zdarzeń niepożądanych, monitorowania pacjentek pozostających bez leczenia podtrzymującego, chemioterapii po progresji choroby, podania chemioterapii, monitorowania chemioterapii oraz koszty opieki paliatywnej. [redacted]

Tabela 39. Parametry wejściowe do modelu Wnioskodawcy

Parametr	Wartość		Źródło
Liczebność populacji			
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie [gBRCAmut / non-gBRCAmut]	I rok	[redacted]	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie opinii ekspertów klinicznych
	II rok	[redacted]	
	III rok	[redacted]	
Rozpowszechnienie			
Udział NIR i OLP scenariusz istniejący populacja gBRCAmut	NIR	0,0%	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie opinii ekspertów klinicznych oraz założeń własnych
	OLP	100,0%	
Udział NIR i RS scenariusz istniejący populacja non-gBRCAmut	NIR	0,0%	
	RS	100,0%	
Udział NIR i OLP scenariusz nowy populacja gBRCAmut [I, II, III rok]	NIR	[redacted]	
	OLP	[redacted]	
Udział NIR i RS scenariusz nowy populacja non-gBRCAmut [I, II, III rok]	NIR	[redacted]	
	RS	[redacted]	
Dane kliniczne			
Średni czas, w którym pacjentka otrzymuje leczenie podtrzymujące, populacja gBRCAmut [I, II, III rok]	NIR	[redacted]	Krzywe TTD zaczerpnięto z modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej
	OLP	[redacted]	
Średni czas, w którym pacjentka otrzymuje leczenie podtrzymujące, populacja non-gBRCAmut [I, II, III rok]	NIR	[redacted]	

Koszty [tys. PLN]			
			Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie średniej dawki NIR na pacjenta zgodnie z wynikami badania ENGOT-OV16/NOVA
			Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie danych DGL NFZ, obwieszczenia MZ oraz opinii ekspertów klinicznych
Średni koszt / pacjenta OLP populacja gBRCAmut [z RSS / bez RSS]	w I, II i III roku		

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – wyniki łącznie

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej rozpoczynającej leczenie w ramach programu lekowego – zestawienie szczegółowe

Scenariusz	Interwencja	I rok	II rok	III rok
Populacja gBRCAmut				
Istniejący	NIR			
	OLP			
	Łącznie			
Nowy	NIR			
	OLP			
	Łącznie			
Populacja non-gBRCAmut				
Istniejący	NIR			
	RS			
	Łącznie			
Nowy	NIR			
	RS			
	Łącznie			

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy – wyniki łącznie

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
NIR			
OLP + RS*			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz nowy			
NIR			
OLP + RS*			
Koszty sumaryczne			
Koszty inkrementalne			
NIR			
OLP + RS*			
Koszty sumaryczne			

*Koszt OLP w grupie pacjentek gBRCAmut oraz koszt braku leczenia podtrzymującego (obserwacji) w populacji pacjentek non-gBRCAmut

Tabela 43. Wyniki szczegółowe analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy – populacja gBRCAmut

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
NIR			
OLP			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty leczenia AE			
Koszt chemioterapii po progresji choroby			
Koszty podania chemioterapii			
Koszt opieki paliatywnej			
<u>Koszty sumaryczne</u>			
Scenariusz nowy			
NIR			
OLP			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty leczenia AE			
Koszt chemioterapii po progresji choroby			
Koszty podania chemioterapii			
Koszt opieki paliatywnej			
<u>Koszty sumaryczne</u>			
Koszty inkrementalne			
NIR			
OLP			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty leczenia AE			
Koszt chemioterapii po progresji choroby			
Koszty podania chemioterapii			
Koszt opieki paliatywnej			
<u>Koszty sumaryczne</u>			

Tabela 44. Wyniki szczegółowe analizy wpływu na budżet: oszacowania Wnioskodawcy – populacja non-gBRCAmut

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
NIR			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty leczenia AE			
Koszt chemioterapii po progresji choroby			
Koszty podania chemioterapii			
Koszt opieki paliatywnej			
<u>Koszty sumaryczne</u>			
Scenariusz nowy			
NIR			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty leczenia AE			
Koszt chemioterapii po progresji choroby			
Koszty podania chemioterapii			
Koszt opieki paliatywnej			
<u>Koszty sumaryczne</u>			
Koszty inkrementalne			
NIR			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty leczenia AE			
Koszt chemioterapii po progresji choroby			
Koszty podania chemioterapii			
Koszt opieki paliatywnej			
<u>Koszty sumaryczne</u>			

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność populacji określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych. W analizie wrażliwości przedstawiono oszacowania na podstawie danych KRN, opinii ekspertów oraz publikacji z obszaru onkologii ginekologicznej.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym obejmującym okres od 1 stycznia 2021 r. do 31 grudnia 2023 r. Długość horyzontu czasowego obejmuje okres trzech lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W populacji gBRCAmut rozpowszechnienie NIR i OLP w scenariuszu nowym przyjęto na podstawie opinii ekspertów. W populacji non-gBRCAmut przyjęto [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w analizie klinicznej jak i ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy za technologie alternatywną przyjęto OLP w populacji gBRCAmut oraz brak leczenia podtrzymującego w populacji non-gBRCAmut.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane pochodzące z bazy NFZ udostępnionej Agencji nt. liczby pacjentów i kosztów świadczeń zrealizowanych w ramach programu lekowego B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” wskazują, iż olaparybem w 2019 r. leczonych było 423 pacjentek. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Z obliczeń Agencji, na podstawie danych dot. całkowitych kosztów ponoszonych na NIR w modelu oraz kosztu 1 mg NIR, wynika, iż po objęciu refundacją zostanie zużytych [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założono refundację preparatu Zejula (niraparyb) w leczeniu surowiczego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, w ramach nowej grupy limitowej, ze względu na niespełnienie kryteriów kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej oraz wykazanie istnienia dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem niraparybu (w populacji non-gBRCAmut).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy wpływu na budżet wg Wnioskodawcy:

- „W populacji pacjentek z obecnością mutacji BRCA dostępne jest leczenie olaparybem w ramach istniejącego programu lekowego B.80: „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej

(ICD-10 C56, C57, C48)”[20]. W pierwszych latach funkcjonowania programu dużą grupę pacjentek rozpoczynających leczenie stanowiły chore po trzeciej i kolejnych liniach terapii. Wraz z upływem czasu wielkość tej grupy ulega stopniowemu zmniejszeniu, a kandydatkami do otrzymania terapii pozostają (w znaczącym odsetku lub wyłącznie) chore po drugiej linii leczenia.

Oparcie oszacowań na wskaźnikach epidemiologicznych (liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek w kolejnych latach na podstawie danych KRN) nie pozwoliłoby na uwzględnienie opisanej sytuacji”;

- „W populacji pacjentek bez obecności mutacji BRCA w związku z aktualną sytuacją, tj. brakiem możliwości otrzymania leczenia podtrzymującego należy się spodziewać znacznej liczby pacjentek kwalifikujących się do objęcia terapią w pierwszych latach funkcjonowania programu lekowego, a następnie liczba ta będzie spadać. Związane jest to z analogiczną sytuacją jaka miała miejsce w populacji z obecnością mutacji BRCA (z funkcjonującym programem lekowym): w ciągu pierwszych lat od dostępności do leczenia terapią zostaną objęte nie tylko chore po dwóch liniach leczenia, lecz także grupa pacjentek po trzeciej i kolejnych liniach.”
- „Obliczenia wykonano w modelu globalnym wykorzystanym również w analizie ekonomicznej. Wszystkie parametry wejściowe modelu nieodnoszące się do oszacowań populacji oraz udziałów w rynku poszczególnych interwencji zostały przedstawione w dokumencie opisującym założenia analizy ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej odnoszą się również do analizy wpływu na budżet.”

