



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Zejula (niraparyb) w ramach programu lekowego
„Leczenie podtrzymujące niraparybem
chorych na zaawansowanego raka jajnika,
raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej
(ICD-10: C56, C57, C48)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.23.2021

Data ukończenia: 24 czerwca 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. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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 2020, poz. 2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019, poz. 1781).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (GSK Services Sp. z o. o. oraz AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniami GSK Services Sp. z o. o. oraz AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o. o. oraz AstraZeneca AB.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACI	Agency for Clinical Innovations
AE	analiza ekonomiczna
AHS	Alberta Health Services
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AKL	analiza kliniczna
AMSTAR II	narzędzie do oceny przeglądów systematycznych (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews)
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BEW	bewacyzumab
BGSC	British Gynaecological Cancer Society
BICR	zaślepiąca niezależna komisja centralna (ang. blinded independent central review)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BRCA1	ludzki gen supresorowy zlokalizowany na chromosomie 17
BRCA2	ludzki gen supresorowy zlokalizowany na chromosomie 13
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CA 125	marker raka jajnika (ang. carcinoma antigen 125)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CFI	interwał bez chemioterapii (ang. chemotherapy free interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	skala oceny jakości życia European Quality of Life 5-dimension, 5-level questionnaire
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-O	narzędzie do oceny funkcjonowania pacjentek z rakiem piersi (Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIGO	Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników (International Federation of Gynecology and Obstetrics)
FOSI	narzędzie do oceny funkcjonowania pacjentek z rakiem piersi (Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptoms Index)

FSD	stała dawka początkowa (ang. fixed starting dose)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górną granicą normy
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (Global Trade Item Number)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HRD	podgrupa z mutacjami genów rekombinacji homologicznej (ang. homologous-recombination deficiency)
HRP	podgrupa z brakiem mutacji genów rekombinacji homologicznej (ang. homologous-recombination proficiency)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
INV	oceniany przez badaczy (ang. investigator assessed)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISD	zindywidualizowana stała dawka początkowa (ang. individualized starting dose)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention To Treat)
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 974)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CTC	NCI-CTC National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
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)
NVRD	brak widocznej choroby resztkowej (ang. no visible residual disease)
OLA	olaparyb
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
p	wartość p (ang. p-value)
PARP	Polimeraza poli-ADP-rybozy (poly [ADP-ribose] polymerase)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PDX	ksenografty pochodzące od pacjenta
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)

PFS2	czas do drugiej obiektywnej progresji choroby (ang. time to second objective disease progression)
PLC	placebo
PROs	Wyniki zorientowane na pacjenta (ang. patient-related outcomes)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. randomised clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RECIST	radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. response evaluation criteria in solid tumors)
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 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
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 rozpoczęcia kolejnej terapii (ang. time to first subsequent therapy)
TFST2	czas do rozpoczęcia drugiej terapii następującej (ang. time to second subsequent therapy)
TK	tomografia komputerowa
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. time-to-treatment discontinuation)
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 2021 r., poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 2345)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WHOCC	Centrum Współpracy nad Metodologią Statystyczną Leków podlegające Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)
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.
ZN	zdarzenia niepożądane

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	38

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	38
4.3.	Komentarz Agencji	39
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	40
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	40
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	44
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	46
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	47
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	48
5.4.	Komentarz Agencji	49
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	50
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	52
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	53
6.4.	Komentarz Agencji	53
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	55
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	56
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	58
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	61
11.	Kluczowe informacje i wnioski	63
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	66
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	67
14.	Źródła.....	68
15.	Załączniki.....	73

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pisma z Ministerstwa Zdrowia 14.04.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.209.2021.10.MKO
PLR.4500.210.2021.10.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Zejula (niraparyb), 100 mg, kapsułki twarde, 56 kaps., EAN (GTIN): 05909991425487
 - Zejula (niraparyb), 100 mg, kapsułki twarde, 84 kaps., EAN (GTIN): 05909991425494
 - Wnioskowane wskazanie:
zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)” (patrz. rozdz. 3.1.2.2.)
-

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), 100 mg, kapsułki twarde, 56 kaps.: ████████ PLN
 - Zejula (niraparyb), 100 mg, kapsułki twarde, 84 kaps.: ████████ PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - 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, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 14.04.2021 r., znaki PLR.4500.209.2021.10.MKO, PLR.4500.210.2021.10.MKO (data wpływu do AOTMiT 14.04.2021 r.), 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 2021 r. poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Agencja pismami z dn. 04.05.2021 r., znak OT.4231.23.2021.JM.2 oraz z dn. 18.05.2021 r., znak OT.4231.23.2021.JM.10 wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Wnioskodawca pismami z dn. 13.05.2021 r., znak GSK/WAW/DRZ/AOTM/DT/130521/2) oraz z dn. 01.06.2021 r., GSK/WAW/DRZ/AOTM/DT/010621/1 przekazał Agencji uzupełnienia, wraz z załącznikami uwzględniającymi OLA jako dodatkowy komparator (który wszedł do refundacji po dacie złożenia wniosku refundacyjnego) dla NIR.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Zejula (niraparyb) stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, [REDACTED], Kraków, 2021 r., wersja 1.0;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Zejula (niraparyb) stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, [REDACTED], Kraków, 2021 r., wersja 1.0;
- Analiza ekonomiczna dla leku Zejula (niraparyb) stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, [REDACTED], Kraków, 2021 r., wersja 1.0;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Zejula (niraparyb) stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, [REDACTED], Kraków, 2020 r., wersja 1.0;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Zejula (niraparyb) stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, [REDACTED], Kraków, 2020 r., wersja 1.0.
- Uzupełnienie do analizy klinicznej dla leku Zejula (niraparyb) stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, [REDACTED], Kraków, 2021 r., wersja 1.0;
- Załącznik do analizy ekonomicznej dla leku Zejula (niraparyb) stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym

rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, ██████████, Kraków, 2021 r., wersja 1.0;

- Pisma ws. uzupełnienia analiz uwzględnionych we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych: Zejula (niraparyb) kapsułki twarde, 100 mg, 56, kaps., EAN: 05909991425487 oraz Zejula (niraparyb) kapsułki twarde, 100 mg, 84, kaps., EAN: 05909991425494 (Załącznik nr 1 do pisma z dn. 13.05.2021 r., znak GSK/WAW/DRZ/AOTM/DT/130521/2 oraz Załącznik nr 1 do pisma z dn. 01.06.2021 r., GSK/WAW/DRZ/AOTM/DT/010621/1).

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 [ChPL Zejula]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Zejula (niraparyb), 100 mg, kapsułki twarde, 56 kaps., kod EAN (GTIN): 05909991425487 • Zejula (niraparyb), 100 mg, kapsułki twarde, 84 kaps., kod EAN (GTIN): 05909991425494
Kod ATC	<ul style="list-style-type: none"> • <u>L01XK02</u> (leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, inh bitory polimeraz poli-ADP-rybozy – PARP, niraparyb) [URPL i WHOCC] • <u>L01XX</u> (leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, inne cytostatyki) [EMA]
Substancja czynna	niraparyb (NIR)
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)” (patrz rozdz. 3.1.2.2. niniejszej AWA)
Dawkowanie	<i>Leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu w raku jajnika¹</i> Zalecana dawka początkowa produktu Zejula to 200 mg (dwie kapsułki 100 mg), raz na dobę, natomiast u pacjentek o masie ciała ≥ 77 kg, z liczbą płytek krwi $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, zalecana dawka początkowa produktu Zejula to 300 mg (trzy kapsułki 100 mg), raz na dobę.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Niraparyb jest inh bitorem 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 „dzkiego” z niedoborem rekombinacji homologicznej (HR) oraz w nowotworach BRCA typu „dzkiego” bez wykrywalnego niedoboru HR.

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych;

EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency);

WHOCC – Centrum Współpracy nad Metodologią Statystyczną Leków podlegające Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology).

Zgodnie z danymi EMA do obrotu dopuszczone jest również opakowanie produktu Zejula zawierające 28 kapsulek (nr pozwolenia: EU/1/17/1235/003)².

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Zejula, EMA Zejula: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula>, dostęp: 17.06.2021 r.]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16.11.2017 r. (procedura centralna)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • monoterapia podtrzymująca u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny,

¹ W ChPL Zejula opisano również dawkowanie w przypadku leczenia podtrzymującego w nawrotowym raku jajnika.

² ChPL Zejula i EMA Zejula: https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/zejula-epar-all-authorized-presentations_en.pdf (dostęp: 17.06.2021 r.)

	<ul style="list-style-type: none"> monoterapia podtrzymująca u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny
Status leku sierocego	Tak (leczenie raka jajnika)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (PSUR, ang. periodic safety update reports) produktu Zejula.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia lekowa nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Natomiast produkt leczniczy Zejula był oceniany w terapii podtrzymującej, ale na późniejszym etapie leczenia nowotworu. W styczniu 2021 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko, natomiast Prezes Agencji negatywną rekomendację odnośnie refundacji ww. produktu w ramach programu lekowego „Leczenia chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” obejmującego dorosłe pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią po co najmniej II linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny [BIP AOTMiT: 278/2020³]. Z kolei w sierpniu 2020 r. zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji wydali pozytywne opinie odnośnie refundacji ww. produktu u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika z odpowiedzią na chemioterapię pochodnymi platyny, w dobrym stanie sprawności, z prawidłowym stężeniem CA-125 i mierzalną zmianą resztkową (średnica ≤ 2 cm), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [BIP AOTMiT: 164/2020⁴].

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), 100 mg, kapsułki twarde, 56 kaps.: ██████████ PLN Zejula (niraparyb), 100 mg, kapsułki twarde, 84 kaps.: ██████████ PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	██ ██ ██

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; stopień zaawansowania klinicznego według FIGO III lub IV; całkowita lub częściowa odpowiedź na pierwszą linię leczenia wg kryteriów RECIST 1.1, w której zastosowano chemioterapię opartą na pochodnych platyny; stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG; wiek powyżej 18 roku życia;

³ BIP AOTMiT 278/2020: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7100-278-2020-zlc>

⁴ BIP AOTMiT 164/2020: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6866-164-2020-zlc>

	<p>6) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ol style="list-style-type: none"> liczba płytek krwi większa lub równa $100 \times 10^9/l$, liczba leukocytów większa lub równa $3,0 \times 10^9/l$; bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1,5 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$ ($6,3 \text{ mmol/dl}$); <p>7) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</p> <ol style="list-style-type: none"> stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (w przypadku obecności przerzutów do wątroby aktywność nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy), stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, <p>8) wykluczenie ciąży.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki, które były leczone niraparybem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> progresja choroby podstawowej w trakcie leczenia (wg RECIST 1.1); wystąpienie objawów nadwrażliwości na niraparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualnej na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją; wystąpienie nietolerancji leku mimo zastosowania maksymalnej redukcji dawki zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego; działania niepożądane w stopniu > 3 wg klasyfikacji NCI CTC utrzymujące się ponad 28 dni; karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.
Dawkowanie	<p>Niraparyb – maksymalna całkowita dawka dobową: 300 mg.</p> <p>Dawkowanie, modyfikacja dawkowania, sposób oraz rytm podawania zgodnie z zapisami odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego aktualnych na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją.</p> <p>Chore powinny rozpocząć leczenie niraparybem nie później niż 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.</p>
Badania przy kwalifikacji do leczenia niraparybem	<ol style="list-style-type: none"> badanie tomografii komputerowej miednicy, jamy brzusznej i klatki piersiowej. Badanie rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w przypadku wskazań klinicznych; morfologia krwi z rozmazem; oznaczenie w surowicy stężenia: <ol style="list-style-type: none"> kreatyniny; bilirubiny; oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT); oznaczenie stężenia CA125; test ciążyowy (dotyczy kobiet w okresie prokreacyjnym, u których nie wykonano radykalnego wycięcia narządu rodnego); inne badania w razie wskazań klinicznych.
Badania laboratoryjne w trakcie leczenia niraparybem	<ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem – raz w tygodniu w pierwszym miesiącu terapii, następnie co miesiąc i w razie konieczności modyfikacji dawkowania; oznaczenie stężenia w surowicy: <ol style="list-style-type: none"> kreatyniny, bilirubiny; oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT); oznaczenie stężenia CA125; inne badanie w razie wskazań klinicznych. <p>Badania wykonuje się nie rzadziej niż 1 raz w miesiącu.</p>
Monitorowanie skuteczności leczenia niraparybem	<ol style="list-style-type: none"> oznaczenie stężenia CA125 co miesiąc lub w przypadku podejrzenia progresji choroby nowotworowej; badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; przy wzroście stężenia CA125 - stwierdzonym w dwóch kolejnych oznaczeniach, dokonanych w odstępie co najmniej 1 tygodnia - przekraczającym 2-krotną wartość nadiru (u chorych z wartością wyjściową poza zakresem normy) lub 2-krotnie górną granicę normy: badanie

	tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych. W przypadku braku objawów progresji w badaniu obrazowym (TK/RMI) kolejne badanie obrazowe wykonuje się nie wcześniej niż za 3 miesiące, chyba że wcześniej wystąpią objawy kliniczne progresji choroby nowotworowej. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.
--	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Zejula w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”. Terapia podtrzymująca niraparybem byłaby pierwszą opcją terapeutyczną możliwą do zastosowania u pacjentek spełniających kryteria do programu lekowego bez mutacji BRCA1/2 oraz drugą opcją w przypadku pacjentek z mutacją BRCA1/2, obok aktualnie refundowanego olaparybu. Co za tym idzie, wnioskowane wskazanie jest szersze niż to, w ramach którego dostępny jest obecnie olaparyb.

