

## Rekomendacja nr 5/2021

z dnia 26 stycznia 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Zejula (niraparyb) w ramach programu lekowego, we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”

**Prezes Agencji** nie rekomenduje 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,

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się głównie na wynikach badania RCT o akronimie NOVA bezpośrednio porównującym efekty leczenia niraparybem (NIR) z placebo (PLC) w leczeniu podtrzymującym 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 (dla pacjentek bez mutacji genów BRCA1/2). W przypadku populacji pacjentek z mutacją genów BRCA1/2 w celu przeprowadzenia porównania pośredniego (niraparyb vs olaparyb, OLP) do analizy włączono badanie RCT STUDY 19 (porównujące bezpośrednio OLP względem PLC).

Zgodnie z wynikami badania NOVA w populacji bez mutacji BRCA mediana czasu do progresji (PFS) (ocena niezależna wyniosła w ramieniu z niraparybem 9,3 miesiąca, natomiast w ramieniu z placebo 3,9 miesiąca. W populacji z germinálną lub somatyczną mutacją BRCA mediana PFS wyniosła w ramieniu z niraparybem 20,9 miesięcy, natomiast w grupie placebo 5,7 miesiąca.

Należy podkreślić, że dotychczas publikowane dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) w badaniu NOVA są niedojrzałe (w żadnym z ramion badania nie osiągnięto mediany OS dla daty odcięcia 30.05.2016 r.). Powyższa kwestia stanowi ograniczenie i wpływa

na wiarygodność wnioskowania w zakresie oceny skuteczności klinicznej stosowania leku. Brak jest zatem dowodów wskazujących, że różnice na korzyść NIR vs PLC w zakresie czasu do progresji przełożą się na analogiczne wyniki w zakresie przeżycia całkowitego.

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.

Przeprowadzona analiza pośrednia dla porównania niraparybu vs olaparybu stosowanych w monoterapii podtrzymującej u pacjentek z platynowrażliwym 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, przeżycia całkowitego oraz czasu do pierwszej kolejnej terapii.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie niraparybu w miejsce braku leczenia podtrzymującego (w populacji bez mutacji BRCA1 i/lub BRCA2) [redacted] ICUR z perspektywy NFZ wynosi [redacted]. W przypadku populacji z mutacją BRCA1 i/lub BRCA2 [redacted].

Natomiast analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała [redacted]

Rekomendacje refundacyjne wydane w innych krajach nie są jednoznaczne i niektóre podkreślają brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy [redacted]

### **Przedmiot wniosku**

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

- Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100 mg, 56, kaps., kod EAN: 05909991425487, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted]
- Zejula (niraparyb), kapsułki twarde, 100 mg, 84, kaps., kod EAN: 05909991425494, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted]

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

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

### **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 zalicza się guzy wywodzące się z nabłonka pokrywającego jajnik oraz z jego podścieliska. Wyróżnia się nowotwory nabłonkowe: surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, guzy z komórek przejściowych, mieszane, niezróżnicowane, niesklasyfikowane. Do nowotworów nienabłonkowych należą guzy wywodzące się z pierwotnej komórki rozrodczej, swoiste dla gonad, mieszane i nienabłonkowe guzy przerzutowe. Nowotwory te występują znacznie rzadziej niż nowotwory nabłonkowe.

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. germinal 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 raku jajnika nie ma objawów patognomicznych, ale u większości chorych ponad rok przed rozpoznaniem nowotworu występują niespecyficzne objawy dyspeptyczne.

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.

Nowotwory jajnika pod względem częstości występowania w Polsce w 2017 r. znajdowały się na 6. miejscu (ok. 3 700 zachorowań rocznie) oraz stanowiły 4. pod względem częstości przyczynę zgonów (ok. 2 700 zgonów rocznie) kobiet. Zachorowalność na nowotwory złośliwe jajnika w 2015 r. wynosiła 11,2/ 1 mln mieszkańców.

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

#### Rak jajowodu

Pierwotny rak jajowodu stanowi rzadki nowotwór, o nie do końca znanej etiologii, histologicznie i klinicznie przypominający raka jajnika.

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.

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.

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.

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%.

#### Pierwotny rak otrzewnej

Pierwotny surowiczy rak otrzewnej (synonimy: powierzchniowy surowiczy rak brodawkowaty, 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).

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.

Kobiety z mutacjami genu BRCA1 wykazują zwiększone ryzyko rozwoju PPC.

W roku 2017 w Polsce nowotwór rozpoznano 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 rozpoznaw. 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, zatem przez analogię do danych światowych w tym samym czasie rak otrzewnej powinien być rozpoznany u przynajmniej 378 kobiet.