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

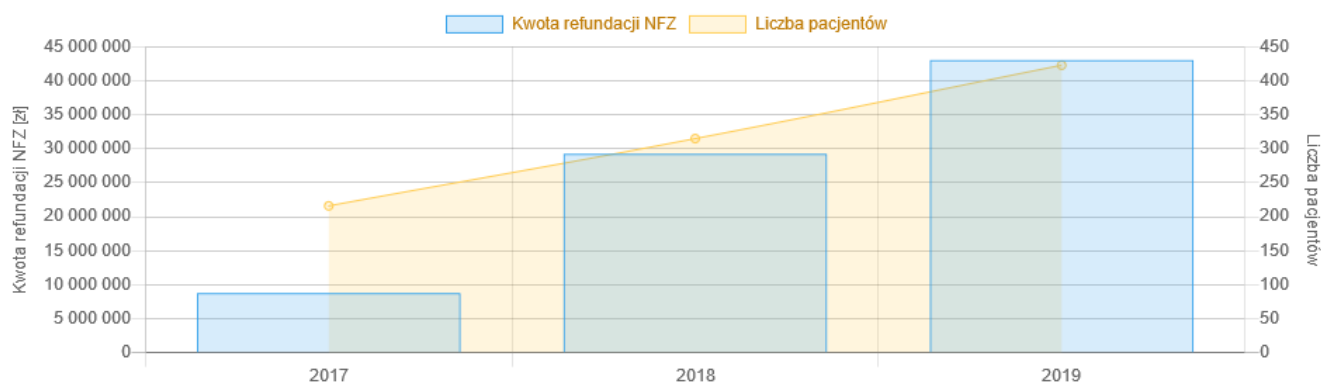
Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny, które spełniają kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Liczebność populacji

Wnioskodawca określił liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia w programie lekowym na poziomie [redacted] w kolejnych trzech latach horyzontu analizy, z czego odpowiednio [redacted] posiada mutację w genie BRCA (populacja gBRCAmut) oraz odpowiednio [redacted] nie posiada mutacji w genie BRCA (populacja non-gBRCAmut). Wymienione powyżej wartości zostały określone na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród sześciu polskich ekspertów klinicznych.

Liczebność populacji docelowej uwzględniona w analizie podstawowej jest przybliżona do liczebności populacji przyjętej w testowanych w analizie wrażliwości scenariuszach alternatywnych, gdzie do oszacowania liczebności populacji korzystano z danych KRN, opinii ekspertów oraz publikacji z obszaru onkologii ginekologicznej.

Na podstawie danych NFZ udostępnionych Agencji oraz statystyk JGP¹ można wskazać, iż w programie lekowym B.80 w 2019 r. leczonych było 423 pacjentek (populacja gBRCAmut), zaś roczny przyrost liczby pacjentek leczonych w programie kształtował się na poziomie 99 pacjentek w 2018 r. i 108 pacjentek w 2019 r. (patrz rysunek poniżej).



Rysunek 13. Liczba pacjentek oraz kwota refundacji w poszczególnych latach funkcjonowania programu lekowego B.80 [NFZ – Statystyki JGP]

Biorąc pod uwagę, iż obecnie populacja non-gBRCAmut nie jest objęta leczeniem, brak jest precyzyjnych danych NFZ na temat liczebności tej populacji. Na podstawie opinii eksperta klinicznego, do którego Agencja wystąpiła o opinię (dr n. med. Wiesław Bał), można szacować, iż liczba pacjentek bez mutacji BRCA, u których NIR byłyby stosowane po objęciu go refundacją wynosi ok. 1900-2000 chorych rocznie.

Oszacowania liczebności populacji non-gBRCAmut charakteryzują się większą niepewnością w stosunku do oszacowań liczebności populacji gBRCAmut ze względu na brak danych refundacyjnych dla tej populacji pacjentek.

Rozpowszechnienie terapii

W analizie przyjęto, że w scenariuszu nowym NIR przejmie [redacted] udziałów OLP w kolejnych latach analizy wśród pacjentów rozpoczynających leczenie (populacja gBRCAmut), natomiast w populacji pacjentek bez obecności mutacji BRCA przyjęto, [redacted]

¹ <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> [dostęp: 08.01.2021 r.]

Eksperti kliniczni, do których Agencja wystąpiła o opinie wskazują, iż odsetek pacjentów stosujących OLP, w przypadku objęcia finansowaniem NIR, może ulec zmniejszeniu o połowę (prof. dr hab. Zbigniew Kojs z aktualnie: 15%-20% do 10%; dr n. med. Wiesław Bal: z aktualnie 20% do 10%). W stosunku do rozpowszechnienia terapii wśród pacjentek z populacji non-gBRCAmut dr n. med. Wiesław Bal wskazuje, iż zmniejszony zostanie odsetek pacjentek objętych obserwacją o 70 p.p. (z aktualnie 80% do 10%).

Koszty AFL i RAN

Uwzględnione koszty OLP określono poprawnie. Odnalezione przez analityków Agencji wyniki przetargów z 2020 r. na dostawę produktów leczniczych do szpitali w Poznaniu² i Toruniu³ potwierdzają przyjętą w modelu cenę jednostkową OLP.

Na podstawie danych NFZ udostępnionych Agencji można wskazać, że całkowite koszty ponoszone na realizację programu lekowego B.80 (populacja gBRCAmut) w latach 2017-2019, wynosiły kolejno 11,38 mln PLN; 30,55 mln PLN; 44,72 mln PLN. Oszacowane przez Wnioskodawcę całkowite koszty związane z realizacją programu B.80 w scenariuszu istniejącym dla roku 2021 to

Inne

W AWB analogicznie jak w analizie ekonomicznej uwzględniono odmienne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych dla OLP i NIR stosowanych w programie lekowym. Dla populacji gBRCAmut analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów, która zakłada równorzędność kliniczną porównywanych technologii medycznych lub brak istotnych klinicznie różnic między porównywanymi technologiami. Należy zaznaczyć, iż oszacowane koszty leczenia zdarzeń niepożądanych mają niewielki wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet.

Kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty porównywanych interwencji oraz liczebność populacji docelowej.

odzwierciedla objęcie leczeniem podtrzymującym populację, w której obecnie stosowana jest obserwacja. Wyniki analizy wpływu na budżet dla populacji non-gBRCAmut charakteryzują się większą niepewnością w stosunku do wyników dla populacji gBRCAmut. Biorąc pod uwagę ww. ograniczenia związane z oszacowaniem liczebności populacji non-gBRCAmut, rozpowszechnieniem terapii oraz fakt, iż po objęciu refundacją produktu leczniczego Zejula (niraparyb) będzie to jedyna opcja terapeutyczne refundowana w ramach programu w tej grupie pacjentek, obserwowane wydatki związane z refundacją niraparybu mogą ulec zwiększeniu w stosunku do oszacowań Wnioskodawcy.

² <https://platformazakupowa.pl/transakcja/312613> [dostęp: 08.01.2021 r.]