Populacja określona we wniosku refundacyjnym zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym. Wskazania określone kryteriami włączenia do ocenianego programu lekowego doprecyzowują populację docelową m.in. pod względem stanu sprawności wg ECOG czy parametrów biochemicznych.

W badaniu PRIMA stanowiącym podstawę analizy klinicznej wnioskodawcy wykluczano chore w III stopniu zaawansowania bez widocznej choroby resztkowej po pierwotnym zabiegu cytoredukcji oraz chore z więcej niż 2 zabiegami cytoredukcyjnym. Powyższe wskazuje, że analizy wnioskodawcy obejmują populację węższą niż wnioskowana (zgodnie z zapisami zaproponowanego programu lekowego).

Produkt leczniczy Zejula ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwi także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej, a zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: **C56 – nowotwór złośliwy jajnika**
 C57 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych
 C48 – nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej

Definicje, etiologia i patogeneza

Rak jajnika

Rak jajnika stanowi heterogenną grupę patologii, które klasyfikowane są ze względu na typ histologiczny i stopień zróżnicowania. Wyróżnia się m.in. raki surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, Brennera, mieszane i niezróżnicowane/niesklasyfikowane. W każdym przypadku należy dążyć do określenia zróżnicowania histologicznego, przy czym wyróżnia się 3 stopnie zróżnicowania: rak wysokozróżnicowany – G1 (< 5% utkania części litej), rak średniozróżnicowany – G2 (6-50% utkania części litej) i rak niskozróżnicowany – G3 (> 50% utkania części litej). Aktualnie stosowany jest również podział na typ surowiczy niskozróżnicowany (ang. high grade) i wysokozróżnicowany (ang. low grade).

Około 15-24% przypadków raka jajnika stanowią dziedziczne postaci tego nowotworu, za które odpowiedzialne są mutacje w genach. W większości (ok. 90-95%) przypadków dziedzicznego raka jajnika występują mutacje w genach BRCA1 lub BRCA2 (mutacje germinalne, ang. germlinal BRCA mutation – gBRCAm). Rak jajnika z mutacją w genach BRCA obejmuje również przypadki sporadycznych mutacji (ang. somatic BRCA mutation – BRCAm).

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2;
- 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 zapłodnienia *in vitro*;
- hormonalna terapia zastępcza.

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

Rak jajowodu

Pierwotny rak jajowodu stanowi rzadki nowotwór o nie do końca znanej etiologii. Histologicznie i klinicznie przypomina raka jajnika.

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.

Pierwotny rak otrzewnej

Pierwotny surowiczy rak otrzewnej (inaczej: powierzchniowy surowiczy rak brodawkowy, pozajajnikowy pierwotny rak otrzewnej) jest rzadkim złośliwym guzem nabłonkowym, który rozwija się z otrzewnej wyścielającej miednicę i jamę brzuszną. Klinicznie oraz histologicznie przypomina zaawansowanego raka jajnika.

Tabela 5. Rak jajnika, jajowodu, otrzewnej: aktualna klasyfikacja stopni zaawansowania według International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO, wersja 2014)

I stopień: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów	IA	Guz ograniczony do 1 jajnika lub jajowodu (nienaruszona ciągłość torebki guza) brak zmian na powierzchni jajnika lub jajowodu, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej
	IB	Guz ograniczony do 2 jajników lub jajowodów (nienaruszona ciągłość torebki guzów) brak zmian na powierzchni jajników lub jajowodów, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej
	IC	Guz ograniczony do 1 lub 2 jajników lub 2 jajowodów z:
	- IC1	- śródoperacyjnym uszkodzeniem ciągłości torebki
	- IC2	- naruszoną ciągłością torebki przed operacją lub
	- IC3	- obecnością guza na powierzchni jajowodu lub jajnika, komórkami nowotworowymi w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnowej
II stopień: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów z zajęciem struktury miednicy mniejszej (poniżej płaszczyzny wchodu miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej	IIA	Zajęcie i/lub wszczyepy na powierzchni macicy i/lub jajowodu/jajowodów
	IIIB	Zajęcie innych struktur miednicy mniejszej
III stopień: nowotwór obejmujący 1 lub 2 jajniki lub jajowód/jajowody, lub pierwotny rak otrzewnej z przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych	IIIA1	Przerzuty nowotworowe obecne tylko w węzłach chłonnych zaotrzewnowych (potwierdzony cytologicznie lub histologicznie)
	- IIIA1(i)	- szerokość przerzutów w największym wymiarze ≤ 10 mm
	- IIIA1(ii)	- szerokość przerzutów w największym wymiarze > 10 mm
	IIIA2	Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą (powyżej płaszczyzny wchodu miednicy) z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych
	IIIB	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy ≤ 2 cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu)
IIIC	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy > 2 cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich mięszu)	
IV stopień: odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej)	IVA	Wysiłek w jamie opłucnowej z potwierdzonymi cytologicznie komórkami nowotworowymi
	IVB	Przerzuty do mięszu wątroby i śledziony oraz przerzuty do narządów poza jamą brzuszną (włączając w to węzły chłonne pachwinowe i węzły chłonne poza jamą brzuszną)

[KRN, PTGO 2017, PTOK 2013, AWA Lynparza 2020, Orpha.net, Zalewski 2015]

Subpopulacje HRD (z deficytem w mechanizmie homologicznej rekombinacji, ang. homologous recombination deficiency) oraz HRP (ze sprawnym mechanizmem homologicznej rekombinacji, ang. homologous recombination proficiency) – pojęcia

HRD, deficyt w mechanizmie homologicznej rekombinacji – nieprawidłowość w naprawie DNA w rekombinacji homologicznej. W nowotworach spowodowany jest mutacjami w genach BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D lub PALB2.

W badaniu PRIMA (patrz. dalsze części AWA) pacjentów z subpopulacji HRD cechował wynik niestabilności genomowej wynoszący ≥ 42 lub obecność szkodliwej lub potencjalnie szkodliwej mutacji BRCA 1/2.

HRP, sprawny mechanizm homologicznej rekombinacji – obejmuje scenariusz, w którym komórki/komórki nowotworowe są w stanie skutecznie naprawiać uszkodzenia DNA. Często wiąże się z pierwotną lub nabytą opornością na inhibitory PARP, inhibitory topoizomerazy lub sole platyny.

W badaniu PRIMA (patrz. dalsze części AWA) pacjentów z subpopulacji HRP cechował wynik niestabilności genomowej wynoszący < 42 oraz brak szkodliwej lub potencjalnie szkodliwej mutacji BRCA 1/2.

[Miller 2020, Gonzalez-Martin 2019]

Epidemiologia

Rak jajnika

Według raportu Krajowego Rejestru Nowotworów z 2020 roku w Polsce w 2018 roku nowotwór złośliwy jajnika był piątym najczęściej stwierdzanym nowotworem złośliwym u kobiet. Zachorowalność (ESP2013⁵) wyniosła wtedy 18,4/100 000, co stanowiło 4,5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych u kobiet.

Nowotwór złośliwy jajnika był również czwartą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce. Standardyzowany współczynnik umieralności (ESP2013) wyniósł 13,9/100 000, co stanowiło 6,1% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet.

III stopień zaawansowania dotyczy większości przypadków raka jajnika. O ile częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych w stopniach zaawansowania I i II wynosi 9% i 36%, to w III stopniu zaawansowania sięga już 55%.

[KRN 2020, AWA Lynparza 2020, Zalewski 2015]

Rak jajowodu

Przypuszcza się, że nowotwory jajowodu są rzadkie. Natomiast doniesienia histologiczne, molekularne i genetyczne wskazują, że nawet 80% guzów sklasyfikowanych jako surowicze raki jajnika lub otrzewnej mogą wywodzić się z końcowej części jajowodu. W związku z powyższym częstość występowania raka jajowodów może być znacznie niedoszacowana. **Wg FIGO surowicze raki jajnika, jajowodu i otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości powinny być rozpatrywane łącznie.**

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.

Zagraniczne źródła podają, iż częstość występowania kształtuje się na poziomie 0,14-1,8% wszystkich złośliwych nowotworów żeńskiego narządu rodno, a zachorowalność wynosi około 3,6/1 000 000 kobiet. Rozpoznaje się go najczęściej w 4-6. dekadzie życia – średni wiek zachorowania to 55. rok życia.

[FIGO 2018, KRN, Cieminiski 2013, AWA Lynparza 2020]

Pierwotny rak otrzewnej

Zazwyczaj pierwotny rak otrzewnej jest klasyfikowany do grupy nowotworów złośliwych przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (ICD-10: C48). 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 2018 r. odnotowano 3 734 przypadków zachorowań na raka jajnika, więc przez analogię do danych światowych, w tym samym czasie rak otrzewnej powinien być rozpoznany u przynajmniej 373 kobiet.

[AWA Lynparza 2020, KRN 2020]

⁵ ESP2013 – standaryzacja współczynników według standardowej populacji Europy z 2013 r. – metoda rekomendowana przez Eurostat.

Tabela 6. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48) w Polsce w 2018 roku (dane obejmują wyłącznie kobiety) [KRN 2020]

ICD-10	Zachorowania [na 100 000]		Zgony [na 100 000]	
	ASW ⁶	ESP2013	ASW ¹	ESP2013
C56	10,7	18,4	6,5	13,9
C57	0,3	0,7	0,4	0,9
C48	0,3	0,6	0,3	0,6

Tabela 7. Liczba bezwzględna zachorowań na raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48) w latach 2014-2018 (dane obejmują wyłącznie kobiety) [KRN 2020]

ICD-10	2014	2015	2016	2017	2018
C56	3 722	3 735	3 717	3 775	3 734
C57	178	148	115	136	143
C48	104	98	123	101	119

Tabela 8. Liczba bezwzględna zgonów z powodu raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48) w latach 2014-2018 (dane obejmują wyłącznie kobiety) [KRN 2020]

ICD-10	2014	2015	2016	2017	2018
C56	2 678	2 768	2 639	2 670	2 829
C57	309	236	185	200	182
C48	135	140	125	114	129

Rokowanie

Rak jajnika, rak jajowodu, pierwotny rak otrzewnej

Według danych KRN standaryzowane wskaźniki 5-letnich przeżyć u chorych na raka jajnika (tj. z rozpoznaniem obejmującym kody ICD-10: C48.0-C48.2, C56.9, C57.0-C57.4, C57.7-C57.9) w Polsce w latach 2005–2009 wynosiły 34,3%. W większości krajów europejskich wskaźniki netto wynosiły 30-40%, chociaż w ośmiu europejskich krajach przekraczały 40% (najwyższe w Szwecji, Norwegii i Belgii).

[KRN, Didkowska 2013]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 9. Liczebność populacji według danych NFZ

Populacja	2018	2019	2020
<i>Kobiety w wieku ≥ 18 r.ż., z rozpoznaniem wg ICD-10: C56 lub C57 lub C48, które otrzymały karboplatinę lub cisplatinę w ramach chemioterapii</i>	6 571	6 664	6 275

Tabela 10. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań z ocenianym wskazaniem w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
dr hab. n. med. Wiesław Bal Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	„5 000”	„3 700”	„1 700”
prof. dr hab. n. med. Kazimierz Pityński Konsultant wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„Brak informacji”	„Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2018 roku na nowotwory złośliwe jajnika C56 zachorowało 3734 kobiety. Nowotwory nabłonkowe stanowią około 90-95% nowotworów złośliwych jajnika (70-75% rak niskozróżnicowany). Około 70-75% z nich	„Z nowych zachorowań w 2018 roku ok. 70% z 1880 pacjentek, tj. ok. 1300 kobiet”

⁶ ASW – standaryzacja współczynników **według standardowej populacji świata** ASW (tzw. Segi standard) – metoda tradycyjnie stosowana w publikacjach Krajowego Rejestru Nowotworów.