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. Wśród mężczyzn, u których zdiagnozowano nowotwór w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-rocznych 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%.

#### **Alternatywna technologia medyczna**

Najnowsze odnalezione europejskie wytyczne w ocenianym wskazaniu rekomendują oprócz wnioskowanego niraparybu: olaparyb lub rukaparyb, niezależnie od statusu BRCA.

W opinii jednego z ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych, 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.

Zgodnie z obwieszczeniem 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) 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) refundowany jest produkt leczniczy Lynparza (olaparyb). Olaparyb finansowany jest w populacji pacjentek ze stwierdzoną mutacją w genie BRCA1/2.

Wnioskodawca na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych jako komparatory wskazał:

- w populacji pacjentek bez stwierdzonej mutacji w genie BRCA1/2 (non-gBRCAmut) – obserwację (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);
- w populacji pacjentek ze stwierdzoną mutacją w genie BRCA1/2 (gBRCAmut) – olaparyb (kapsułki).

Mając na uwadze powyższe wybór komparatorów przez Wnioskodawcę uznano za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Zejula zawiera niraparyb, który jest inhibitorem enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), PARP 1 i PARP 2, które odgrywają rolę w procesach naprawy DNA.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zejula lek jest zarejestrowany do stosowania:

- 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.

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie podtrzymujące u 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, zatem jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu Zejula.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca uwzględnił 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące efekty leczenia niraparybem (NIR) z placebo (PLC)

- NOVA (Mirza 2016, Oza 2018, Matulonis 2019, Del Campo 2019, Fabbro 2019, protokół badania, raport EMA, Matulonis 2017, Juden 2019, Mirza 2019, Mirza 2020) - randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne fazy III z podwójnym zaślepieniem, dwuramienne. Typ hipotezy: Superiority. Liczba pacjentów: Populacja z dziedziczną mutacją w genie BRCA (gBRCAmut): NIR: 138, PLC: 65. Populacja bez dziedzicznej mutacji w genie BRCA (non-gBRCAmut): NIR: 234, PLC: 116. 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.). Ryzyko błędu systematycznego badania NOVA wg. zaleceń Cochrane oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych domenach.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego niraparyb vs olaparyb (OLA) w przypadku podgrupy chorych z mutacją genów BRCA1/2) do analizy włączono badanie:

- STUDY 19: randomizowane badanie kliniczne II fazy dotyczące olaparybu stosowanego w kapsułkach u pacjentek z chorobą nawrotową, wielośrodkowe, z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane. Typ hipotezy: superiority. Mediana czasu leczenia OLP: 206,5 dni (zakres: 3; 469), PLC: 141 dni (zakres: 34; 413). Mediana czasu obserwacji: 78 mies. Liczba pacjentów ogółem: OLP 136, PLC 129, w tym populacja *BRCAmut* OLP: 74, PL: 62, populacja *gBRCAmut* OLP: 53, PL: 43. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego badania STUDY 19 wg. zaleceń Cochrane oceniono jako niskie.

Dodatkowo uwzględniono 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), przy czym w niniejszej rekomendacji odstąpiono od przedstawiania wyników ww. opracowań wtórnych.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono także publikację Gallagher 2019 dotyczącą efektywności praktycznej niraparybu we wnioskowanej populacji. Wyniki z publikacji zostały przedstawione w niniejszej rekomendacji.

Ponadto w niniejszej ocenie wzięto pod uwagę wyniki pełnotekstowej publikacji Mirza 2020, przedstawiającej długoterminową analizę bezpieczeństwa.

Pozostałe odnalezione publikacje to przeglądy systematyczne/metaanalizy: Ruscito 2020, Stemmer 2020, Jiang 2020, Gong 2020 oraz publikacja dotycząca RWE - Eakin 2020. Najważniejsze wyniki i wnioski autorów podsumowano w niniejszej rekomendacji.

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się m.in. następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów,
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans.

### *Skuteczność*

#### NIR vs PLC – porównanie bezpośrednie

W badaniu NOVA ocena skuteczności została przeprowadzona dla populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis, ITT), z wyjątkiem oceny wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO).

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

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- 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.

W populacji non-gBRCAmut mediana PFS (ocena przez Niezależny Komitet Oceniający, ang. Independent Review Committee, 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 o 55% w porównaniu z grupą leczoną PLC - HR=0,45 (95% CI: 0,34; 0,61).

Zastosowanie NIR w podgrupie pacjentek z BRCAwt pozwoliło także na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika o 62% 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-value, 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).

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 jest 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)).