³ <https://platformazakupowa.pl/transakcja/331166> [dostęp: 08.01.2021 r.]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy analizy wpływu na budżet Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 46. Zestawienie założeń analizy wrażliwości AWB Wnioskodawcy

Zmienna modelu	Scenariusz	Wartość parametru	Źródło
Wielkość populacji docelowej	1	[REDACTED]	Liczbę pacjentek obliczono jako średnią z odpowiedzi dwóch ekspertów klinicznych, którzy wskazali najmniejszą liczebność populacji docelowej.
	2	[REDACTED]	Liczbę pacjentek obliczono jako średnią z odpowiedzi dwóch ekspertów klinicznych, którzy wskazali największą liczebność populacji docelowej.
Udziały w rynku niraparybu	3	[REDACTED]	W populacji gBRCAmut udziały w rynku obliczono jako średnią z odpowiedzi dwóch ekspertów klinicznych, którzy wskazali najniższy odsetek przejęcia rynku przez niraparyb W populacji non-gBRCAmut przyjęto niższy docelowy poziom udziałów w rynku w stosunku do analizy podstawowej, a także przejęcie rynku przez niraparyb w I i II roku refundacji
	4	[REDACTED]	W populacji gBRCAmut udziały w rynku obliczono jako średnią z odpowiedzi dwóch ekspertów klinicznych, którzy wskazali najwyższy odsetek przejęcia rynku przez niraparyb W populacji non-gBRCAmut przyjęto wyższy poziom udziałów w rynku w stosunku do analizy podstawowej w I i II roku refundacji
Koszty jednostkowe substancji czynnych	5	Koszty jednostkowe olaparybu i chemioterapii oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ	
Wielkość populacji docelowej	6	[REDACTED]	[REDACTED]
	7	gBRCAmut: 1 rok: 250; 2 rok: 252; 3 rok: 254 non-gBRCAmut: 1 rok: 998; 2 rok: 1 007; 3 rok: 1 016	Oszacowanie liczebności populacji rejestracyjnej produktu Zejula z uwzględnieniem kolejnych linii leczenia: wariant II (na podstawie publikacji z obszaru onkologii ginekologicznej)

Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości - koszty inkrementalne. Oszacowania Wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego [mIn PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa			
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
NIR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]		
	I rok	II rok	II rok
Scenariusz 1 (scenariusz minimalny)			
Koszty sumaryczne			
NIR			
Scenariusz 2 (scenariusz maksymalny)			
Koszty sumaryczne			
NIR			
Scenariusz 3			
Koszty sumaryczne			
NIR			
Scenariusz 4			
Koszty sumaryczne			
NIR			
Scenariusz 5			
Koszty sumaryczne			
NIR			
Scenariusz 6			
Koszty sumaryczne			
NIR			
Scenariusz 7			
Koszty sumaryczne			
NIR			

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości - koszty inkrementalne. Oszacowania Wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]		
	I rok	II rok	II rok
Analiza podstawowa			
Koszty sumaryczne			
NIR			
Scenariusz 1 (scenariusz minimalny)			
Koszty sumaryczne			
NIR			
Scenariusz 2 (scenariusz maksymalny)			
Koszty sumaryczne			
NIR			
Scenariusz 3			
Koszty sumaryczne			
NIR			

Kategoria kosztów	Perspektywa płatnika publicznego [mln PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz 4			
Koszty sumaryczne	■	■	■
NIR	■	■	■
Scenariusz 5			
Koszty sumaryczne	■	■	■
NIR	■	■	■
Scenariusz 6			
Koszty sumaryczne	■	■	■
NIR	■	■	■
Scenariusz 7			
Koszty sumaryczne	■	■	■
NIR	■	■	■

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny, które spełniają kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty porównywanych interwencji oraz liczebność populacji docelowej.

[redacted] odzwierciedla objęcie leczeniem podtrzymującym populację, w której obecnie stosowana jest obserwacja. Wyniki analizy wpływu na budżet dla populacji non-gBRCAmut charakteryzują się większą niepewnością w stosunku do wyników dla populacji gBRCAmut. Biorąc pod uwagę ww. ograniczenia związane z oszacowaniem liczebności populacji non-gBRCAmut, rozpowszechnieniem terapii oraz fakt, iż po objęciu refundacją produktu leczniczego Zejula (niraparyb) będzie to jedyna opcja terapeutyczne refundowana w ramach programu w tej grupie pacjentek, obserwowane wydatki związane z refundacją niraparybu mogą ulec zwiększeniu w stosunku do oszacowań Wnioskodawcy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W celu wygospodarowania środków na refundację produktu leczniczego Zejula Wnioskodawca przedstawił rozwiązania, których mechanizm polega na wygenerowaniu oszczędności poprzez wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego i/lub aktualną rejestracją odpowiedników w EMA.

Analizę wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem analizy wpływu na budżet (tj. 3 lata), biorąc pod uwagę wyniki BIA w wariantcie podstawowym [redacted]. W analizie przyjęto, że wysokość finansowania odpowiedników leków będzie niższa o 25% od ich obecnego finansowania.

Uwzględniając wydatki NFZ na refundację produktów leczniczych z grup limitowych: 1120.0, Lenalidomid; 1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab; 1105.0, Fingolimod; 1059.0, Dazatynib; 1079.0, Sunitynib; 1057.0, Cetuximab; 1085.0, Erlotinib; oszacowano, iż wprowadzenie do Wykazu leków refundowanych pierwszego odpowiednika w ww. grupach limitowych spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości ok. 137,0 mln PLN rocznie.

Tabela 49. Wielkość uwolnionych środków finansowych po wprowadzeniu proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego [mln PLN]

Grupa limitowa	Roczna kwota refundacji		Wielkość uwolnionych środków / rok
	Brak rozwiązania oszczędnościowego	Rozwiązanie oszczędnościowe	
1120.0, Lenalidomid	198,8	149,1	-49,7
1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	88,8	66,6	-22,2
1105.0, Fingolimod	54,7	41,0	-13,7
1059.0, Dazatynib	52,8	39,6	-13,2
1079.0, Sunitynib	70,3	52,7	-17,6
1057.0, Cetuximab	71,9	53,9	-18,0
1085.0, Erlotinib	10,8	8,1	-2,7
Łącznie	548,1	411,1	-137,0

Wygenerowane potencjalne oszczędności pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w [redacted] wydatki płatnika wynikające z refundacji preparatu Zejula (niraparyb) w ramach uzgodnionego programu lekowego.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych i jednego stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano 2 opinie od ekspertów prof. dr hab. Zbigniewa Kojasa - Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej oraz dr n. med. Wiesława Bala - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Eksperti nie zgłaszają uwag do zapisów programu lekowego.

Uzgodniony program lekowy zakłada możliwość leczenia niraparybem pacjentek w stanie sprawności ogólnej w stopniach 0-2 wg klasyfikacji ECOG. Należy zaznaczyć, że do badania NOVA kwalifikowane były pacjentki o stanie sprawności 0-1 wg ECOG. Dodatkowo, zgodnie z ChPL Zejula brak jest danych klinicznych dotyczących pacjentek z wynikiem 2-4 w skali ECOG.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Zejula (niraparyb) 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <https://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 25.11.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Zejula i niraparib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje sześciu agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację (HAS 2018), w której wskazuje się, iż rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Zejula jest wysoka, jednocześnie zaznaczając, iż produkt leczniczy Zejula zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w porównaniu z placebo we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym.

Odszukano trzy rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2020, NICE 2018, SMC 2018). CADTH rekomenduje stosowanie niraparybu pod warunkiem poprawy współczynnika efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. NICE jako warunek podaje finansowanie w ramach funduszu leków onkologicznych (nie można zalecać niraparybu do rutynowego stosowania w ramach NHS), ze względu na niepewność dowodów klinicznych i wynikające z tego bardzo niepewne szacunki opłacalności. SMC wskazuje, że niraparyb powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów, którzy nie posiadają germinalnych mutacji genu BRCA.

W odnalezionej rekomendacji negatywnej (NCPE 2019), zaleca się, aby nie rozważać objęcia refundacją niraparybu, dopóki efektywność kosztowa nie zostanie poprawiona w stosunku do istniejących terapii.