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań z ocenianym wskazaniem w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
		diagnozowanych jest w III lub IV stopniu zaawansowania wg klasyfikacji FIGO. Około 80% tych przypadków odpowie na chemioterapię uzupełniającą opartą na preparatach platyny”	
dr hab. n. med. Grzegorz Panek Konsultant wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„ok. 1000 chorych”	„3700”	„1500 ok. 60%”
prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej	„Mapy potrzeb zdrowotnych zawierają ogólną chorobowość nowotworów ginekologicznych w Polsce, jednak nie jest możliwe wyodrębnienie populacji dla niraparybu, ponieważ możliwość włączenia terapii niraparybem istnieje jedynie w krótkim okresie po uzyskaniu odpowiedzi na związku platyny, chore te nie będą się kumulować i chorobowość dla poszukiwanego stanu klinicznego powinna być zbliżona do zapadalności”	„Dokładne dane dla populacji określonej wskazaniem dla niraparybu są niedostępne. Wg KRN w 2018 roku wykryto ok 3700 przypadków raka jajnika (C56), a z danych NFZ wynika, że ok 3400 pacjentek z rakiem jajnika leczonych było w pierwszej linii chemioterapią (bez względu na zaawansowanie wg FIGO), której skuteczność (z udziałem platyny) w pierwszej linii to 60-65%. Wg Zaleceń PTGO 70% chorych ma rozpoznanie w stadiach III/IV, a wg wytycznych FIGO niskozróżnicowany rak stanowi ok. 70%, więc do niraparybu w terapii podtrzymującej mogłoby się kwalifikować ok. 1000-1100 chorych.”	„Początkowo odsetek włączonych chorych do programu lekowego będzie niewielki (30-40%) co stanowi ok 300-400 pacjentek. Dodatkowo część z tej populacji (BRCA+) może być poddana terapii olaparybem.”

Tabela 11. Oceniana populacja pacjentów według ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny	Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu
dr hab. n. med. Wiesław Bal Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	„Tak z mutacją BRCA”	„Nie”	„Wprowadzenie leczenia refundowanego innego niż bewacyzumab”
prof. dr hab. n. med. Kazimierz Pityński Konsultant wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„1. Grupa pacjentek z mutacją germinálną BRCA 2. Grupa pacjentek z widoczną chorobą resztkową po pierwotnej operacji cytoredukcyjnej lub operacji interwałowej.”	„Zgodnie z aktualnymi wytycznymi NCCN niraparib nie jest rekomendowany, jeżeli pacjentka ma typ dziki BRCA1/2 lub nieznan jest status mutacji BRCA1/2 i w leczeniu pierwotnym miała zastosowany bewacyzumab.”	„Zaawansowany rak jajnika powinien być diagnozowany i leczony w wyspecjalizowanym ośrodku. Pozwoli to na precyzyjne leczenie I linii, składające się z odpowiedniego zastosowania optymalnej chirurgii i leczenia systemowego, prawidłową kwalifikację do programów lekowych i utrzymanie pacjentki w dobrym stanie ogólnym.”
dr hab. n. med. Grzegorz Panek Konsultant wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej	„Mutacje BRCA1/2 i zaburzenia rekombinacji homologicznej – ok. 25%”	„Nie ma takiej grupy. Wszystkie subpopulacje chorych miały wydłużenie mediany PFS choć w różnym stopniu”	„Refundacja kosztów”

Ekspert kliniczny	Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu
prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej	„Wszystkie pacjentki, które będą kwalifikowały się do leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego, skorzystają z terapii.”	„Nie ma takiej grupy chorych.”	„Utworzenie sieci wyspecjalizowanych ośrodków leczenia raka jajnika. Dostęp do innowacyjnych terapii (PARPi).”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK, www.ptok.pl);
- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTG/PTGIN, <https://www.ptgin.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO, www.esmo.org);
- European Society of Gynaecological Oncology (ESGO, <https://www.esgo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN, www.nccn.org);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, <http://www.sign.ac.uk>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk>);
- Alberta Health Services (AHS, www.albertahealthservices.ca);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO, www.asco.org);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC, <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC, <https://kce.fgov.be/>);
- British Gynaecological Cancer Society (BGCS, www.bgcs.org.uk);
- Agency for Clinical Innovations (ACI, www.aci.health.nsw.gov.au);
- Trip Database – Turning Research Into Practice (<https://tripdatabase.com>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17-18.05.2021 r. (aktualizacja 27.05.2021 r.) Wykorzystano słowa kluczowe: *rak jajnika / ovarian/ovary cancer, rak jajowodu / fallopian tube cancer, rak otrzewnej / peritoneum cancer*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne, opracowane przez 14 organizacji. Wyszukiwano zalecenia ukierunkowane na leczenie dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskoróżnicowanym rakiem jajnika (ang. high grade), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny (i nie doszło do nawrotu choroby). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGO 2017 (Polska)	<p>Zalecenia dotyczą diagnostyki i leczenia raka jajnika</p> <p><u>CTH, leczenie konsolidujące i ocena wyników leczenia zaawansowanego raka jajnika:</u></p> <p>W grupie chorych w IV stopniu zaawansowania, w III stopniu zaawansowania z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy >1 cm oraz u chorych nieoperowanych leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu ze standardową CTH (paklitaksel i karboplatyna) z następowym leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) istotnie wydłuża czas do nawrotu (PFS) i czas przeżycia (OS).</p> <p>Wskazano, że systemowe leczenie konsolidujące u chorych z całkowitą remisją po pierwszej linii CTH nie wpływa na poprawę wyników leczenia. Po uzyskaniu całkowitej remisji klinicznej, u chorych prowadzi się obserwację (w tym badania kontrolne).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i>
PTG 2016 (Polska)	<p>Rekomendacje dotyczą postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika</p> <p>Leczenie farmakologiczne i kontrola po leczeniu zaawansowanego raka jajnika:</p> <p>Po pierwotnej cytoredukcji nie włącza się leczenia biologicznego. Po wykonaniu suboptymalnej cytoredukcji chora kwalifikuje się do CTH oraz leczenia antyangiogennego.</p> <p>Każda chora po zakończonym leczeniu raka jajnika powinna być poddana kontroli onkologicznej.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
PTOK 2013 (Polska)	<p>Zalecenia dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach kobiecego układu płciowego – poniżej opisano zalecenia dotyczące nowotworów złośliwych jajnika</p> <p><u>CTH, leczenie konsolidujące i obserwacja po leczeniu:</u></p> <p>Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z CTH (paklitaksel i karboplatyna) z następowym leczeniem podtrzymującym (bewacyzumab w monoterapii) wydłuża czas przeżycia do wystąpienia nawrotu choroby. Dostępne wyniki badań wskazują, że leczenie bewacyzumabem istotnie wydłuża czas przeżycia jedynie u chorych z pozostawionymi po cytoredukcji resztkami o wielkości powyżej 1 cm w III i IV stopniu zaawansowania.</p> <p>Wartość systemowego leczenia konsolidującego u chorych z całkowitą remisją po pierwszej linii CTH nie została potwierdzona.</p> <p>Po zakończeniu CTH I linii u chorych należy prowadzić obserwację. Chore, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną, powinny podlegać kontroli. Nie jest uzasadnione rozpoczynanie CTH II linii jedynie w sytuacji wzrostu CA125 – nie wydłuża to czasu przeżycia, natomiast pogarsza jego jakość.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
ESMO 2013, 2020 ⁷ ESMO 2020 COVID19 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w raku jajnika w stopniu II-IV wg FIGO:</p> <p>U chorych z zaawansowanym rakiem jajnika z niekorzystnymi czynnikami ryzyka (IV stopień zaawansowania lub suboptymalny zabieg cytoredukcji), u których zastosowano chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem zaleca się kontynuowanie bewacyzumabu (I, B).</p> <p>Wartość i rodzaj obserwacji po leczeniu pierwotnym mają słabe podstawy naukowe, w związku z czym praktyka jest różna.</p> <p><u>Rekomendacje specyficzne dotyczące postępowania z pacjentami podczas pandemii COVID-19 (brak stopnia rekomendacji) – leczenie choroby zaawansowanej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pooperacyjna CTH (oparta na platynie) u pacjentów z nowotworem niskozróżnicowanym; istotne jest testowanie pacjentów w kierunku BRCA w celu włączenia terapii inh bitorami PARP; • należy zachować ostrożność w stosowaniu bewacyzumabu z uwagi na związane z nim ryzyko nadciśnienia (mogące wpłynąć na zaostrzenie objawów COVID-19); • terapia podtrzymująca inh bitorami PARP stosowana w przypadku niskozróżnicowanego raka jajnika z mutacją BRCA po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na pochodnych platyny. <p><i>Poziom dowodów: I – przynajmniej jedno duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką (niskim ryzykiem błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe RCT lub duże RCT z niejasnym ryzykiem błędów (o niższej jakości metodologicznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie eksperckie.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji: A – silnie rekomendowane: silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną; B – generalnie rekomendowane: silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; C – opcjonalnie rekomendowane: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyść nie przeważa nad ryzykiem (działania niepożądane, koszty, itd.); D – generalnie nierekomendowane: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych; E – nierekomendowane: silne dowody przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych.</i></p>
NICE 2021 (Wielka Brytania)	<p>Rekomendacje dotyczą postępowania w zaawansowanym (stadium II-IV) raku jajnika</p> <p>Po pierwszej linii CTH zaleca się leczenie podtrzymujące. U chorych z niskozróżnicowanym zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (III-IV wg FIGO) rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem, o ile nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na CTH pierwszej linii opartej na platynie z bewacyzumabem oraz nowotwór jest związany z defektem rekombinacji homologicznej (HRD, ang. homologous recombination deficiency), • niraparyb o ile nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na CTH pierwszej linii opartą na platynie, • olaparyb, o ile u chorego wykazano mutację BRCA i nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na CTH pierwszej linii opartą na platynie. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>