- **Przeżycie całkowite (OS)**

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.

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

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%.

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%.

Iloraz 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)

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).

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.

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 dowykonywania 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.

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

Porównanie pośrednie z zakresu skuteczności klinicznej zostało przeprowadzone w populacji pacjentek z gBRCAmut (badanie NOVA, NIR)/BRCAmut (badanie STUDY 19, OLP). 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.

Przeprowadzona analiza pośrednia dla porównania NIR vs OLP stosowanych w monoterapii podtrzymującej u pacjentek z platynowrażliwym 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).

#### *Bezpieczeństwo*

W badaniu NOVA ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona przede wszystkim w populacji ogółem. Ocenie poddano punkty końcowe:

- Przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby)

W populacji non-gBRCAmut wykazano, że pacjentki stosujące NIR istotnie statystycznie rzadziej przerywały leczenie ogółem w porównaniu z chorymi przyjmującymi PLC (o 53%, 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 (o 79%, OR=0,21 [95% CI: 0,11; 0,37]). Natomiast przerwanie leczenia z powodu AEs występowało istotnie częściej w grupie chorych otrzymujących NIR (9,33 razy, OR=9,33 [95%CI: 2,20; 39,63]).

W populacji gBRCAmut wykazano, że pacjentki stosujące NIR istotnie statystycznie rzadziej przerywały leczenie ogółem w porównaniu z chorymi przyjmującymi PLC (o 88%, 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 (o 72%, OR=0,28 [95% CI: 0,15; 0,54]). Natomiast przerwanie leczenia z powodu AEs występowało istotnie częściej w grupie chorych otrzymujących NIR (9,14 razy, OR=9,14 [95%CI:1,19; 70,28]).

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 (o 76%, OR=0,24 [95% CI: 0,15; 0,37]). Natomiast przerwanie leczenia z powodu AEs występowało istotnie częściej w grupie chorych otrzymujących NIR (9,25 razy, OR=9,25 [95%CI:2,84; 30,10]).

- Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia ogółem (TEAEs), TEAEs związane z leczeniem

W ogólnej populacji pacjentek istotnie częściej w grupie chorych leczonych NIR rejestrowano TEAEs ogółem, TEAEs związane z leczeniem, TEAEs  $\geq 3$  stopnia wg CTCAE, związane z leczeniem TEAEs  $\geq 3$  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 zarówno w grupie pacjentek otrzymujących niraparyb, jak i w grupie przyjmującej placebo. 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 w 1-4 stopniu nasilenia,  $\geq 3$  stopnia nasilenia oraz  $\geq 2$  stopnia nasilenia

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

W ogólnej populacji pacjentek istotnie częściej w grupie chorych leczonych NIR rejestrowano nudności (stopień 1-4), anemię (1-4 stopień,  $\geq 3$  stopień), trombocytopenię (1-4 stopień,  $\geq 3$  stopień), zmęczenie (1-4 stopień,  $\geq 3$  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,  $\geq 3$  stopień), duszność (1-4 stopień), nadciśnienie tętnicze (1-4 stopień,  $\geq 3$  stopień), neutropenię (1-4 stopień,  $\geq 3$  stopień), zawroty głowy (1-4 stopień), astenię (1-4 stopień), kaszel (1-4 stopień), zmniejszenie liczby neutrofilów (1-4 stopień,  $\geq 3$  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. W ramach aktualizacji wyszukiwania Agencji odnaleziono 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.

- 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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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 miesiąca 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 ( $3 \times \text{ULN}$ ) oraz  $\geq 3$  stopnia toksyczności zdefiniowane jako  $5 \times \text{ULN}$ ) oraz nerkowej (poziom kreatyniny  $1,5 \times \text{ULN}$  oraz  $\geq 3$

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

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

- W ramach porównania pośredniego nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa, z wyjątkiem punktów końcowych: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIR vs OLP (OR = 5,37 (95% CI: 1,99; 14,44)) i neutropenia stopień 1-4, które również występowały istotnie statystycznie częściej w grupie NIR vs OLP (OR=4,74 (1,11; 20,25)).

#### Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Rzeczywista praktyka kliniczna (RWE)

##### *Badania pierwotne*

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

Zgodnie z wynikami badania 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.

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.

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 przerywania leczenia.

Autorzy wnioskują, że 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

Celem badania był opis rzeczywistych doświadczeń, w tym obciążenia klinicznego i finansowego, związanego z inhibitorami PARP (polimerazy poli-ADP-rybozy) w dużej populacji leczonej onkologicznie.