W rekomendacji IQWIG 2020 (styczeń) wskazano na brak udowodnienia dodatkowej korzyści ze stosowania niraparybu w porównaniu z olaparybem. Natomiast w wydanej rekomendacji IQWIG 2020a (marzec) wskazano, że istnieje przesłanka wskazująca na mniejszą korzyść (ang. hint of lesser benefit) w stosunku stosowania wybranych komparatorów.

Dodatkowo na stronie AWMSG⁴ odnaleziono informację, że produkt Kisqali spełnił kryteria wykluczenia ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla Zejula (niraparyb)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020	Komitet ekspertów pERC (Expert Review Committee) pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) rekomenduje warunkowo finansowanie niraparybu 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 pod warunkiem poprawy współczynnika efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. pERC przedstawił to zalecenie, ponieważ był przekonany, że istnieje kliniczna korzyść netto z leczenia podtrzymującego niraparybem w porównaniu z placebo (tj. najlepsza terapia wspomagająca z aktywnym nadzorem) w oparciu o statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę przeżycia bez progresji choroby (PFS), co obserwowano niezależnie od statusu mutacji genu podatności na raka piersi (BRCA) oraz możliwego

⁴ <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/niraparib-zejula/> [dostęp: 25.11.2020 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>do kontrolowania, ale nie nieistotnego profilu toksyczności, bez widocznego pogorszenia jakości życia (QoL). Zespół pERC przyznał, że niraparyb jest zgodny z wartościami pacjentów, ponieważ opóźnia nawrót choroby przy jednoczesnym utrzymaniu jakości życia i zaspokaja potrzebę nowych terapii, szczególnie u pacjentów z BRCA typu dz kiego, którzy mają ograniczone możliwości leczenia.</p> <p>pERC stwierdził, że na podstawie ceny przedstawionej przez Wnioskodawcę, stosowanie niraparybu nie można uznać za opłacalne w porównaniu z aktywnym nadzorem w populacji pacjentów, której dotyczy wniosek o refundację. pERC doszedł również do wniosku, że stosowanie niraparybu nie może zostać uznane za opłacalne w porównaniu z olaparybem u pacjentów z mutacjami germinalnymi BRCA. pERC zauważył, że wyn ki dotyczące opłacalności są wysoce niepewne, biorąc pod uwagę, że całkowity czas przeżycia (OS) związany z leczeniem niraparybem jest obecnie nieznany. Istnieje znaczna niepewność związana z założeniami i metodami stosowanymi w analizie ekonomicznej do oszacowania długoterminowego OS dla niraparybu. Ponadto brak jest bezpośrednich i wystarczająco rozbudowanych pośrednich dowodów pozwalających oszacować porównawczą efektywność kosztową niraparybu i olaparybu.</p>
<p>HAS 2018</p>	<p>Produkt leczniczy Zejula wskazany jest w leczeniu drugiej i późniejszej linii leczenia podtrzymującego, niezależnie od statusu mutacji BRCA. W przypadku mutacji genu BRCA jego rola względem olaparybu w leczeniu podtrzymującym jest nieznana ze względu na brak danych porównawczych.</p> <p>Specjalne wymagania dotyczące przepisywania leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produkt leczniczy wydawany na receptę szpitalną; • Przepisywanie leku zarezerwowane jest dla specjalistów onkologii lub lekarzy z doświadczeniem onkologicznym. <p>Korzyść wyn kająca z zastosowania produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Zejula jest wysoka; • Produkt leczniczy Zejula zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną (ang. minor clinical added value) w porównaniu z placebo we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym; <p>Lek został zatwierdzony do użytku szpitalnego i pozaszpitalnego.</p>
<p>IQWiG 2020 (styczeń)</p>	<p>Korzyść z terapii niraparybem w leczeniu dorosłych pacjentów 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 i wymagających terapii podtrzymującej, rozważano biorąc pod uwagę jako komparatory olaparyb* i uważną obserwację.</p> <p>Na podstawie skorygowanego porównania pośredniego z olaparybem (poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo), nie stwierdzono pozytywnych ani negatywnych skutków niraparybu w porównaniu z olaparybem.</p> <p>Brak jest przesłanek o dodatkowej korzyści wyn kających ze stosowania niraparybu dla wyniku „przeżycie całkowite”, ponieważ w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnej statystycznie różnicy.</p> <p>Nie były dostępne żadne przydatne dane do pośredniego porównania dla kategorii wyn ków chorobowości i skutków ubocznych. Jakość życia związana ze stanem zdrowia nie została odnotowana w badaniu po stronie niraparybu w porównaniu pośrednim.</p> <p>Nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania niraparybu w porównaniu z olaparybem.</p> <p>Ostatecznie to GBA (Gemeinsamer Bundesausschuss) decyduje o dodatkowej korzyści.</p>
	<p>*Dla olaparybu uwzględniono badania Study 19 (postać kaps.) and SOLO2 (postać tabl.).</p>
<p>IQWiG 2020a (marzec)</p>	<p>Korzyść z terapii niraparybem w leczeniu dorosłych pacjentów 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 i wymagających terapii podtrzymującej, rozważano biorąc pod uwagę jako komparatory olaparyb* i uważną obserwację.</p> <p>Ogólny wniosek dotyczący dodatkowych korzyści:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pozytywne efekty: „-” • Negatywne efekty: poważne skutki uboczne, całkowita częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (CTCAE grade \geq 3). Istnieje przesłanka (ang. hint) większej szkodliwości - w zakresie niekwantyfikowalnym (ang. non-quantifiable) <p>Nie ma użytecznych danych dotyczących wyników w zakresie chorobowości, jakości życia związanej ze stanem zdrowia i dalszych wyników w zakresie AE.</p> <p>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowych korzyści: istnieje przesłanka wskazująca na mniejszą korzyść (ang. hint of lesser benefit).</p> <p>Ostatecznie to GBA (Gemeinsamer Bundesausschuss) decyduje o dodatkowej korzyści.</p>
	<p>*Dla olaparybu uwzględniono badania Study 19 (postać kaps.) and SOLO2 (postać tabl.).</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NCPE 2019	Leczenie preparatem Zejula zdaje się skuteczniejsze u pacjentów z chorobą gBRCAmut w porównaniu z pacjentami z chorobą inną niż gBRCAmut, co znajduje odzwierciedlenie w szacunkach efektywności kosztów. NCPE zaleca, aby stosowanie niraparybu (Zejula) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika (ang. high grade), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, nie było rozważane do objęcia refundacją, dopóki efektywność kosztowa zostanie poprawiona w stosunku do istniejących terapii.
NICE 2018	Niraparyb jest zalecany do stosowania w ramach funduszu leków onkologicznych (ang. Cancer Drugs Fund) jako opcja w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego, niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na ostatnią chemioterapię pochodnymi platyny, tylko jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci mają mutację germinálną genu BRCA i przeszli dwa cykle chemioterapii opartej na platynie lub • nie mają mutacji germinálnej genu BRCA i przeszli 2 lub więcej cykli chemioterapii opartej na platynie i • spełniają warunki zawarte w umowie o zarządzanym dostępie dla niraparybu (ang. managed access agreement). Badanie kliniczne wykazało, że niraparyb wydłużył czas przeżycia bez progresji choroby w porównaniu z rutynowym nadzorem, ale ostateczne wyniki dotyczące całkowitego przeżycia nie są jeszcze dostępne. Dlatego nie jest jasne, czy niraparyb wydłużył czas życia ludzi. Ze względu na niepewność dowodów klinicznych szacunki opłacalności są bardzo niepewne. Dlatego nie można zalecać niraparybu do rutynowego stosowania w ramach NHS.
SMC 2018	Zejula (niraparyb) został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland. Wskazanie będące przedmiotem oceny: 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 Ograniczenie SMC: do zastosowaniu u pacjentów, którzy nie posiadają germinálnych* mutacji genu BRCA. Niraparyb oceniano w podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy. Leczenie podtrzymujące niraparybem wiązało się ze znaczną poprawą czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z placebo. Rekomendacja SMC ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonej umowy ramach PAS (ang. patient access scheme), która poprawia efektywność kosztową niraparybu. *Germinálne (dziedziczne) – obecne we wszystkich komórkach ciała, w tym w komórkach rozrodczych, są przekazywane z pokolenia na pokolenie. Populacje porównane w badaniach były niejednorodne; populacja z badania NOVA (dot. niraparybu) obejmowała tylko pacjentów z mutacjami germinálnymi genu BRCA, podczas gdy populacja z badania STUDY 19 (dot. olaparybu) obejmowała pacjentów z mutacjami germinálnymi lub somatycznymi genu BRCA.

CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **HAS** – Haute Autorité de santé; **IQWiG** – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (ang. Institute for Quality and Efficiency in Health Care); **NCPE** – National Centre for Pharmacoeconomics; **NICE** – The National Institute for Health and Care Excellence; **SMC** – Scottish Medicines Consortium.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo			
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 06.11.2020 r.].

Źródło: Wnioski refundacyjne dla Zejula (niraparyb) opak. á 56 kaps. i opak. á 84 kaps.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.11.2020 r., znak PLR.4500.293.2020.16.MO, PLR.4500.292.2020.14.MO Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100 mg, 56, kaps., kod EAN: 05909991425487,
- Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100 mg, 84, kaps., kod EAN: 05909991425494

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.

Problem zdrowotny

Rak jajnika

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.

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce w 2017 r. znajdowały się na 6. miejscu (ok. 3 700 zachorowań rocznie) oraz stanowią 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (ok. 2 700 zgonów rocznie) kobiet. Zachorowalność na nowotwory złośliwe jajnika w 2015 roku wynosiła 11,2/ 1 mln mieszkańców. Niskozróżnicowane raki surowicze i endometrialne są najczęstsze w tej grupie.

Rak jajowodu

Pierwotny rak jajowodu stanowi rzadki nowotwór, o nie do końca znanej etiologii, histologicznie i klinicznie przypominający raka jajnika. Rozpoznawany jest najczęściej w 4.–6. dekadzie życia.

Częstość występowania pierwotnego raka jajowodu to 0,14–1,8% wszystkich złośliwych nowotworów żeńskiego narządu rodowego, a zachorowalność wynosi ok. 3,6/mln kobiet. Rozpoznaje się go najczęściej w 4.–6. dekadzie życia – średni wiek zachorowania to 55. rok życia (17–88 lat).

Ze względu na fakt, iż rak jajowodu klasyfikowany jest do kodu rozpoznania ICD-10 C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych nie ma możliwości przedstawienia wiarygodnych danych dotyczących jego epidemiologii na podstawie danych KRN.

Pierwotny rak otrzewnej

Pierwotny surowiczy rak otrzewnej (synonimy: powierzchniowy surowiczy rak brodawkowy, pozajajnikowy pierwotny rak otrzewnej) jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika.

Zazwyczaj pierwotny rak otrzewnej jest klasyfikowany do grupy nowotworów złośliwych przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48 według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10). W roku 2017 w Polsce postawiono takie rozpoznanie zaledwie u 101 kobiet, odnotowano 114 zgonów. Utrudnieniem w określeniu zachorowalności na pierwotnego raka otrzewnej jest przynależność do grupy C48 również innych nowotworów oraz fakt, że pierwotny rak otrzewnej bywa włączany także do innych grup rozpoznań. Dodatkowo polskie dane odbiegają od doniesień światowych, w których ocenia się, że rak otrzewnej występuje z częstością odpowiadającą co najmniej jednej dziesiątej częstości występowania raka jajnika. W Polsce w 2017 r. odnotowano 3 775 przypadków zachorowań na raka jajnika, więc przez analogię do danych światowych w tym samym czasie rak otrzewnej powinien być rozpoznany u przynajmniej 378 kobiet.

Rekomendacje kliniczne

Najbardziej aktualne europejskie wytyczne ESMO 2020 rekomendują stosowanie olaparybu, niraparybu lub rukaparybu, niezależnie od statusu BRCA.

Wytyczne amerykańskie NCCN 2020 w sytuacji, gdy bewacyzumab nie był wcześniej stosowany, zalecają niraparyb lub obserwację przy braku mutacji BRCA, a w przypadku germinalnej lub somatycznej mutacji BRCA1/2 dodatkowo olaparyb. Natomiast jeśli bewacyzumab był stosowany w ramach terapii podstawowej w przypadku braku mutacji BRCA rekomendowany jest bewacyzumab z olaparybem lub bewacyzumab w monoterapii, zaś dla pacjentów z mutacją BRCA1/2 - bewacyzumab z olaparybem lub olaparyb lub niraparyb.

W wytycznych PTGO z 2017 inhibitory PARP są zalecane w leczeniu pacjentek z podtypem nisko dojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi. Agencja zwraca uwagę, że najbardziej aktualne Polskie rekomendacje opublikowano przed datą pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Zejula (niraparyb) przez EMA, tj. przed 16.11.2017 r.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, opinii ekspertów klinicznych i statusu refundacyjnego w Polsce przyjęto, że aktualną praktyką kliniczną w leczeniu podtrzymującym analizowanej populacji chorych jest:

- Dla populacji bez stwierdzonej mutacji w genie BRCA1/2 – obserwacja (brak aktywnego leczenia podtrzymującego; w badaniach klinicznych, poza obserwacją, pacjentki mogą dodatkowo przyjmować placebo).
- Dla populacji z mutacją w genie BRCA1/2 – olaparyb (kapsułki).

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Populacja wnioskowana to dorosłe pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie chemioterapii.

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie porównujące efekty leczenia niraparybem z placebo – badanie NOVA - wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepią próba kliniczna III fazy, bezpośrednio porównujące leczenie niraparybem z postępowaniem polegającym na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i podawaniu placebo.

Dla porównania pośredniego (niraparyb vs olaparyb w przypadku podgrupy chorych z mutacją genów BRCA1/2) uwzględniono badanie NOVA (niraparyb) oraz STUDY 19 (olaparyb).

Porównanie bezpośrednie

Skuteczność

PFS

W populacji non-gBRCAmut mediana okresu obserwacji wyniosła 17,5 miesiąca (punkt odcięcia 30.05.2016 r.), brak danych dla populacji BRCAt. Mediana PFS (ocena IRC) wyniosła w ramieniu NIR 9,3 miesiąca natomiast w ramieniu PLC 3,9 miesiąca (HR = 0,45 (95% CI: 0,34; 0,61)). W przypadku populacji z BRCAt mediana PFS w ramieniu NIR wyniosła 9,3 miesiąca, a w ramieniu PLC 3,7 miesiąca (HR = 0,38 (95% CI: 0,23; 0,63)).

W populacji gBRCAmut mediana okresu obserwacji wyniosła 16,4 miesiąca (punkt odcięcia 30.05.2016 r.), brak danych dla łącznej grupy gBRCAmut+sBRCAmut. W populacji gBRCAmut+sBRCAmut mediana PFS (ocena IRC) wyniosła 20,9 miesięcy, natomiast w grupie PLC 5,7 miesiąca (HR = 0,26 (95% CI: 0,18; 0,39)). W populacji gBRCAmut mediana PFS wyniosła 21,0 miesięcy, natomiast w grupie PLC 5,5 miesiąca (HR = 0,27 (95% CI: 0,17; 0,41)).