⁷ E-aktualizacja z 01.04.2020 r. (<https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-ovarian-cancer-treatment-recommendations>)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>SIGN 2018 (Szkocja)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w raku jajnika <u>Leczenie choroby zaawansowanej:</u> Na czas opracowywania wytycznych wskazano, że trwają badania nad terapią podtrzymującą inhibitorami PARP po pierwszej linii CTH (badania SOLO-1 i PRIMA). <u>Leczenie podtrzymujące:</u> Pomimo dobrych początkowych odpowiedzi na terapię u większości chorych na raka jajnika dochodzi do nawrotów. Powyższe, doprowadziło do wzrostu zainteresowania terapią podtrzymującą w celu opóźnienia nawrotów i/lub zwiększenia przeżycia.</p> <ul style="list-style-type: none"> W zaawansowanym raku jajnika CTH podtrzymująca nie powinna być podawana po standardowej CTH I linii (A). <p><i>Siła rekomendacji:</i> A – przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione jako 1++ i bezpośrednio dotyczące populacji docelowej lub zbiór dowodów opierający się na badaniach ocenionych jako 1+ bezpośrednio dotyczących populacji docelowej, wykazujących ogólną spójność wyników; B – zbiór dowodów opierający się na badaniach ocenionych jako 2++ bezpośrednio dotyczących populacji docelowej, wykazujących ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1++ lub 1+; C – zbiór dowodów opierający się na badaniach ocenionych jako 2+ bezpośrednio dotyczących populacji docelowej, wykazujących ogólną spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2++; D – dowody poziomu 3 lub 4 lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2+; dobra praktyka – rekomendowana najlepsza praktyka oparta na klinicznym doświadczeniu autorów wytycznych.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i> 1++: wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1+: prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1-: metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego; 2++: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych oraz wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych z bardzo niskim ryzykiem błędu; 2+: prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu; 2-: badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędu; 3: badania nieanalityczne (ang. non-analytic studies), opisy i serie przypadków; 4: opinia ekspercka.</p>
<p>BGSC 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą raka jajnika, raka jajowodu/pierwotnego raka otrzewnej: <u>Leczenie choroby zaawansowanej (II-IV wg FIGO):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia biologiczna lekami antyangiogennymi: Terapia celowana podawana jako terapia podtrzymująca, dodana do konwencjonalnej chemioterapii pierwszej linii, wykazuje wydłużenie PFS, ale nie OS. Dodanie do terapii leków antyangiogennych zwiększa jej toksyczność (A). <p>W ramach terapii celowanej opisano badania dotyczące bewacyzumabu, pazopanibu i nintedanibu, między innymi wśród pacjentów po pierwszej linii chemioterapii, u których nie doszło do progresji choroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> Obserwacja: Podczas wizyt kontrolnych niezbędna jest dokładna analiza historii choroby oraz ocena nowych i potencjalnie związanych z nowotworem objawów (C). <p>Wskazano, że obserwacja zapewnia możliwość oceny ryzyka i/lub wystąpienia nawrotu choroby, a także całościowej oceny pacjentów pod kątem bieżących problemów fizycznych, psychologicznych, emocjonalnych, finansowych i seksualnych związanych z leczeniem.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i> patrz. SIGN 2018.</p>
<p>KCE 2016 (Belgia)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w raku jajnika <u>Leczenie choroby zaawansowanej:</u> Obserwacja: Po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu (CTH) zaleca się rutynowe regularne wizyty kontrolne w celu ewentualnego leczenia skutków ubocznych terapii, dalszego wsparcia psychospołecznego, monitorowania wyników do celów badawczych i wczesnego wykrywania nawrotów choroby.</p> <p><i>Poziom dowodów:</i> wysoki – istnieje silne przekonanie, że rzeczywiste efekty są zbliżone do oszacowanych efektów interwencji (oparte na RCT bez istotnych ograniczeń lub jednoznacznych dowodach z badań obserwacyjnych); umiarkowany – istnieje umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różny (oparte na RCT z istotnymi ograniczeniami); niski – istnieje ograniczone przekonanie o oszacowanym efekcie interwencji: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanego (oparte na RCT z bardzo istotnymi ograniczeniami, badaniach obserwacyjnych lub seriach opisów przypadków); bardzo niski – istnieje bardzo niskie przekonanie o oszacowanym efekcie interwencji: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie się różnił od oszacowanego (oparte na RCT z bardzo istotnymi ograniczeniami, badaniach obserwacyjnych lub seriach opisów przypadków).</p> <p><i>Stożek rekomendacji:</i> rekomendacja silna – pożądane efekty interwencji wyraźnie przeważają nad skutkami niepożądanymi (interwencja ma zostać wprowadzona do praktyki), lub skutki niepożądane wyraźnie przeważają nad pożądanymi efektami (interwencja nie ma zastosowania w praktyce); rekomendacja słaba – pożądane efekty interwencji prawdopodobnie przeważają nad skutkami niepożądanymi (interwencja prawdopodobnie może zostać wprowadzona do praktyki), lub skutki niepożądane prawdopodobnie przeważają nad pożądanymi efektami (interwencja prawdopodobnie nie ma zastosowania w praktyce).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>SEOM 2020 (Hiszpania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w raku jajnika</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP choroby zaawansowanej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Olaparyb (z lub bez bewacyzumabem) lub niraparyb po częściowej lub całkowitej odpowiedzi na pierwszą linię CTH są skuteczne u pacjentów z mutacją BRCA i są silnie rekomendowane (I, A). • Niraparyb lub olaparyb-bewacyzumab są silnie rekomendowane u pacjentów z guzami HRD (I, A). • W subpopulacji HRP należy rozważyć podtrzymanie niraparybem, a bewacyzumab pozostaje alternatywą (I, B). <p><i>Poziom dowodów: I – przynajmniej jedno prawidłowo zaprojektowane RCT; II – przynajmniej jedno: prawidłowo zaprojektowane badanie kliniczne bez randomizacji / badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe (najlepiej wielośrodkowe) / dramatyczne skutki niekontrolowanych eksperymentów; III – opinie autorytetów / doświadczenie kliniczne, badaniach opisowe / raporty komitetów eksperckich.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji: A – dobre dowody popierające rekomendację stosowania interwencji; B – umiarkowane dowody popierające rekomendację stosowania interwencji; C – słabe dowody na poparcie rekomendacji; D – umiarkowane dowody popierające rekomendację przeciwko stosowaniu interwencji; E – dobre dowody popierające rekomendację przeciwko stosowaniu interwencji.</i></p>
<p>FIGO 2018 (Świat)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą raka jajnika, raka jajowodu/pierwotnego raka otrzewnej:</p> <p><u>Leczenie choroby zaawansowanej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CTH podtrzymująca: brak dowodów na zalecenie CTH podtrzymującej po zakończeniu CTH I linii. • Obserwacja: U pacjentów po zakończeniu leczenia chirurgicznego i CTH prowadzona jest obserwacja (brak zaleceń opartych na dowodach naukowych dotyczących sposobu prowadzenia obserwacji chorych). <p><i>Poziom dowodów: nie podano definicji. Stopień rekomendacji: brak.</i></p>
<p>NCCN 2021 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą raka jajnika, w tym raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej:</p> <p><u>Leczenie stadium II-IV choroby:</u></p> <p>Po zakończeniu CTH systemowej pacjentów należy ocenić pod kątem odpowiedzi w trakcie i po leczeniu oraz monitorować pod kątem długoterminowych powikłań (2A).</p> <p><u>Leczenie po terapii podstawowej, po której nastąpiła odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku, gdy wcześniej <u>nie stosowano</u> bewacyzumabu: <ul style="list-style-type: none"> ○ typ mutacji BRCA1/2 <i>wild-type</i> lub nieznan: obserwacja, jeśli była CR na CTH (2A) lub niraparyb (2A); ○ germinalna lub sporadyczna (ang. somatic) mutacja BRCA1/2: olaparyb (1) lub niraparyb (1). • w przypadku, gdy wcześniej <u>stosowano</u> bewacyzumab: <ul style="list-style-type: none"> ○ typ mutacji BRCA1/2 <i>wild-type</i> lub nieznan: bewacyzumab (2A) lub bewacyzumab+olaparyb (2A) w zależności od rekombinacji homologicznej, ○ germinalna lub sporadyczna mutacja BRCA1/2: bewacyzumab+olaparyb (1) lub olaparyb (2A) lub niraparyb (2A). <p>W wytycznych podkreśla się, że pacjentów należy zachęcać do udziału w badaniach klinicznych (2A).</p> <p><i>Kategorie dowodów naukowych i konsensusu: kategoria 1 – zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa; kategoria 2A – zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa; kategoria 2B – zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa; kategoria 3 – zalecenie na podstawie dowolnego poziomu dowodów, istnieją spore różnice wśród ekspertów NCCN co do zdania czy dana interwencja jest właściwa.</i></p> <p><i>Kategorie preferencji: preferowana interwencja – interwencje oparte na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach; oraz w stosownych przypadkach przystępności ceny; inna zalecana interwencja – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej utrwalonych danych; lub znacznie mniej przystępne cenowo przy podobnych wynikach.</i></p>
<p>ASCO 2020 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne dotyczą stosowania inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika</p> <p><u>Zalecenia dotyczą wyłącznie pacjentów z rakiem jajnika, którzy uprzednio nie otrzymywali inhibitorów PARP.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Powtarzanie terapii inhibitorami PARP w leczeniu raka jajnika nie jest obecnie rekomendowane. Należy rozważyć najlepszy moment wprowadzenia terapii inhibitorami PARP w zależności od indywidualnych cech nowotworu pacjenta. Zaleca się do uczestnictwa w badaniach klinicznych (<i>nieformalny konsensus; korzyści przeważają nad szkodami; dowody niewystarczające; rekomendacja silna</i>) • Chorem z nowozdiagnozowanym rakiem (w tym niskoźródnicowanym) w st. III-IV, które odpowiedziały (całkowicie lub częściowo) na I linię CTH opartej na platynie należy zaproponować terapię podtrzymującą inhibitorami PARP: olaparybem (pacjentki z germinalną lub sporadyczną patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją genów BRCA1 lub BRCA2) lub niraparybem (wszystkie pacjentki) (<i>oparte na dowodach naukowych; korzyści przeważają nad szkodami; dowody wysokiej jakości; rekomendacja silna</i>)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Dodanie olaparybu do bewacyzumabu w ramach terapii podtrzymującej może być proponowane pacjentkom w st. III-IV (m.in. raka zróżnicowanego) z germinálną lub sporadyczną patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją genów BRCA1 lub BRCA2 i/lub niestabilnością genomu, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie CTH w skojarzeniu z bewacyzumabem (<i>oparte na dowodach naukowych; korzyści przeważają nad szkodami; dowody wysokiej jakości; rekomendacja silna</i>). <p>ASCO wierzy, że badania kliniczne nad rakiem są niezbędne do podejmowania decyzji klinicznych i poprawy opieki onkologicznej oraz że wszyscy pacjenci powinni mieć możliwość wzięcia w nich udziału.</p> <p><i>Jakość dowodów naukowych: wysoka – wysoki poziom ufności, że rzeczywisty efekt terapii będzie zbliżony do efektu oszacowanego; średnia – umiarkowany poziom ufności co do oszacowanych efektów: prawdopodobnie rzeczywisty efekt będzie zbliżony do efektu oszacowanego jednak istnieje szansa, że będzie on inny; niska – ograniczony poziom ufności co do oszacowanych efektów: rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od efektu oszacowanego; bardzo niska – bardzo niski poziom ufności co do oszacowanych efektów: rzeczywisty efekt najprawdopodobniej będzie różnił się od efektu oszacowanego.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: wysoka – oznacza, że zalecany sposób postępowania przysłuży się większości lub wszystkim osobom; umiarkowana – nie podano definicji; słaba – oznacza, że zalecany sposób działania nie przysłuży się najlepiej wszystkim osobom i istnieje potrzeba dokładniejszego przeanalizowania sytuacji i preferencji pacjenta; należy rozważyć wszelkie potencjalne korzyści i szkody dla pacjenta.</i></p>
<p>ACI 2019 (Australia)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w nowotworach ginekologicznych</u></p> <p><u>Leczenie zaawansowanego raka jajnika i jajowodu:</u></p> <p>Terapia celowana: Bewacyzumab może być podany po zakończeniu CTH opartej na karboplatynie i paklitakselu.</p> <p>Leczenie podtrzymujące: Terapia podtrzymująca (w postaci CTH lub immunoterapii) po CTH I linii nie ma udowodnionej korzyści klinicznej u pacjentów z zaawansowaną chorobą. Jedyne bewacyzumab wykazuje niewielką poprawę w postaci OS u pacjentek w st. III-IV.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>AHS 2013 (Kanada)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczą raka jajnika, w tym raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej:</u></p> <p>Postępowanie po zastosowaniu CTH I-linii obejmuje obserwację (w tym badania kontrolne).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>

Niraparyb został wymieniony w trzech wytycznych:

- brytyjskich (NICE 2021) i amerykańskich (ASCO 2020): u chorych z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w st. III-IV o ile nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na CTH pierwszej linii opartą na platynie;
- amerykańskich (NCCN 2021): u chorych z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej st. II-IV o ile wcześniej nie stosowano bewacyzumabu lub stosowano, ale pacjentka ma germinálną lub sporadyczną mutację BRCA1/2.

Większość wytycznych wskazuje, że wśród dorosłych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, u których zakończono CTH I linii opartą na pochodnych platyny prowadzi się obserwację/kontrolę (PTGO 2017, PTG 2016, PTOK 2013, ESMO 2020, BGSC 2017, KCE 2016, NCCN 2021, FIGO 2018, AHS 2013).

Ponadto, u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, które uzyskały częściową lub całkowitą odpowiedź na CTH I linii opartą na platynie w terapii podtrzymującej zaleca się: olaparyb, ale wyłącznie u chorych z mutacją w genie BRCA (NICE 2021, NCCN 2021, ASCO 2020), bewacyzumab o ile wcześniej stosowano bewacyzumab z CTH (PTGO 2017, PTOK 2013, ESMO 2020, NCCN 2021, ASCO 2020, ACI 2019, SEOM 2020) lub olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem, o ile wcześniej stosowano bewacyzumab z CTH, a chore mają mutacje w genie BRCA (NICE 2021, NCCN 2021, ASCO 2020). Wytyczne ESMO 2020 wskazują na zasadność stosowania inhibitorów PARP w podtrzymaniu, bez wskazania poszczególnych substancji.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do czterech ekspertów klinicznych i od wszystkich otrzymano odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

	dr hab. n. med. Wiesław Bal Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Kazimierz Pityński Konsultant wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej	dr hab. n. med. Grzegorz Panek Konsultant wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej	prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	- obserwacja - Avastin (bewacyzumab)	- bewacyzumab - olaparyb	- bewacyzumab	„W tej chwili w Polsce nie ma refundowanej terapii podtrzymującej po chemioterapii pierwszej linii, w pełni odpowiadającej zastosowaniu niraparybu.”
Technologia najtańsza	- obserwacja	<i>nie podano</i>	<i>nie podano</i>	„W przypadku pacjentek bez mutacji (BRCA-) brak terapii podtrzymującej występuje u 100% chorych i chore pozostają w tym okresie na obserwacji.”
Technologia najskuteczniejsza	- Avastin (bewacyzumab)	<i>nie podano</i>	- bewacyzumab	„Częściowo podobny charakter leczenia ma zastosowanie olaparyby, ale tylko w grupie chorych posiadających mutację BRCA (ok 20-25% chorych). Jednakże, odsetek chorych aktualnie stosujących olaparyb w grupie chorych z mutacją jest niski ze względu na niedawno wprowadzony program lekowy (od maja 2021 r.).”
Technologie, które zostaną zastąpione przez ocenianą technologię lekową	- obserwacja - Avastin (bewacyzumab)	- bewacyzumab - olaparyb	- bewacyzumab	„Dla części wskazanej populacji dla niraparybu (BRCA-) obecnie nie ma terapii podtrzymującej oraz innego aktywnego leczenia – chore pozostają w obserwacji. Natomiast w przypadku pacjentek z mutacją BRCA, nie widzę problemów ze stosowaniem aktualnie dostępnym leczeniem.”
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Ograniczenia w stosowaniu bewacyzumabu zgodnie z zapisami programu lekowego”	„1. brak refundacji leczenia inhibitorami PARP pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika high grade, które całkowicie lub częściowo odpowiedziały na pierwszą linię chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny 2. brak refundacji terapii bewacyzumabem w połączeniu z olaparibem u pacjentek z potwierdzoną obecnością zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej”	„Cena leków nierefundowanych”	„Dla części wskazanej populacji dla niraparybu (BRCA-) obecnie nie ma terapii podtrzymującej oraz innego aktywnego leczenia – chore pozostają w obserwacji. Natomiast w przypadku pacjentek z mutacją BRCA, nie widzę problemów ze stosowaniem aktualnie dostępnym leczeniem.”
Potencjalne problemy związane ze	„Nie widzę”	„brak”	„Niestaranne przestrzeganie kryteriów kwalifikacyjnych”	„Nie widzę problemów w zastosowaniu terapii doustnej”

