

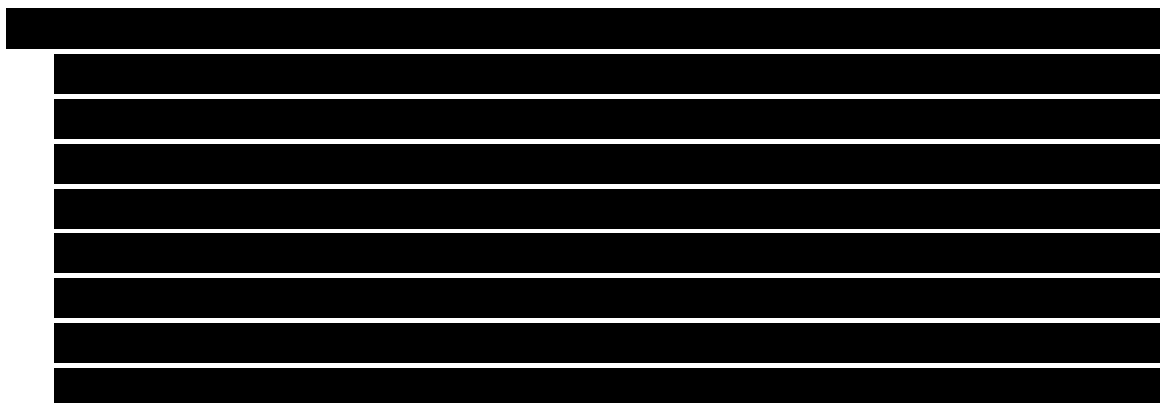
Załącznik nr 1

Odpowiedź na pismo znak OT.4231.23.2021.JM.10 w sprawie niezgodności analiz przedłożonych we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych: **Zejula (niraparyb) kapsułki twarde, 100 mg, 56, kaps., kod EAN: 05909991425487** oraz **Zejula (niraparyb) kapsułki twarde, 100 mg, 84, kaps., kod EAN: 05909991425494**.

- 1) *„Proszę o uwzględnienie w analizie klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet olaparybu jako aktualnie refundowanego, aktywnego komparatora właściwego dla części populacji, w której ma być refundowany wnioskowany lek. Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, niezależnie od tego czy są finansowane ze środków publicznych. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych precyzuje, że technologią opcjonalną jest procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.”*

**Odpowiedź wnioskodawcy:**

*W odpowiedzi na powyższą uwagę Agencji dotyczącą porównania pośredniego niraparybu z olaparybem w rozważanym wskazaniu i w subpopulacji chorych z obecnością mutacji BRCA (BRCAmut), stanowiącej jedynie 16-20% łącznej populacji chorych z rakiem jajnika, przeprowadzono szybki przegląd literatury, na podstawie którego ustalono, że zakres dowodów klinicznych obejmuje badanie PRIMA dla niraparybu, NIR (González-Martín 2019) oraz badanie SOLO1 dla olaparybu, OLA (Moore 2018 oraz abstrakt konferencyjny Banerjee 2020 prezentujący aktualizację wybranych wyników). Zidentyfikowane badania poddano ocenie pod kątem możliwości wykonania na ich podstawie porównania pośredniego NIR vs OLA. W wyniku tej analizy zidentyfikowano następujące ograniczenia:*



[REDACTED]

*Na tej podstawie wydaje się, że istniejące różnice między badaniami PRIMA i SOLO1 powodują, że ewentualne porównanie pośrednie NIR vs OLA w obrębie subpopulacji BRCAmut byłoby obarczone dużą niepewnością, a wnioskowanie na jego podstawie ograniczone. Jednakże, aby spełnić warunek wskazany w przedmiotowym piśmie Agencji, zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie na podstawie dostępnych danych (Załącznik nr 2. Zejula – uzupełnienie AKL).*

*Ponieważ wyniki badania PRIMA dla podgrupy BRCAmut są bardzo ograniczone, porównanie pośrednie NIR vs OLA było możliwe jedynie dla oceny przeżycia bez progresji choroby. Na podstawie uzyskanego wyniku, przyjęto, że skuteczność niraparybu nie różni się istotnie od skuteczności olaparybu i na tej podstawie wykonano analizę minimalizacji kosztów opisaną w załączniku do przedmiotowego pisma (Załącznik nr 3. Zejula – uzupełnienie AE).*

*Wynikiem przeprowadzonej analizy są [REDACTED] dla płatnika publicznego wygenerowane w sytuacji zastąpienia terapii podtrzymującej olaparybem przez analogiczną terapię opartą na niraparybie. Ponieważ w wariancie z RSS (dla NIR) [REDACTED] wydaje się, iż nawet dodatkowy [REDACTED] zmienić wnioski z analizy minimalizacji kosztów. W tej sytuacji w analizie wpływu na budżet również należałoby [REDACTED] dla budżetu płatnika, [REDACTED] otrzymałoby NIR zamiast OLA. Refundacja OLA w rozważanym wskazaniu została wprowadzona Obwieszczeniem MZ obowiązującym od 1 maja 2021 roku, zatem prawdopodobnie jeszcze żadna chora spełniająca kryteria programu lekowego nie rozpoczęła leczenia tym lekiem. W związku z tym prognozowanie udziałów OLA w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRAF1/2, a następnie zmniejszenie tych udziałów w związku z przewidywaną obecnością*

refundowanego niraparybu byłoby obarczone znaczną niepewnością. Natomiast pewne jest, że

pierwszych latach refundacji OLA i NIR, kiedy leki te nie będą konkurowały ze sobą jeszcze tak bardzo, jak przypuszczalnie będzie to miało miejsce w późniejszym okresie, przy wysyceniu populacji docelowej. Uwzględniając więc całą rozważaną populację docelową, odsetek chorych u których należało by uwzględnić zastępowanie terapii OLA przez NIR w przyjętym horyzoncie czasowym będzie raczej znikomy i wpływ tej sytuacji na obecne oszacowania analizy również byłby ograniczony. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty uznano, że w chwili obecnej rozszerzenie analizy wpływu na budżet o możliwość zastępowania OLA przez NIR prowadziłyby do oszacowań o ograniczonej wiarygodności, niemniej jednak zaktualizowane wyniki byłyby niższe niż prezentowane obecnie. Stąd takie podejście można uznać za konserwatywne.

- Banerjee 2020** Banerjee S et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: 5-year follow-up from SOLO1. *Annals of Oncology*, Volume 31, S613, 811MO. Published in issue: September 2020.
- Friedlander 2020** Friedlander, M.L. et al. Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1. *Annals of Oncology*, Volume 31, S1334, 234O. Published in issue: November 2020.
- González-Martín 2019 (PRIMA)** González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(25):2391–2402.
- Hamilton 2011** Hamilton C. A. et al. The impact of disease distribution on survival in patients with stage III epithelial ovarian cancer cytoreduced to microscopic residual: A gynecologic oncology group study. *Gynecologic Oncology*, 122: 521-26 (2011).
- Mirza 2019 (NOVA)** 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. Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, Provencher D, Mahner S, Follana P, Waters J, Berek JS, Woie K, Oza AM, Canzler U, GilMartin 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 ENGOTOV16/NOVA Trial. *Clin Oncol*. 2019 Jun 7: JCO1802238. doi: 10.1200/JCO.18.02238.
- Moore 2018 (SOLO1)** Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2495-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858. Epub 2018 Oct 21. PMID: 30345884.