OS

Dane dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu NOVA są niedojrzałe (w przypadku żadnego z ramion badania nie osiągnięto mediany OS) dla daty odcięcia 30.05.2016 r. Brak jest danych z dłuższego okresu obserwacji.

W populacji non-gBRCAmut w grupie chorych leczonych NIR zmarło 44 chorych (19%), natomiast w grupie PLC odnotowano 27 zgonów (23%). Natomiast w populacji gBRCAmut w grupie NIR zmarło 16 (12%), natomiast

w grupie PLC odnotowano 8 zgonów (12%). Brak danych dla populacji BRCAwt oraz łącznej grupy gBRCAmut+sBRCAmut.

Jakość życia

W populacji non-gBRCAmut oraz gBRCAmut nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem oceny jakości życia (EQ-5D-5L) oraz w zakresie oceny objawów choroby wg FOSI. Brak danych dla populacji BRCAwt oraz łącznej grupy gBRCAmut+sBRCAmut.

Okres bez chemioterapii (CFI), czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST)

W populacji non-gBRCAmut mediana CFI w ramieniu NIR wynosiła 12,7 miesięcy, natomiast w grupie PLC 8,6 miesięcy (HR = 0,50 (95% CI: 0,37; 0,67), $p < 0,001$). Mediana TFST w ramieniu NIR wyniosła 11,8 miesiąca, natomiast w ramieniu PLC 7,2 miesiąca (HR = 0,55 (95% CI: 0,41; 0,72), $p < 0,001$). Brak jest danych dla podgrupy z BRCAwt.

W populacji gBRCAmut mediana CFI wyniosła 22,8 miesięcy w grupie NIR, natomiast 9,4 miesiąca w grupie PLC (HR = 0,26 (95% CI: 0,17; 0,41)). Mediana TFST w grupie NIR wyniosła 21,0 miesięcy, natomiast 8,4 miesiąca w grupie PLC (HR = 0,31 (95% CI: 0,21; 0,48)).

Bezpieczeństwo

W badaniu NOVA ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji ogółem, wyjątek stanowi przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby), dla którego zidentyfikowano dane dotyczące populacji non-gBRCAmut.

W populacji ogółem wykazano, że pacjentki stosujące NIR istotnie statystycznie rzadziej przerywały leczenie w porównaniu z chorymi przyjmującymi PLC (OR=0,29 (95%CI: 0,16; 0,51)). W przypadku populacji non-gBRCAmut OR wyniósł 0,47 (95% CI: 0,24; 0,93), natomiast w populacji gBRCAmut OR=0,12 (95% CI: 0,04; 0,36).

Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby występowało istotnie rzadziej u pacjentek otrzymujących NIR w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi PLC (populacja ogólna: OR=0,24 (95% CI: 0,15; 0,37); populacja non-gBRCAmut: OR=0,21 (95% CI: 0,11; 0,37); populacja gBRCAmut: OR=0,28 (95% CI: 0,15; 0,54)). Natomiast przerwanie leczenia z powodu AEs występowało istotnie częściej w grupie chorych otrzymujących NIR populacja ogólna: OR=9,25 (95% CI: 2,84; 30,10); populacja non-gBRCAmut: OR=9,33 (95% CI: 2,20; 39,63); populacja gBRCAmut: OR=9,14 (95% CI: 1,19; 70,28)).

W ogólnej populacji pacjentek istotnie częściej w grupie chorych leczonych NIR rejestrowano TEAEs (ang. treatment-emergent adverse event) ogółem, TEAEs związane z leczeniem, TEAEs ≥ 3 stopnia, TEAEs ≥ 3 stopnia związane z leczeniem, ciężkie TEAEs ogółem, ciężkie TEAEs związane z leczeniem, TEAE prowadzące do czasowego zaprzestania leczenia, TEAE prowadzące do redukcji dawki oraz TEAE prowadzące do przerwania leczenia.

Podczas trwania leczenia nie odnotowano wystąpienia żadnego przypadku zgonu. Podczas okresu follow-up 3 pacjentów zmarło (1 pacjentka w grupie NIR, 2 pacjentki w grupie PLC) z powodu zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej. 2 zgony (1 w grupie NIR, 1 w grupie PLC) zostały ocenione przez badacza na mające związek z zastosowanym leczeniem.

Długoterminowa analiza bezpieczeństwa

Wyniki z publikacji Mirza 2020 potwierdzają, że długotrwałe zastosowanie niraparybu jest terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną. Częstość występowania anemii, neutropenii, trombocytopenii, nudności oraz wymiotów była najwyższa w pierwszym miesiącu trwania badania NOVA. Przerwa w terapii lub zmniejszenie dawki są skuteczne w zmniejszeniu częstości występowania tych zdarzeń.

Porównanie pośrednie

Przeprowadzona analiza pośrednia dla porównania NIR vs OLP stosowanych w monoterapii podtrzymującej u pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym niskoróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie: przeżycia bez progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu do pierwszej kolejnej terapii (TFST).

W ramach porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, z wyjątkiem jednego punktu końcowego – zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (NIR vs OLP: OR = 5,37 (95% CI: 1,99; 14,44), $p < 0,001$).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz wyniki analizy progowej

Niraparyb vs olaparyb (CMA) – populacja z mutacją BRCA1 i/lub BRCA2

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy średni koszt leczenia jednego pacjenta niraparybem [REDACTED]

Oszacowana przez Wnioskodawcę wartość ceny zbytu netto preparatu Zejula, przy której koszt jego stosowania jest taki sam jak koszt terapii olaparybem w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED] (dla opakowania 56 kaps. a 100 mg) oraz [REDACTED] (dla opakowania 84 kaps. a 100 mg).

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości niraparybu nad olaparybem w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego – populacja bez mutacji BRCA1 i/lub BRCA2

Stosowanie niraparybu w miejsce braku leczenia podtrzymującego wiąże się z uzyskaniem [REDACTED]

Przy aktualnym progu opłacalności (155 514 PLN) cena progowa oszacowana na podstawie modelu farmakoekonomicznego dostarczonego przez Wnioskodawcę wynosi [REDACTED] (dla opakowania 56 kaps. a 100 mg) oraz [REDACTED] (dla opakowania 84 kaps. a 100 mg).

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości niraparybu nad brakiem leczenia podtrzymującego w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjentki z plynnowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny, które spełniają kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty porównywanych interwencji oraz liczebność populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED] odzwierciedla objęcie leczeniem podtrzymującym populację, w której obecnie stosowana jest obserwacja. Wyniki analizy wpływu na budżet dla populacji non-gBRCAmut charakteryzują się większą niepewnością w stosunku do wyników dla populacji gBRCAmut. Biorąc pod uwagę ww. ograniczenia związane z oszacowaniem liczebności populacji non-gBRCAmut, rozpowszechnieniem terapii oraz fakt, iż po objęciu refundacją produktu leczniczego Zejula (niraparyb) będzie to jedyna opcja terapeutyczne refundowana w ramach programu w tej grupie pacjentek, obserwowane wydatki związane z refundacją niraparybu mogą ulec zwiększeniu w stosunku do oszacowań Wnioskodawcy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono 25.11.2020 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Zejula i niraparib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje sześciu agencji HTA i/lub instytucji działających w ochronie zdrowia.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację (HAS 2018), w której wskazuje się, iż rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Zejula jest wysoka, jednocześnie zaznaczając, iż produkt leczniczy Zejula zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w porównaniu z placebo we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym.