	dr hab. n. med. Wiesław Bal Konsultant wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Kazimierz Pityński Konsultant wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej	dr hab. n. med. Grzegorz Panek Konsultant wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej	prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
stosowaniem ocenianej technologii				
Możliwość nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	„Nie widzę”	„Nie widzę, jeżeli będzie prowadzona kontrola ośrodków pod kątem stosowania się do kryteriów kwalifikacji, schematów dawkowania i badań diagnostycznych wykonywanych w programie”	„Migracja chorych między ośrodkami onkologicznymi i zatajanie istotnych elementów dotychczasowego leczenia lub aktualnego uczestnictwa w badaniach klinicznych”	„Nie widzę nadużyć, które mogłyby powstać na skutek zastosowania doustnej terapii niraparybem”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2021.32), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” u dorosłych pacjentek w terapii podtrzymującej z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej refundowane są: olaparyb – w populacji węższej niż wnioskowana – obejmuje chore z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 oraz bewacyzumab, kontynuowany po I linii chemioterapii skojarzonej z bewacyzumabem (do 18 cykli terapii lub przy braku progresji, lub nieakceptowalnych działań niepożądanych).

Ponadto, w leczeniu raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są w ramach chemioterapii:

- w rozpoznaniu C56 (nowotwór złośliwy jajnika) dostępne są: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, melfalan, metotreksat, paklitaksel, tamoksyfen, tiotepa, topotekan (p.o., i.v.), winkrystyna, winorelbina;
- w rozpoznaniu C57 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych) dostępne są: siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, winkrystyna, winorelbina;
- w rozpoznaniu C48 (nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) dostępne są: siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, idarubicyna, ifosfamid, irynotekan, metotreksat, paklitaksel, tiotepa, topotekan (i.v.), winkrystyna, winorelbina.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
obserwacja (brak leczenia podtrzymującego)	<ul style="list-style-type: none"> • „postępowanie zalecane przez polskie i część zagranicznych stowarzyszeń” 	<p>Wybór poprawny.</p> <p>Terapia stosowana (patrz. rozdz. 3.4.1 oraz 3.4.2.) i najtańsza w ocenianej grupie pacjentów. Technologia, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą terapię.</p>
olaparyb (w subpopulacji chorych z obecnością mutacji BRCA)	<ul style="list-style-type: none"> • „terapia zalecana przez część zagranicznych (w tym w najnowszych opiniotwórczych wytycznych NCCN) stowarzyszeń • dotyczy tylko subpopulacji z mutacją BRCA” 	<p>Wybór poprawny.</p> <p>Refundowane w Polsce, aktywne leczenie w części wnioskowanej populacji (subpopulacji chorych z obecnością mutacji BRCA).</p> <p>W związku z wejściem do refundacji OLA w maju 2021 r., na prośbę Agencji, wnioskodawca uzupełnił swoje analizy o dodatkowy komparator.</p>

Ponadto wnioskodawca podkreślił, że „kryteria refundacyjne dla bewacyzumabu obejmują ściśle określoną subpopulację pacjentek, które w ramach programu lekowego mogą otrzymać bewacyzumab w leczeniu podtrzymującym – decyzja podejmowana jest już na etapie rozpoczynania I linii chemioterapii (nie po jej zakończeniu), a zastosowanie bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym nie wymaga potwierdzenia odpowiedzi na I linię chemioterapii, przez co w praktyce klinicznej lek ten nie byłby terapią alternatywną dla niraparybu”.

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 (AKL) wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy była „porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Zejula (niraparyb), stosowanego 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 całkowitą (...) odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny”.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Przegląd przeprowadzony w celu odnalezienia doniesień naukowych porównujących NIR vs BSC+/-PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> „dorosłe pacjentki z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. high grade), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (dalej określane jako: rak jajnika), w tym pacjentki po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej, częściowa lub pełna odpowiedź wg kryteriów RECIST po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny”. <p>Przegląd przeprowadzony w celu odnalezienia doniesień naukowych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego NIR vs OLA:</p> <ul style="list-style-type: none"> j.w., „pacjentki z obecnością mutacji BRCA (dopuszczano badania prowadzone w obrębie szerszej populacji – bez względu na obecność mutacji BRCA, poszukując następnie wyników w obrębie docelowej populacji” 	<ul style="list-style-type: none"> „pacjentki z nowotworem we wcześniejszym stopniu zaawansowania klinicznego brak częściowej lub pełnej odpowiedzi po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny pacjentki z progresującym lub nawrotowym rakiem jajnika”. 	Populacja zawiera się w populacji wnioskowanej. Określono ją szerszej niż to wynika z kryteriów selekcji do wnioskowanego programu lekowego.
Interwencja	<p>Przegląd przeprowadzony w celu odnalezienia doniesień naukowych porównujących NIR vs BSC+/-PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> „niraparyb stosowany w monoterapii podtrzymującej zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego”. <p>Przegląd przeprowadzony w celu odnalezienia doniesień naukowych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego NIR vs OLA:</p> <ul style="list-style-type: none"> j.w., „olaparyb stosowany w monoterapii podtrzymującej zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego”. 	„niraparyb lub olaparyb stosowany w schemacie innym niż zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego”.	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> „najlepsza opieka medyczna w ramach postępowania podtrzymującego 	„inne terapie przeciwnowotworowe stosowane w leczeniu	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	+/- placebo (celem zaślepienia aktywnej terapii podtrzymującej)".	podtrzymującym raka jajnika po odpowiedzi na pierwszą linię chemioterapii"	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> „przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) czas do rozpoczęcia kolejnej terapii (TFST) przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2) jakość życia bezpieczeństwo". 	„ocena farmakokinetyczna i farmakodynamiczna".	Brak uwag. Ekspertki ankietowani przez Agencję jako istotne klinicznie punkty końcowe wskazali: OS, PFS, czas do progresji, TFST, interwał bez chemioterapii (CFI), jakość życia, progresję procesu nowotworowego – kliniczną/radiologiczną oraz nietolerancję leczenia uniemożliwiającą kontynuację leczenia.
Typ badań	<p>Przegląd przeprowadzony w celu odnalezienia doniesień naukowych porównujących NIR vs BSC+/-PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> „badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych przeglądy systematyczne oceniające niraparyb stosowany jako leczenie podtrzymujące po 1 linii chemioterapii w raku jajnika". <p>Przegląd przeprowadzony w celu odnalezienia doniesień naukowych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego NIR vs OLA:</p> <ul style="list-style-type: none"> „badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych w zakresie poszukiwanych podgrup i punktów końcowych". 	„badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej lub dotyczących zagadnień nieobjętych zakresem porównania pośredniego".	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w języku polskim lub angielskim, w odniesieniu do opracowań wtórnych „uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat". 	-	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądach systematycznych dostarczonych przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), Embase oraz Cochrane Library⁸. Jako daty wyszukiwania podano 28.01.2021 r. (w AKL wnioskodawcy) oraz 25.05.2021 r. (w uzupełnieniu do AKL wnioskodawcy). W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł związanych z ocenianą technologią medyczną.

⁸ The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) oraz Health Technology Assessment Database (Technology Assessments).

Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 28.04.2021 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono:

- 1) **porównanie bezpośrednie NIR vs PLC (placebo) w populacji ogólnej (bez względu na obecność mutacji BRCA)**, na potrzeby którego wykonano przegląd systematyczny i włączono:
 - RCT **PRIMA** (publ. pełnotekstowa: Gonzalez-Martin 2019, doniesienia konferencyjne: Dhalstrand 2020⁹, Gonzalez-Martin 2019a, Graybill 2020¹⁰, Mirza 2020¹¹, Pothuri 2020¹², Monk 2019¹³), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo NIR vs PLC;
- 2) **porównanie pośrednie NIR vs OLA w subpopulacji pacjentek z obecnością mutacji BRCA**, na potrzeby którego wykonano przegląd systematyczny i włączono:
 - RCT **PRIMA** (j.w.) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo NIR vs PLC;
 - RCT **SOLO** (publ. pełnotekstowa: Moore 2018, doniesienia konferencyjne: Banerjee 2020, Friedlander 2020) porównujące OLA vs PLC.

Ponadto, do analizy włączono 10 opracowań wtórnych (publ. pełnotekstowe: Gong 2020, Haddad 2020, Ibrahim 2020, Jiang 2020, Lee 2020, Lin 2021, Ruscito 2020, Shao 2020, Stemmer 2020, Tew 2020¹⁴), w których przeprowadzono przeglądy systematyczne w celu oceny skuteczności inhibitorów PARP stosowanych w raku jajnika lub nowotworach pochodzenia epitelialnego (w tym NIR w leczeniu podtrzymującym po I linii CTH w zaawansowanym raku jajnika).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
PRIMA (Gonzalez-Martin 2019) <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline	Randomizowane, wielośrodkowe ⁹ , podwójnie zaślepione badanie III fazy porównujące NIR vs PLC u pacjentów z nowozdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika, u których raportowano odpowiedź na CTH opartą na platynie. <u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i> . <u>Okres obserwacji, mediana (zakres):</u> 13,8 (<1,0-28,0) mies. (okres randomizacji: lipiec 2016 r. – czerwiec 2018 r.) <u>Interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> • NIR: <ul style="list-style-type: none"> - zgodnie z pierwotną wersją protokołu pacjentki otrzymywały stałą dawkę 300 mg dziennie, p.o.; 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - kobiety, wiek ≥ 18 lat, - nowozdiagnozowany zaawansowany rak jajnika, jajowodu lub otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania w stadium III lub IV wg FIGO, o histologii surowiczej lub endometrioidalnej, - nieoperacyjny rak III i IV st. wg FIGO, - operacyjny rak IV st. wg FIGO, - po CTH neoadjuwantowej i zabiegu cytoredukcji odroczonej, - widoczna chorobą resztkową po pierwotnym zabiegu cytoredukcji, - po ≥ 6 i ≤ 9 cyklach CTH opartej na platynie, - po ≥ 2 cyklach pooperacyjnej CTH opartej na platynie w przypadku pacjentek po zabiegu cytoredukcji odroczonej, - całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie po ≥ 3 cyklach CTH, 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. progression free survival) oceniane przez niezależną, zaślepią komisję (BICR, ang. Blinded Independent Central Review) oraz przez badacza. <u>Kluczowy drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival), <u>Pozostałe drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> - czas do rozpoczęcia kolejnej terapii (TFST, ang. time to first subsequent therapy), - przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2, czas do progresji choroby w czasie otrzymywania przez pacjentkę kolejnej terapii przeciwnowotworowej),

⁹ analiza bezpieczeństwa w subpopulacjach wg wieku pacjentów: <65 r.ż i ≥ 65 r.ż. (patrz. rozdz. 5.5. AKL wnioskodawcy).

¹⁰ informacje odnośnie dodatkowej analizy wykonanej lokalnie przez badaczy (patrz. rozdz. 5.4.1.4. AKL wnioskodawcy).

¹¹ analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem otrzymywanej dawki początkowej leku – pacjentek otrzymujących ustaloną dawkę 300 mg na dzień oraz grupy otrzymującej zindywidualizowaną dawkę początkową – 200 mg lub 300 mg dziennie, w zależności od masy ciała lub liczby płytek krwi (patrz. rozdz. 5.4.1.2. oraz 5.5. AKL wnioskodawcy).

¹² analiza jakości życia zależnego od zdrowia (patrz. rozdz. 5.4.5. AKL wnioskodawcy oraz 4.2.1.1. niniejszej AWA).