W wyniku retrospektywnego przeglądu łącznie zidentyfikowano 47 pacjentów i 506 cykli PARP (122 olaparyb - 24%; 89 rukaparyb - 18%; 294 niraparyb - 58%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia  $\geq 3$  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 przerywania 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.

Autorzy w konkluzji wskazują, że 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 przerywania leczenia w związku z toksycznością.

#### Opracowania wtórne

W wyniku wyszukiwań własnych Agencji, poza badaniami zidentyfikowanymi oraz uzupełnionymi przez Wnioskodawcę, odnaleziono również przeglądy systematyczne: Ruscito 2020, Stemmer 2020, Jiang 2020 oraz Gong 2020. Poniżej przedstawiono najważniejsze wnioski autorów ww. przeglądów systematycznych.

#### Stemmer 2020

Celem przeglądu było porównanie inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) jako terapii podtrzymującej w raku jajnika wrażliwym na platynę.

Autorzy wnioskują, że 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

Celem przeglądu była aktualizacja oceny skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PARP w zaawansowanym stadium nabłonkowego raka jajnika.

Według wniosków autorów inhibitory PARP są skutecznym i dobrze tolerowanym leczeniem dla pacjentek z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika.

#### Gong 2020

Celem przeglądu była 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.

W konkluzji 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

Celem przeglądu była analiza dostępnych wyników uzyskanych ze stosowania PARP w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu nawracającego lub pierwotnie zaawansowanego raka jajnika.

We wnioskach autorzy wskazali, że inhibitory PARP są skuteczną opcją w leczeniu zarówno pierwotnych, jak i nawrotowych pacjentów z rakiem jajnika, ze stosunkowo małą częstością występowania ciężkich skutków ubocznych.

Zgodnie z 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 łąknienia, 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.

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL, Europejska Agencja Leków - EMA, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków - FDA) odnaleziono następujące komunikaty / informacje odnoszące się do wnioskowanej technologii.

- 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”.
- Nie odnaleziono alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania niraparybu na stronach URPL oraz FDA.

## Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- 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/lubBRCA2 (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. W związku z powyższym, w celu oceny efektów leczenia niraparybu w porównaniu olaparybem (badanie STUDY 19) przeprowadzono porównanie pośrednie, które cechuje się ograniczeniami.
- 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 germinálną/dziedziczną, jak i somatyczną BRCA1 i/lub BRCA2. W badaniu NOVA pacjentki zakwalifikowane do badania przydzielono do jednej z dwóch kohort na podstawie wyniku testu mutacji zarodkowej BRCA: grupa z mutacją germinálną BRCA oraz grupa bez mutacji germinálnej 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, germinálnej lub somatycznej mutacji w genach BRCA. Z powyższego wynika retrospektywny charakter analizy wyników w subpopulacji pacjentek wg statusu genów BRCA. Powyższe kwestie wpływają na wiarygodność wnioskowania na podstawie porównania pośredniego.
- 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.
- 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 badaniu NOVA nie raportowano danych dla bezpieczeństwa w podziale na status genu BRCA. Zatem 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.

## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny 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 w przypadku pacjentek z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 zastosowano analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*, CMA) dla porównania niraparyb vs olaparyb. Natomiast w przypadku pacjentek bez mutacji BRCA1 i/lub BRCA2 przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA) dla porównania niraparyb vs brak leczenia podtrzymującego.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) (nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) z uwagi na tożsamość oszacowań z perspektywą NFZ),
- horyzont czasowy dożywności (40 lat),
- uwzględnione 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.

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

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy średni koszt leczenia jednego pacjenta niraparybem

[REDAKTOWANE]

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 [REDAKTOWANE] dla opakowania 56 kaps. a 100 mg) oraz [REDAKTOWANE] dla opakowania 84 kaps. a 100 mg.

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

[REDAKTOWANE]

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

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę deterministyczną i probabilistyczną.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości odnoszącymi się do porównania niraparybu z brakiem leczenia podtrzymującego (CUA) [REDAKTOWANE]

#### *Ograniczenia*

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 analizy klinicznej (publikacja 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 potencjalny 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. Niemniej jednak należy pamiętać, że złożenie dotyczące braku różnic efektywności klinicznej bazuje na porównaniu pośrednim, zatem brak jest bezpośrednich dowodów na spełnienie powyższego założenia. Dodatkowo w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść olaparybu.

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 analizy ekonomicznej.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.).**



*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

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

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

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego 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)”, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w trzyletnim horyzoncie czasowym (dla lat 2021-2023). Perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej łącznie (gBRCAmut i non-gBRCAmut) oszacowano na [redacted] pacjentek w I, [redacted] pacjentki w II oraz [redacted] pacjentek w III roku analizy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Ograniczenia

Na niepewność oszacowań powyższej analizy mają głównie wpływ założenia Wnioskodawcy dotyczące przyjętych kosztów porównywanych interwencji, liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia terapii.