Odszukano trzy rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2020, NICE 2018, SMC 2018). CADTH rekomenduje stosowanie niraparybu pod warunkiem poprawy współczynnika efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. NICE jako warunek podaje finansowanie w ramach funduszu leków onkologicznych (nie można zalecać niraparybu do rutynowego stosowania w ramach NHS), ze względu na niepewność dowodów klinicznych i wynikające z tego bardzo niepewne szacunki opłacalności. SMC wskazuje, że niraparyb powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów, którzy nie posiadają germinalnych mutacji genu BRCA.

W odnalezionej rekomendacji negatywnej (NCPE 2019), zaleca się, aby nie rozważać objęcia refundacją niraparybu, dopóki efektywność kosztowa nie zostanie poprawiona w stosunku do istniejących terapii.

W rekomendacji IQWiG 2020 (styczeń) wskazano na brak udowodnienia dodatkowej korzyści ze stosowania niraparybu w porównaniu z olaparybem. Natomiast w wydanej rekomendacji IQWiG 2020a (marzec) wskazano, że istnieje przesłanka wskazująca na mniejszą korzyść (ang. hint of lesser benefit) w stosunku stosowania wybranych komparatorów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych i jednego stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano 2 opinie od ekspertów prof. dr hab. Zbigniewa Kojasa - Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej oraz dr n. med. Wiesława Bala - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Eksperti nie zgłaszają uwag do zapisów programu lekowego.

Uzgodniony program lekowy zakłada możliwość leczenia niraparybem pacjentek w stanie sprawności ogólnej w stopniach 0-2 wg klasyfikacji ECOG. Należy zaznaczyć, że do badania NOVA kwalifikowane były pacjentki o stanie sprawności 0-1 wg ECOG. Dodatkowo, zgodnie z ChPL Zejula brak jest danych klinicznych dotyczących pacjentek z wynikiem 2-4 w skali ECOG.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej i wpływu na budżet posiłkowano się obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku refundacyjny aktualne było 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.</p>	TAK	-
<p>AKL nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4. ust.1 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Do przeglądu systematycznego nie włączono metaanalizy spełniającej kryteria włączenia, Shao F, Liu J, Duan Y, Li L, Liu L, Zhang C, He S. Efficacy and safety of PARP inhibitors as the maintenance therapy in ovarian cancer: a meta-analysis of nine randomized controlled trials. <i>Biosci Rep.</i> 2020 Mar 27;40(3):BSR20192226. doi: 10.1042/BSR20192226. PMID: 32096544; PMCID: PMC7080644.</p>	TAK	-
<p>AE nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (§ 5. ust.1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Do przeglądu systematycznego nie włączono analizy ekonomicznej spełniającej kryteria włączenia, Wolford JE, Bai J, Moore KN, Kristeleit R, Monk BJ, Tewari KS. Cost-effectiveness of niraparib, rucaparib, and olaparib for treatment of platinum-resistant, recurrent ovarian carcinoma. <i>Gynecol Oncol.</i> 2020 May;157(2):500-507. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.02.030. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32173049; PMCID: PMC7410501.</p>	TAK	-
<p>Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust.2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej nie przedstawiono wyjściowego wieku pacjentek rozpoczynających leczenie w modelu.</p>	TAK	-
<p>Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia).</p>	TAK	-
<p>BIA nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</p>	TAK	-
<p>AR nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji wspomnianych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§ 7. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).</p>	TAK	-
<p>Nie wszystkie przedłożone analizy zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. Pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono danych osobowych eksperta klinicznego „zaangażowanego w prace nad modelem globalnym”.</p> <p>Ponadto w poz. 15 piśmiennictwa analizy wpływu na budżet wskazano, iż „wyniki badania ankietowego zostały zaprezentowane w oddzielnym pliku”. Wnioskodawca nie dostarczył Agencji ww. pliku.</p>	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wszelkie ograniczenia i niezgodności analiz względem wytycznych HTA zawarto w poszczególnych rozdziałach niniejszej AWA.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Badanie NOVA** Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, Provencher D, Mahner S, Follana P, Waters J, Berek JS, Woie K, Oza AM, Canzler U, Gil-Martin M, Lesoin A, Monk BJ, Lund B, Gilbert L, Wenham RM, Benigno B, Arora S, Hazard SJ, Mirza MR. 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. *Clin Oncol*. 2019 Jun 7: JCO1802238. doi: 10.1200/JCO.18.02238.
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64; korekta *N Engl J Med*. 2017. 376(8):801-2.
- Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, Del Campo JM, Berton-Rigaud D, Banerjee S, Scambia G, Berek JS, Lund B, Tinker AV, Hilpert F, Vázquez IP, D'Hondt V, Benigno B, Provencher D, Buscema J, Agarwal S, Mirza MR. 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. *Lancet Oncol*. 2018 Aug;19(8): 1117-1125.
- Protocol for: Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. Protocol for: Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64. https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1611310/suppl_file/nejmoa1611310_protocol.pdf [dostęp 14.01.2021 r.]
- Fabbro M, Moore KN, Dørum A, Tinker AV, Mahner S, Bover I, Banerjee S, Tognon G, Goffin F, Shapira-Frommer R, Wenham RM, Hellman K, Provencher D, Harter P, Vázquez IP, Follana P, Pineda MJ, Mirza MR, Hazard SJ, Matulonis UA. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients (≥ 70 years) with recurrent ovarian cancer: Results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecol Oncol*. 2019 Mar;152(3):560-567.
- Matulonis, U. A., Herrstedt, J., Tinker, A., Marme, F., Redondo, A., Kabaner, E., Ledermann, J. A., Pikiel, J., DePont Christensen, R., Berek, J. S. and et al. Long-term benefit of niraparib treatment of recurrent ovarian cancer (OC). *Journal of Clinical Oncology*. 2017. 35(15): 5534. ; https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5534 [dostęp 14.01.2021 r.]
- Juden L.M., Freese Esthe, Bessette Paul, Bover Barceló Isabel M, Matulonis Ursula A, Mirza Mansoor R. Long-term safety of niraparib in patients with recurrent ovarian cancer: results from the ENGOT-OV16/NOVA TRIAL. 44th Annual Oncology Nursing Society Congress; April 11-14, 2019; Anaheim (poster 336): <https://ons.confex.com/ons/2019/industry/eposter.cgi?eposterid=336>
- Juden L.M., Long-term safety of niraparib in patients with recurrent ovarian cancer: results from the ENGOT-OV16/NOVA trial (abstract 4885): <https://ons.confex.com/ons/2019/meetingapp.cgi/Paper/4885> [dostęp 14.01.2021 r.];
- Matulonis U.A., Walder L., Nøttrup T.J., Bessette P., Mahner S., Gil-Martin M., Kalbacher E., Ledermann J.A., Wenham R.M., Woie K., Lau S., Marmé F., Herraéz A.C., Hardy-Bessard A.-C., Banerjee S., Lindahl G., Benigno B., Buscema J., Travers K., Guy H., Mirza M.R. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:34, 3183-3191.
- Mirza MR, Dørum A, Benigno B, Mahner S, Bessette P, Bover Barcelo IM, Berton D, Ledermann J, Rimel BJ, Herrstedt J, Lau S, Canzler U, Palacio Vázquez I, Kalbacher E, Buscema J, Lorusso D, Debruyne P, Bruchim I, W Guo W, Gupta D, de Jong FA, Matulonis UA. Long-term safety assessment of niraparib in patients with recurrent ovarian cancer: results from the ENGOT-OV16/NOVA trial; International Journal of Gynecological Cancer. Conference: 21st European Congress on Gynaecological Oncology, ESGO 2019. Greece. 29 (Supplement 4) (pp A15-A16), 2019 (poster, abstrakt) https://d201nm4szfwn7c.cloudfront.net/5f955bd7-245e-4e65-9f36-1a99e28e5bba/a05fd8a1-772d-41c2-9f22-654b3e1f260a/a05fd8a1-772d-41c2-9f22-654b3e1f260a_viewable_rendition_v.pdf; https://ijgc.bmj.com/content/29/Suppl_4/A15 [dostęp 14.01.2021 r.]
- Mirza MR, Benigno B, Dørum A, Mahner S, Bessette P, Barceló IB, Berton-Rigaud D, Ledermann JA, Rimel BJ, Herrstedt J, Lau S, du Bois A, Herraéz AC, Kalbacher E, Buscema J, Lorusso D, Vergote I, Levy T, Wang P, de Jong FA, Gupta D, Matulonis UA. Long-term safety in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo: Results from the phase III ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecol Oncol*. 2020 Nov;159(2):442-448. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.09.006. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32981695.
- Eakin 2020** Eakin C.M., Ewongwo A., Pendleton L., Monk B.J., Chase D.M., Real world experience of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor use in a community oncology practice, *Gynecologic Oncology*, Volume 159, Issue 1, 2020, Pages 112-117
- Gong 2020** Gong H, Nie D, Huang Y, Li Z. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor regimens for ovarian cancer in phase III randomized controlled trials: a network meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Oct;30(10):1576-1582. doi: 10.1136/ijgc-2020-001373. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32817083.
- Jiang 2020** Jiang, Yifan & Zhao, Juan & Zhang, Li & Tian, Sijuan & Yang, Ting & Wang, Li & Zhao, Minyi & Yang, Qing & Wang, Yaohui & Yang, Xiaofeng. (2020). Evaluation of the Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced-Stage Epithelial Ovarian Cancer. *Frontiers in Oncology*. 10. 954. 10.3389/fonc.2020.00954.
- Ruscito 2020** Ruscito I., et al.: Incorporating Parp-inhibitors in Primary and Recurrent Ovarian Cancer: A Metaanalysis of 12 phase II/III randomized controlled trials. *Cancer Treatment Reviews* 2020; 87: 102040