¹³ dodatkowe wyniki oceny bezpieczeństwa, w podgrupach j.w. (patrz. rozdz. 5.5. AKL wnioskodawcy).

¹⁴ patrz. wytyczne ASCO 2020 uwzględnione w niniejszej AWA.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- po aktualizacji protokołu (27.11.2017 r.) dodano ustalenie dotyczące dawki 200 mg dziennie, przeznaczonej dla chorych z masą ciała < 77 kg, liczbą płytek krwi < 150 000 komórek/mm³ lub przy wystąpieniu obu tych czynników.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC: <p>- dopasowane wyglądem do NIR, podawane w analogicznym schemacie, p.o.</p> <p>Interwencje podawano w 28-dniowych cyklach przez 36 mies. lub do progresji choroby.</p> <p>Redukcja dawki i lub przerwanie leczenia było dopuszczalne w przypadku wystąpienia nietolerowanej przez pacjenta toksyczności.</p>	<p>- stężenie CA-125 w granicach normy, lub zmniejszenie stężenia CA-125 o więcej niż 90% podczas chemioterapii, ustabilizowane w ciągu 7 dni,</p> <p>- stopień sprawności ECOG 0-1.</p> <p><u>Liczba pacjentów: ITT N = 733^b</u> Grupa NIR N = 487, w tym: - N HRD BRCA+ = 152 - N HRD BRCA- = 95 - N HRP = 169 - N nieokreślone HRD/HRP = 71 Grupa PLC N = 246, w tym: - N HRD BRCA+ = 71 - N HRD BRCA- = 55 - N HRP = 80 - N nieokreślone HRD/HRP = 40</p> <p>Analizę skuteczności klinicznej prowadzono wśród wszystkich pacjentek poddanych randomizacji (ITT), natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji pacjentek, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę zaplanowanej terapii.</p>	<p>- punkty końcowe raportowane przez pacjentki (na podstawie oceny kwestionariuszy FOSI, EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30/OV28),</p> <p>- czas do progresji choroby wg markera CA-125,</p> <p>- bezpieczeństwo wg NCI CTCAE v4.03.</p>
<p>SOLO1 (Moore 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca, Merck.</p>	<p>Randomizowane, wielośrodkowe^c, podwójnie zaślepienie badanie III fazy porównujące OLA vs PLC u pacjentów z nowozdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika, u których raportowano odpowiedź na CTH opartą na platynie.</p> <p><u>Typ hipotezy: superiority.</u></p> <p><u>Okres obserwacji, mediana (rozstęp ćwiartkowy):</u> - <u>Moore 2018:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gr. OLA: 40,7 (34,9; 42,9) mies. • gr. PLC: 41,2 (32,2; 41,6) mies. <p>- <u>abstrakty Banerjee 2020, Friedlander 2020:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gr. OLA: 4,8 lat. • gr. PLC: 5,0 lat. <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OLA: <p>- 300 mg dwa razy dziennie, p.o.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC: <p>- dopasowane wyglądem do OLA, podawane w analogicznym schemacie, p.o.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kobiety, wiek ≥ 18 lat, - nowozdiagnozowany zaawansowany rak jajnika, jajowodu lub otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania w stadium III lub IV wg FIGO, o histologii surowiczej lub endometrioidalnej, - obecność mutacji BRCA1 lub BRCA2, - u chorych w III st. zaawansowania wykonano przynajmniej 1 zabieg cytoredukcji, u chorych w IV st. zaawansowania przeprowadzona biopsja i/lub zabieg cytoredukcji, - po I linii CTH opartej na platynie (≥ 6 i ≤ 9 cykli) oraz uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, bez cech progresji choroby, jak i bez wzrastającego stężenia CA-125; nie włączano pacjentek z chorobą stabilną po zakończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na platynie; - stężenie CA-125 w granicach normy (≤ GGN) lub jeśli pierwszy pomiar wskazuje na wartości > GGN, konieczne jest przeprowadzenie drugiej oceny – jeśli w drugiej ocenie wartość wynosi ≤ 15% wartości pierwszej pacjent kwalifikuje się do randomizacji; - stopień sprawności ECOG 0-1. <p><u>Liczba pacjentów: ITT N = 391^d</u> Grupa OLA N = 260 Grupa PLC N = 131</p> <p>Analizę skuteczności klinicznej prowadzono wśród wszystkich pacjentek poddanych randomizacji (ITT), natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji pacjentek,</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS oceniane przez badaczy oraz przez BICR (w ramach analizy wrażliwości). <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - OS, - PFS2, - TFST, - czas do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (TFST2, ang. time to second subsequent therapy), - jakość życia związana ze zdrowiem (na podstawie oceny kwestionariusza FACT-O – Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer), - bezpieczeństwo wg NCI CTCAE v4.0.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		które otrzymały przynajmniej 1 dawkę zaplanowanej terapii.	

^a – 181 ośrodków z 20 krajów (Hiszpania, Belgia, Włochy, Francja, Dania, Niemcy, Wielka Brytania, Izrael, Finlandia, Szwajcaria, Irlandia, Szwecja, Norwegia, Rosja, Ukraina, Czechy, Polska, Węgry, Stany Zjednoczone, Kanada);

^b – z czego 5 pacjentek nie otrzymało żadnej z interwencji i zostało wykluczonych z oceny bezpieczeństwa;

^c – Australia, Brazylia, Kanada, Chiny, Francja, Izrael, Włochy, Japonia, Holandia, Polska, Rosja, Korea Południowa, Hiszpania, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone;

^d – z czego 1 pacjentka nie otrzymała interwencji i została wykluczona z oceny bezpieczeństwa.

W badaniu PRIMA ocenę punktów końcowych raportowanych przez pacjentów (PROs) wykonano za pomocą skal (szczegółowy ich opis znajduje się w rozdz. 13.2. AKL wnioskodawcy): FOSI (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptoms Index), EORTC QLQ-C30 (ang. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire), EORTC QLQ-OV28 (ang. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Model) oraz kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. European Quality of Life five-dimension, five-level questionnaire).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 13.8. AKL wnioskodawcy oraz w uzupełnieniu AKL. Opracowania wtórne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdz. 3 i 13.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badań PRIMA oraz SOLO1 oceniono zgodnie z wytycznymi Agencji – wykorzystując narzędzie Cochrane Risk of Bias (wersja 2). Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w każdej ocenianej domenie i w odniesieniu do wszystkich rozpatrywanych w analizie punktów końcowych oceniono na niskie (pełna ocena ryzyka błędu systematycznego wg RoB2 znajduje się w rozdz. 5.1. AKL wnioskodawcy oraz 1.4. uzupełnienia do AKL wnioskodawcy).

Wnioskodawca ocenił przy pomocy skali AMSTAR2 siedem z dziesięciu przeglądów systematycznych (Gong 2020, Ibrahim 2020, Jiang 2020, Lin 2021, Ruscito 2020, Shao 2020, Stemmer 2020). Wszystkie z nich oceniono jako przeglądy krytycznie niskiej wiarygodności. W odniesieniu do pozostałych trzech opracowań wtórnych (Haddad 2020, Lee 2020, Tew 2020) wskazano, iż „z uwagi na ogólny charakter opracowań (...) oraz pobieżne omówienie w nich kwestii leczenia podtrzymującego niraparybem u nowo zdiagnozowanych (w stadium zaawansowanym) pacjentek z rakiem jajnika, (...) nie określano ich jakości według narzędzia AMSTAR2.”

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W badaniu PRIMA początkowo leczono wszystkie pacjentki ustaloną dawką początkową wynoszącą 300 mg (grupa FSD), natomiast po wprowadzeniu późniejszej poprawki do protokołu, umożliwiono zastosowanie zindywidualizowanej dawki (grupa ISD) – u chorych z niską masą ciała (< 77 kg) lub z małą liczbą płytek krwi (< 150 tys./mm³) – zmiana podyktowana była próbą ograniczenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych, które pojawiały się często wśród pacjentek o takiej charakterystyce (w świetle wyników badania NOVA); w związku ze zmianą, część pacjentek, które powinny otrzymać niższą dawkę leku, otrzymywała lek w większej dawce, co mogło zostać odzwierciedlone w wynikach bezpieczeństwa dla całej badanej grupy – natomiast w odniesieniu do skuteczności klinicznej – analizy eksploracyjne w podgrupach pacjentek FSD oraz ISD wskazywały, że kierunek efektu (ocena PFS) w tych podgrupach był zgodny z wynikiem głównej analizy;
- zestawienia odsetków występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla porównania danych NIR ISD vs NIR FSD wskazuje na widoczne zmniejszenie ich częstości podczas terapii niraparybem w zindywidualizowanej dawce początkowej; obserwacje te należy traktować z pewną ostrożnością, gdyż pierwsza z tych grup, ze względu na krótszy okres obserwacji (poprawka do protokołu wprowadzona w trakcie trwania badania), odbyła mniejszą liczbę cykli terapii, a tym samym była krócej ekspozowana na leczenie (w dacie odciążenia danych 17 maja 2019 r. mediana ta wyniosła 11,1 miesiąca w dawce zindywidualizowanej i 16,6 miesiąca w stałej dawce początkowej) co mogło wpłynąć na wyniki; z drugiej strony – doniesienia dla niraparybu wskazują, że większość zdarzeń niepożądanych występuje na początku terapii co pozwala przypuszczać, iż nawet po uzyskaniu zbliżonego okresu obserwacji w dwóch grupach (ISD i FSD) częstość zdarzeń niepożądanych będzie niższa w grupie ze zindywidualizowanym dawkowaniem.
- w badaniu PRIMA głównym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), natomiast przeżycie całkowite – kluczowym dodatkowym punktem końcowym; pomimo że OS nie był oceniany jako główny punkt końcowy, badanie będzie miało wystarczającą moc statystyczną by wykazać

istotne różnice w ocenie OS dla populacji ogólnej (po odnotowaniu wystarczającej liczby zgonów w zaplanowanej analizie końcowej OS);

- w badaniu PRIMA opublikowano wyniki analizy końcowej przeżycia wolnego od progresji choroby – przy okazji tej analizy wykonano również analizę *interim* przeżycia całkowitego, ale z uwagi na małą liczbę zdarzeń (około 11%) dane są jeszcze niedojrzałe i uzyskane wyniki mogą ulec zmianie w dalszym okresie obserwacji przeżycia całkowitego;
- w głównej publikacji González-Martín 2019 do badania PRIMA nie przedstawiono szczegółowo wyników dla punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (PROs) – przedstawiono jedynie średni wynik oceny według skali FOSI w trakcie kolejnych wizyt, jednak z uwagi na bardzo zbliżone wartości w grupie niraparybu oraz placebo odczytanie danych z wykresu okazało się niemożliwe (zbyt duże zagęszczenie jednokolorowych znaczników), więc konieczne było wykorzystanie danych prezentowanych na doniesieniach konferencyjnych oraz z innych materiałów źródłowych, co ogranicza ich dostępność i szczegółowość – w doniesieniu konferencyjnym Pothuri 2020 wyniki oceny PROs przedstawiono na wykresach, nie podano wartości liczbowych, więc wszystkie wyniki trzeba było odczytać z wykresów. W dokumencie EPAR 2020 przedstawiono niewiele danych dotyczących PROs, więc każdorazowo, gdy była dostępna wartość liczbową korzystano z dokumentu EPAR 2020, w przeciwnym razie wartości odczytywano z wykresów w doniesieniu Pothuri 2020. Wszystkie wyniki dotyczące różnic między grupami w danym punkcie czasowym oraz zmian wartości wewnątrz grupy w czasie pochodzą z własnych obliczeń. Otrzymane wyniki mają więc ograniczoną wiarygodność. **Komentarz analityka Agencji:** *wnioskodawca nie wskazał, jakie narzędzia zostały wykorzystane w celu odczytania danych z wykresów w/w publikacji.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Krótki okres obserwacji w badaniu PRIMA oraz brak dowodów naukowych pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania NIR we wnioskowanym wskazaniu.
- Badanie PRIMA jest badaniem niezakończonym. Szacowana data zakończenia badania według Clinicaltrials.gov¹⁵ to 29.03.2024 r.

Dostępne dane dla OS są niedojrzałe – dojrzałość danych OS oceniono na 10,8% w populacji ogólnej. Zgodnie z danymi z publikacji pełnotekstowej González-Martín 2019 mediana OS w badaniu PRIMA nie została osiągnięta. Natomiast, w raporcie EMA (EPAR 2020) przedstawiono wyniki przeżycia całkowitego, gdzie mediana OS w grupie NIR wyniosła 30,3 mies. [95%CI = 30,3; NO]. Dane te należy traktować jednak ze szczególną ostrożnością, gdyż nie przedstawiono metodyki oszacowania w/w wyniku.

- Badanie PRIMA nie miało siły do testowania hipotez w podgrupach ze względu na niską liczebność prób (wyniki te należy traktować jako eksploracyjne).
- Dane z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji badania SOLO1, wykorzystanego w porównaniu pośrednim NIR vs OLA dostępne są jedynie w postaci abstraktów.