[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.

Wnioskodawca określił liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia w programie lekowym na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród polskich ekspertów klinicznych. Biorąc pod uwagę, iż obecnie populacja non-gBRCAmut nie jest objęta leczeniem, brak jest precyzyjnych danych NFZ na temat liczebności tej populacji. Tym samym oszacowania liczebności populacji non-gBRCAmut charakteryzują się większą niepewnością w stosunku do oszacowań liczebności populacji gBRCAmut.

Odnosząc się do rozpowszechnienia terapii, w analizie wnioskodawcy 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]

[redacted] Natomiast w opiniach ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, wskazano, iż odsetek pacjentów stosujących OLP, w przypadku objęcia finansowaniem NIR, może ulec zmniejszeniu o połowę. W stosunku do rozpowszechnienia terapii wśród pacjentek z populacji non-gBRCAmut wskazano, iż zmniejszony zostanie odsetek pacjentek objętych obserwacją o 70 p.p. [redacted]

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 jedyną opcją terapeutyczną refundowaną w ramach programu w tej grupie pacjentek, rzeczywiste wydatki związane z refundacją niraparybu mogą ulec zwiększeniu w stosunku do oszacowań Wnioskodawcy.

### Uwagi do programu lekowego

Eksperti kliniczni w opiniach przekazanych do Agencji nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

Niemniej należy podkreślić, że uzgodniony program lekowy zakłada możliwość leczenia niraparybem pacjentek w stanie sprawności ogólnej w stopniach 0-2 wg klasyfikacji ECOG. Natomiast 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. Tym samym sugeruje się zawężenie ww. kryterium włączenia do programu w zakresie stanu sprawności ogólnej w stopniach 0-1 wg ECOG, co jest zgodnie z kryteriami włączenia do badania NOVA.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi*

kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w [redacted] wydatki płatnika związane z refundacją preparatu Zejula (niraparyb) w ramach uzgodnionego programu lekowego.

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

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- European Society for Medical Oncology ESMO 2020 (europejskie)
- National Comprehensive Cancer Network NCCN 2020 (amerykańskie)
- International Federation of Gynecology and Obstetrics FIGO 2018 (międzynarodowe)
- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników PTG 2016 (polskie)
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej PTGO 2017 (polskie)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2013 (polskie).

Podsumowując, w ocenianym wskazaniu (leczenie podtrzymujące chorych na nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, które uzyskały odpowiedź po leczeniu pochodnymi platyny) 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.

Wytyczne FIGO 2018 wskazują, że 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.

W wytycznych PTGO z 2017 inhibitory PARP zalecane są 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.

Należy zaznaczyć, 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono także 7 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania wnioskowanej technologii, w tym:

- 1 pozytywną
  - ✓ Haute Autorité de Santé HAS 2018 (Francja) - 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.

- 3 pozytywne warunkowe
  - ✓ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2020 (Kanada) – która rekomenduje stosowanie niraparybu pod warunkiem poprawy współczynnika efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.
  - ✓ National Institute for Health and Care Excellence NICE 2018 (Wielka Brytania) – która 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.
  - ✓ Scottish Medicines Consortium SMC 2018 (Szkocja) – w której wskazano, że niraparyb powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów, którzy nie posiadają germinalnych mutacji genu BRCA.
- 1 negatywną
  - ✓ National Centre for Pharmacoeconomics NCE 2019 (Irlandia) – która zaleca, aby nie rozważać objęcia refundacją niraparybu, dopóki efektywność kosztowa nie zostanie poprawiona w stosunku do istniejących terapii

Ponadto odnaleziono rekomendację IQWiG 2020 (styczeń), w której wskazano na brak udowodnienia dodatkowej korzyści ze stosowania niraparybu w porównaniu z olaparybem.

Natomiast w rekomendacji IQWiG 2020a (marzec) wskazano, że istnieje przesłanka wskazująca na mniejszą korzyść (ang. hint of lesser benefit) w stosunku stosowania wybranych komparatorów.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.11.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.293.2020.16.MO, PLR.4500.292.2020.14.MO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 5/2021 z dnia 25 stycznia 2021 roku w sprawie oceny leku Zejula (niraparyb) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2021 z dnia 25 stycznia 2021 roku w sprawie oceny leku Zejula (niraparyb) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.
2. Raport nr OT.4331.45.2020 „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. Data ukończenia: 14.01.2021 r.