- Stemmer 2020** Stemmer, A.; Shafran, I.; Stemmer, S.M.; Tsoref, D. Comparison of Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors (PARPi) as Maintenance Therapy for Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers* 2020, 12, 3026.
- STUDY 19** Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jul;15(8):852-61. [publikacja Ledermann 2014]
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr 12;366(15):1382-92.
- Ledermann, J. A., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., Scott, C., Meier, W., Shapira-Frommer, R., Safra, T. and et al Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *The lancet. Oncology.* 2016. 17(11):1579-1589.
- Ledermann, J. A., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., Scott, C., Meier, W., Shapira-Frommer, R., Safra, T. and et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *British Journal of Cancer* (2016) 115, 1313–1320 | doi: 10.1038/bjc.2016.348.
- Friedlander M., Matulonis U., Gourley C., du Bois A., Vergote I., Rustin G., Scott C., Meier W., Shapira-Frommer R., Safra T., Matei D., Shirinkin V. et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer.* 2018 Oct;119(9):1075-1085.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC)FINAL RECOMMENDATION. September 3, 2020. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10203NiraparibOC_fnRec_pERC%20Chair%20Approved_Post_03Sep2020_final.pdf [dostęp: 13.01.2021 r.]
- ESMO 2020** European Society for Medical Oncology. 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> [dostęp: 12.01.2021 r.]
- FIGO 2018** Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct;143 Suppl 2:59-78.
- HAS 2018** Haute Autorité de santé. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY. ZEJULA (nirapar b), PARP (poly-ADP ribose polymerase) inhibitor. June 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/zejula_summary_ct16722.pdf [dostęp: 26.11.2020 r.]
- IQWiG 2020** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dossierbewertung A19-88. Niraparib (Ovarialkarzinom). Version 1.0. 13.01.2020. https://www.iqwig.de/download/A19-88_Nirapar_b_Kurzfassung_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf [dostęp: 25.11.2020 r.]
- IQWiG 2020a** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Reports – Commission No. A20-16. Niraparib (ovarian cancer) – Addendum to Commission A19-881. Version: 1.0. 13 March 2020 https://www.iqwig.de/download/A20-16_Niraparib_Addendum-to-Commission-A19-88_V1-0.pdf [dostęp: 25.11.2020 r.]
- NCCN 2020** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer. Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2020 — March 11, 2020
- NCPE 2019** National Centre for Pharmacoeconomics. Niraparib (Zejula®). NCPE assessment completed 14/08/2019. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/06/Summary-Nirapar-b-14082019.pdf> [dostęp: 25.11.2020 r.]
- NICE 2018** The National Institute for Health and Care. Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Technology appraisal guidance Published: 4 July 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta528/resources/niraparib-for-maintenance-treatment-of-relapsed-platinum-sensitive-ovarian-fallopian-tube-and-peritoneal-cancer-pdf-82606847192773> [dostęp: 25.11.2020 r.]
- PTG 2016** Basta P, Bidziński M, Kluz T, Nowak-Markwitz E, Olejek A, Sawicki W. Zasady postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2016 tom 1, nr 3, strony 127–129.
- PTGO 2017** Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A, Blecharz P, Bodnar L, Jach R, Knapp P, Kojs Z, Kotarski J, Markowska J, Misiek M, Sznurkowski J, Wicherek Ł, Sawicki W, Timorek-Lemieszczuk A, Bahyrycz J, Mądry R. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017, 15 (1), p. 5–23. http://ptgo.pl/wp-content/uploads/005-023_CGO_1_2017_Madry_Zalecenia-jajnik.pdf [dostęp: 12.01.2021 r.]
- PTOK 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Nowotwory kobiecego układu płciowego. Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Bręborowicz J, Gawrychowski K, Łacko A, Roszak A, Tacikowska M. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf [dostęp: 12.01.2021 r.]

SMC 2018 Scottish Medicines Consortium. Niraparib tosylate monohydrate (Zejula). SMC ID: 1341/18. Date advice published 13 August 2018. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3650/niraparib-tosylate-monohydrate-zejula-final-july-2018-amended-240718-for-website.pdf> [dostęp: 25.11.2020 r.]

Pozostałe publikacje

AWA 48_OT.4331.8.2020_Lynparza Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza(olaparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48). Nr: OT.4331.8.2020. Data ukończenia: 3 lipca 2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/048/AWA/48_OT.4331.8.2020_Lynparza_olaparyb_BIP.pdf [dostęp: 12.01.2021 r.]

ChPL Zejula Charakterystyka Produktu Leczniczego Zejula. Ostatnia aktualizacja 06.11.2020 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 11.01.2021 r.]

EMA 2019 EMA/357939/2019: Niraparib: Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). 26 April 2019. Procedure No. EMEA/H/C/PSUSA/00010655/201809. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/zejula-h-c-psusa-00010655-201809-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf [dostęp 14.01.2021 r.]

Obwieszczenie MZ na 1 stycznia 2021 r. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego: "Produkt leczniczy Zejula® (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego", [redacted], Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna: "Produkt leczniczy Zejula® (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza efektywności klinicznej", [redacted], Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna: "Produkt leczniczy Zejula® (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza ekonomiczna", [redacted], Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet: "Produkt leczniczy Zejula® (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza wpływu na system ochrony zdrowia", [redacted], Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna: „Produkt leczniczy Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza racjonalizacyjna”, [redacted], Kraków, kwiecień 2020 r.;
- Załącznik 6. Uzupelnienie do raportu HTA dla Zejula (niraparyb) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT znak OT.4331.45.2020.ALZ_MR.9.