- Prawdopodobnie część wyników badania PRIMA nadal nie została opublikowana, np. większość wyników dotyczących jakości życia związanego ze zdrowiem dostępna jest wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (uznawanych jako dowody naukowe niższej wiarygodności); Należy mieć na uwadze, że przedmiotowy wniosek został złożony w styczniu 2021 r., natomiast do tego czasu nadal nie opublikowano danych dla ocenianej populacji z okresu dłuższego niż maj 2019 r.¹⁶

¹⁵ NCT02655016: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02655016> (data dostępu: 18.06.2021 r.)

¹⁶ W abstrakcie konferencyjnym Graybill 2020 przedstawiono dane z analizy PFS ocenianego przez badaczy w dłuższym okresie obserwacji (o 6 mies. w stosunku do analizy pierwotnej), tj. z datą odcięcia 17.11.2019 r. (patrz. rozdz. 4.2.1.1. niniejszej AWA).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne oceniające niraparyb w porównaniu z placebo w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym rakiem jajnika, leczonych w pierwszej linii – badanie PRIMA; należy mieć jednak na uwadze, że badania nad niraparybem w leczeniu podtrzymującym po odpowiedzi ma 1 linię chemioterapii opartej na platynie są prowadzone od niedawna (publikacja badania PRIMA pochodzi z 2019 roku), a lek został dopuszczony w tym wskazaniu do stosowania w USA 29 kwietnia 2020 roku, a w Unii Europejskiej 27 października 2020 roku; należy ponadto zaznaczyć, że badanie PRIMA było bardzo dobrej jakości (randomizacja, podwójne zaślepienie) i obejmowało stosunkowo liczną grupę pacjentek (733 chore);
- nie odnaleziono żadnych badań odzwierciedlających warunki rzeczywistej praktyki klinicznej leczenia ocenianej populacji niraparybem, co również może wynikać z krótkiej obecności leku na rynku.
- w badaniu PRIMA sprecyzowano, że histologia nowotworu musiała być surowicza lub endometrioidalna (lub taki typ histologiczny musiał dominować w masie guza), podczas gdy w programie lekowym nie definiowano kryteriów odnośnie typu histologicznego nowotworu. Nie wydaje się by różnice te miały duże znaczenie praktyczne, z uwagi na przeważający udział nowotworów o histologii surowicznej wśród nowotworów jajnika ogółem (APD Zejula 2021); podobna sytuacja występowała już w przypadku wniosku rozpatrywanego przez AOTMiT odnośnie objęcia refundacją olaparybu w populacji pacjentek z nowo diagnozowanym rakiem jajnika, gdzie wniosek również obejmował raka jajnika bez wyszczególnienia histologii, natomiast w głównym badaniu oceniającym olaparyb w tej populacji – SOLO1, uwzględniano pacjentki z rakiem o histologii surowicznej lub endometrioidalnej, ostatecznie analitycy AOTMiT nie uznali tego ograniczenia za istotne (AWA Lynparza 2020);
- W badaniu PRIMA wykluczono chore w III stopniu zaawansowania bez widocznej choroby resztkowej po pierwotnym zabiegu cytoredukcji, a także chore z więcej niż 2 zabiegami cytoredukcyjnym, co w praktyce może zawężyć populację badania w stosunku do populacji uwzględnianej w programie lekowym, gdzie nie wyklucza się takich pacjentek. Odnaleziono doniesienie konferencyjne (Hollis 2020), w którym symulacji poddano skuteczność niraparybu w populacji chorych w III stopniu zaawansowania bez widocznej choroby resztkowej. Wyniki wskazywały na istotnie wyższą oczekiwaną efektywność leczenia niraparybu w grupie pacjentek nieobjętych badaniem PRIMA, w porównaniu do populacji odpowiadającej pacjentkom ocenianym w tym badaniu – tym samym analizę prowadzoną w ramach próby PRIMA można uznać za konserwatywną, gdyż uwzględnienie tych pacjentek może polepszyć oczekiwane wyniki dla niraparybu. Tym samym, uwzględniona w programie lekowym populacja powinna odnosić co najmniej takie korzyści z terapii niraparybem, jak populacja w badaniu PRIMA (a w praktyce efektywność niraparybu w szerszej populacji może być wyższa).”

Poniższe ograniczenia odnoszą się do porównania pośredniego NIR vs OLA:

- „Głównym punktem końcowym badania PRIMA był PFS oceniany przez niezależny zespół (blinded independent central review, BICR), natomiast w badaniu SOLO1 punktem tym również był PFS, lecz oceniany przez badaczy (investigator assessed, INV). Mimo, iż w badaniu PRIMA przeprowadzono ocenę przez badaczy, to jednak badanie to zostało zaprojektowane tak, aby móc wykazać różnice istotnie statystyczne w PFS ocenianym przez BICR wyłącznie w populacji ITT oraz subpopulacji HRD (z deficytem naprawy DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej). Wszystkie analizy dla pozostałych podgrup (w tym z mutacjami w genach BRCA) miały charakter eksploracyjny. Stąd też badanie PRIMA nie miało mocy statystycznej, aby wykazać efekt leczenia NIR w podgrupie pacjentek BRCAmut, co ogranicza wykorzystanie tych wyników w ewentualnym porównaniu pośrednim.
- Mediana obserwacji w badaniu SOLO1 wyniosła ok. 41 mies. w obu grupach, podczas, gdy w badaniu PRIMA było to jedynie 13,8 miesiące (również dla obu grup), co może zakłócać wnioskowanie z takiego porównania.
- Odsetek chorych z ECOG = 0 był wyższy w badaniu SOLO1 (OLA 77%, PBO 80%), niż w badaniu PRIMA (ITT: NIR 69%, PBO 71%).
- W badaniu PRIMA wyższy odsetek w ramieniu niraparybu stanowiły chore w stadium IV choroby (ITT: 34,7%), w porównaniu z badaniem SOLO1 (15,4%). Dodatkowo 66% chorych w badaniu PRIMA w porównaniu z 36% w badaniu SOLO1 otrzymała chemioterapię neoadiuwantową (m.in. z powodu większej objętości guza). Biorąc pod uwagę te dwa czynniki, można wnioskować, że pacjentki w badaniu PRIMA miały gorsze rokowanie.
- W przeciwieństwie do badania PRIMA, do badania SOLO1 włączano także chore bez widocznej choroby resztkowej (no visible residual disease, NVRD) po pierwotnym zabiegu chirurgicznym, które (szczególnie

w stadium III) wykazują lepsze rokowanie niż pacjentki z obecną chorobą resztkową (...). Jest to kolejny argument wskazujący na różnice w rokowaniu chorych w porównywanych badaniach.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań bezpośrednio oceniających skuteczność NIR w porównaniu do OLA w subpopulacji pacjentek z mutacją BRCA wiąże się z niepewnością w zakresie interpretacji wyników przedstawionych w porównaniu pośrednim;
- Między badaniami włączonymi do porównania pośredniego obserwowano heterogeniczność kliniczną w charakterystyce pacjentów, m.in. w sprawności wg ECOG czy stadium zaawansowania wg FIGO.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Porównanie bezpośrednie NIR vs PLC w populacji ogólnej oraz w subpopulacjach bez mutacji BRCA – badanie PRIMA [Gonzalez-Martin 2019]

Wnioskodawca w AKL przedziały ufności dla median przedstawiał z doniesienia konferencyjnego Gonzalez-Martin 2019a oraz raportu EPAR 2020. Nie uzasadniono takiego doboru danych. W poniższych tabelach przedstawiano informacje zgodne z publikacją pełnotekstową badania PRIMA (Gonzalez-Martin 2019). Z publikacji EMA oraz abstraktu zaczerpnięto dane, tylko jeśli nie były dostępne w publikacji pełnotekstowej badania.

Dojrzałość danych OS oceniono na 10,8% w populacji ogólnej, dojrzałość danych TFST – na 47%, a dojrzałość danych PFS2 – na 20%.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności porównania NIR vs PLC z badania PRIMA [Gonzalez-Martin 2019, EPAR 2020]

Punkt końcowy	Populacja	NIR		PLC		NIR vs PLC HR [95%CI]	p
		%	N	%	N		
24-mies. OS	ogólna	84%	487	77%	246	0,70 [0,44; 1,11]	0,1238
	HRD BRCA-	bd					
	HRP	81%	169	59%	80	0,51 [0,27; 0,97]	bd
Punkt końcowy	Populacja	NIR		PLC		NIR vs PLC HR [95%CI]	p
		n/N (%)	mediana mies. [95%CI]	n/N (%)	mediana mies. [95%CI]		
OS	ogólna	bd	NO	bd	NO	bd	bd
	HRD BRCA-	bd					
	HRP	bd					
PFS	ogólna [§]	232/487 (47,6)	13,8 [11,4; 14,9]	155/246 (63,0)	8,2 [7,1; 8,4]	0,60 [0,49; 0,73]	<0,001
	HRD BRCA-	32/95 (33,7)	19,6 [13,6; NO]	33/55 (60,0)	8,2 [6,7; 16,8]	0,50 [0,31; 0,83]	0,0064
	HRP	111/169 (65,7)	8,1 [5,7; 9,4]	56/80 (70,0)	5,4 [4,0; 7,3]	0,68 [0,49; 0,94]	0,0203
TFST ^E	ogólna	210/487 (43,1)	18,6 [15,8; 24,7]	138/246 (56,1)	12,0 [10,3; 13,9]	0,65 [0,52; 0,80]	0,0001
	HRD BRCA-	bd					
	HRP	bd	11,6 [9,7; 14,2]	bd	7,9 [6,6; 10,4]	0,64 [0,46; 0,90]	bd
PFS2 ^E	ogólna	92/487 (18,9)	27,2 [25,3; NO]	53/246 (21,5)	NO [NO; NO]	0,81 [0,58; 1,14]	0,2242
	HRD BRCA-	bd					
	HRP	bd	bd	bd	bd	0,56 [0,34; 0,91]	bd

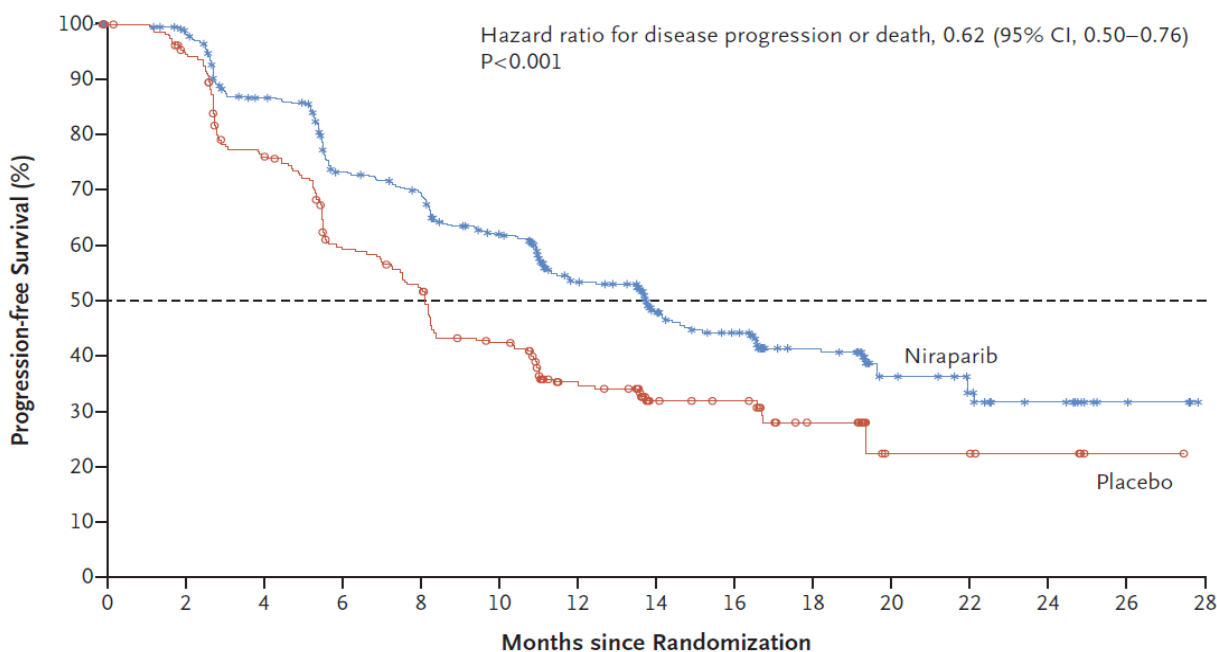
^E – dane z raportu EPAR 2020; [§] – ocena BICR; bd – brak danych; NO – nie do oszacowania.

W badaniu PRIMA wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść NIR w porównaniu z PLC w populacji ogólnej w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii. Różnic tych nie wykazano w ocenie przeżycia całkowitego, prawdopodobieństwa 24-miesięcznego przeżycia oraz przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby.

Analiza podgrupy pacjentów z mutacjami genów rekombinacji homologicznej (HRD) i bez mutacji w BRCA wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść NIR w porównaniu z PLC w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby.

Analiza podgrupy pacjentów z brakiem mutacji genów rekombinacji homologicznej (HRP) wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść NIR w porównaniu z PLC w ocenie prawdopodobieństwa 24-miesięcznego przeżycia, przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do rozpoczęcia pierwszej terapii następującej oraz przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby.

Progression-free Survival in Overall Population



No. at Risk

Niraparib	487	454	385	312	295	253	167	111	94	58	29	21	13	4	0
Placebo	246	226	177	133	117	90	60	32	29	17	6	6	4	1	0

Ryc. 1 Wyniki PFS w populacji ogólnej z badania PRIMA [Gonzalez-Martin 2019]

Ponadto, w abstrakcie konferencyjnym Graybill 2020 przedstawiono dane z analizy PFS wyłącznie ocenianego przez badaczy w dłuższym okresie obserwacji (o 6 mies. w stosunku do analizy pierwotnej; brak oceny BIRC z dłuższego okresu obserwacji), tj. z datą odcięcia 17.11.2019 r. (mediana okresu obserwacji: 19,5 mies.). Wartości median PFS zarówno w grupie NIR, jak i PLC była taka sama, jak w analizie pierwotnej (ocenie BIRC) i wyniosły: NIR 13,8 mies. vs PLC 8,2 mies. (HR = 0,64 [0,53; 0,77]).

Ocena jakości życia [Gonzalez-Martin 2019, doniesienia konferencyjne Pothuri 2020].

Wyniki oceny jakości życia zostały przedstawione opisowo oraz na wykresie. Odczytanie danych z wykresu jest utrudnione, na co wskazał również wnioskodawca¹⁷. Dane dotyczące oceny jakości życia dostępne były również w raporcie EPAR 2020 oraz doniesieniach konferencyjnych Pothuri 2020 (abstrakt oraz plakat).

Odsetek osób wypełniających kwestionariusze (ang. compliance) był podobny w obu porównywanych ramionach i wyniósł ponad 80% [Gonzalez-Martin 2019, Pothuri 2020].

Dane dotyczące jakości życia związanego ze zdrowiem zbierano co 8 tyg. przez 56 tygodni od pierwszego dnia pierwszego cyklu, a następnie co 12 tyg. w trakcie leczenia oraz w momencie zakończenia i po 4, 8, 12 i 24 tyg. po zakończeniu leczenia. Dane z posteru Pothuri 2020 obejmowały okres od pierwszego do 30 cyklu leczenia.

Analiza kwestionariuszy FOSI, EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-OV28 nie wykazała różnic w ocenie jakości życia związanej ze zdrowiem pomiędzy pacjentami leczonymi NIR a PLC. Według autorów badania średnie wyniki

¹⁷ „(...) z uwagi na bardzo zbliżone wartości w grupie niraparybu oraz placebo odczytanie danych z wykresu okazało się niemożliwe (zbyt duże zagęszczenie jednokolorowych znaczników).”

między NIR a PLC były podobne w każdym punkcie czasowym. Jedynie w końcowym cyklu (cykl 30) w skalach EORTC QLQ-C30 (w ocenie ogólnej, funkcjonowania fizycznego oraz zmęczenia), EORTC QLQ-OV28 (w ocenie zdarzeń niepożądanych) i HUI wyniki pomiędzy NIR a PLC różniły się w największym stopniu. Należy jednak mieć na uwadze, że w 30 cyklu oceny w badaniu pozostawali pojedynczy pacjenci.

[Pothuri 2020 poster, Pothuri 2020 abstrakt] Nie wykazano różnic w jakości życia ogółem, funkcjonowaniu fizycznym oraz ocenie zmęczenia lub bólu wśród pacjentów otrzymujących NIR w porównaniu do PLC. [Pothuri 2020 poster] Ogólnie uznano, że wskaźnik użyteczności zdrowotnej (ang. health utility index) wykazał niewielką poprawę u pacjentów, którzy otrzymywali NIR w porównaniu z PLC. [Pothuri 2020 abstrakt]

Analiza EQ-5D-5L nie wykazała znaczących różnic w zmianie wyników (początkowa vs końcowa ocena) pomiędzy NIR a PLC. Analiza skali VAS (w ramach EQ-5D-5L) nie wykazała różnic pomiędzy NIR a PLC. [Pothuri 2020 poster]

Wnioskodawca większość wartości dotyczących oceny jakości życia odczytał z wykresów z plakatu Pothuri 2020 i na podstawie tych danych dokonał oszacowań średnich różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Jak sam wskazał „otrzymane wyniki mają więc bardzo ograniczoną wiarygodność”. W/w dane znajdują się w rozdz. 5.4.5. AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie NIR vs OLA w subpopulacji z mutacją BRCA – na podstawie badań PRIMA [Gonzalez-Martin 2019] oraz SOLO1 [Moore 2018, Banerjee 2020, Friedlander 2020]

Tabela 18. Wyniki PFS z porównania NIR vs OLA – subpopulacja z mutacją BRCA

Porównanie pośrednie na podstawie	NIR vs PLC	OLA vs PLC	NIR vs OLA HR [95%CI]
	HR [95%CI]		
NIR: badania PRIMA (González-Martín 2019) OLA: badanie SOLO1 (Moore 2018)	0,40 [0,27; 0,62]	0,28 [0,20; 0,39]	1,43 [0,84; 2,43]
NIR: badania PRIMA (González-Martín 2019) OLA: zaktualizowane dane z badania SOLO1 (abstrakty Banerjee 2020 i Friedlander 2020)	0,40 [0,27; 0,62]	0,33 [0,25; 0,43]	1,21 [0,74; 1,99]

Wyniki porównania pośredniego nie wykazały różnic istotnych statystycznie pomiędzy NIR a OLA w subpopulacji pacjentów z mutacją BRCA.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie NIR vs PLC w populacji ogólnej – badanie PRIMA [Gonzalez-Martin 2019]

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania PRIMA [Gonzalez-Martin 2019]

Punkt końcowy		NIR N = 484	PLC N = 244	NIR vs PLC ^s	
		n (%)		RR [95%CI]	NNH [95%CI]
zdarzenia niepożądane (ZN)	jakiegokolwiek stopnia	478 (98,8)	224 (91,8)	1,08 [1,03; 1,12]	15 [10; 30]
	≥ stopnia 3.	341 (70,5)	46 (18,9)	3,74 [2,86; 4,88]	2 [2; 3]
ZN związane z leczeniem	jakiegokolwiek stopnia	466 (96,3)	168 (68,9)	1,40 [1,28; 1,52]	4 [3; 5]
	≥ stopnia 3.	316 (65,3)	16 (6,6)	9,96 [6,17; 16,06]	2 [2; 2]
ZN prowadzące do zgonu		2 (0,4)	1 (0,4)	1,01 [0,09; 11,06]	nd
ciężkie ZN	jakiegokolwiek stopnia	156 (32,2)	32 (13,1)	2,46 [1,74; 3,48]	6 [4; 8]
	≥ stopnia 3.	118 (24,4)	6 (2,5)	9,91 [4,43; 22,19]	5 [4; 6]
ZN prowadzące do przerwania leczenia		58 (12,0)	6 (2,5)	4,87 [2,13; 11,13]	11 [8; 17]
ZN prowadzące do redukcji dawki		343 (70,9)	20 (8,2)	8,65 [5,66; 13,21]	2 [2; 2]
ZN prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia		385 (79,5)	44 (18,0)	4,41 [3,36; 5,79]	2 [2; 2]

najczęstsze ZN (ZN jakiegokolwiek stopnia raportowane u > 20% pacjentów w ramieniu NIR)				
niedokrwistość	307 (63,4)	43 (17,6)	3,60 [2,72; 4,76]	3 [2; 3]
nudności	278 (57,4)	67 (27,5)	2,09 [1,68; 2,60]	4 [3; 5]
trombocytopenia	222 (45,9)	9 (3,7)	12,44 [6,50; 23,78]	3 [3; 3]
zaparcia	189 (39,0)	46 (18,9)	2,07 [1,56; 2,75]	5 [4; 8]
zmęczenie	168 (34,7)	72 (29,5)	1,18 [0,94; 1,48]	nd
spadek liczby płytek krwi	133 (27,5)	3 (1,2)	22,35 [7,19; 69,46]	4 [4; 5]
neutropenia	128 (26,4)	16 (6,6)	4,03 [2,45; 6,63]	6 [5; 7]
ból głowy	126 (26,0)	36 (14,8)	1,76 [1,26; 2,47]	9 [6; 19]
bezsennaść	119 (24,6)	35 (14,3)	1,71 [1,22; 2,42]	10 [7; 23]
wymioty	108 (22,3)	29 (11,9)	1,88 [1,28; 2,75]	10 [7; 21]
ból brzucha	106 (21,9)	75 (30,7)	0,71 [0,55; 0,92]	12 [7; 51]
najczęstsze ZN ≥ stopnia 3. (ZN ≥ 3. stopnia raportowane u > 10% pacjentów w ramieniu NIR)				
niedokrwistość	150 (31,0)	4 (1,6)	18,90 [7,09; 50,42]	4 [3; 5]
trombocytopenia	139 (28,7)	1 (0,4)	70,07 [9,86; 497,97]	4 [4; 5]
spadek liczby płytek krwi	63 (13,0)	0	64,15 [3,99; 1032,51]	8 [7; 11]
neutropenia	62 (12,8)	3 (1,2)	10,42 [3,30; 32,85]	9 [7; 13]

^s – oszacowania wnioskodawcy;

bd – brak szczegółowych danych.

Wykazano różnice istotne statystycznie na niekorzyść NIR w porównaniu do PLC w ocenie zdarzeń niepożądanych: ogółem (także w ≥3. stopniu nasilenia), związanych z leczeniem (także w ≥3. stopniu nasilenia), ciężkich, prowadzących do przerwania leczenia, redukcji dawki oraz tymczasowego przerwania leczenia.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych NIR należą: niedokrwistość, nudności i trombocytopenia. Wszystkie najczęściej raportowane poszczególne zdarzenia niepożądane (w tym co najmniej 3. stopnia), za wyjątkiem zmęczenia, występowały istotnie statystycznie częściej w gr. NIR w porównaniu z PLC.

ZESTAWIENIE wybranych wyników dot. bezpieczeństwa z poszczególnych badań dla NIR z badania PRIMA (populacja ogólna) oraz OLA z badania SOLO1 (populacja z mutacją BRCA)

Mediana obserwacji w badaniu PRIMA (Gonzalez-Martin 2019) w wyniosła 13,8 mies. (zakres: <1,0-28,0), a w badaniu SOLO1 (Moore 2018) w gr. OLA – 24,6 mies. (zakres: 0,0; 52,0).

Tabela 20. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa – zestawienie wybranych wyników z badań PRIMA dla NIR oraz SOLO1 dla OLA

Punkt końcowy	NIR N = 484 badanie PRIMA	OLA N = 260 badanie SOLO1
	n (%)	
ZN jakiegokolwiek stopnia	478 (98,8)	256 (98)
ciężkie ZN jakiegokolwiek stopnia	156 (32,2)	55 (21)
ZN prowadzące do przerwania leczenia	58 (12,0)	30 (12)
ZN prowadzące do redukcji dawki	343 (70,9)	74 (28)
ZN prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia	385 (79,5)	135 (52)
najczęstsze ZN (ZN jakiegokolwiek stopnia raportowane u > 20% pacjentów w ramieniu NIR)		
niedokrwistość	307 (63,4)	101 (39)
nudności	278 (57,4)	201 (77)
trombocytopenia	222 (45,9)	29 (11)
zaparcia	189 (39,0)	72 (28)

zmęczenie	168 (34,7)	165 (63)
spadek liczby płytek krwi	133 (27,5)	bd
neutropenia	128 (26,4)	60 (23)
ból głowy	126 (26,0)	59 (23)
bezsenna	119 (24,6)	bd
wymioty	108 (22,3)	104 (40)
ból brzucha	106 (21,9)	64 (25)

bd – brak danych

Analizując powyższe dane należy mieć na uwadze, iż jest to zestawienie wyników.

ZN jakiegokolwiek stopnia w obu badaniach występowały u niemal wszystkich pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły 32% pacjentów otrzymujących NIR i 21% pacjentów otrzymujących OLA.

W badaniu oceniającym NIR najczęściej raportowano: niedokrwistość, nudności, trombocytopenię i zaparcia, zaś w badaniu oceniającym OLA – nudności, zmęczenie, wymioty oraz niedokrwistość.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego analitycy nie odnaleźli innych publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej.

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

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Zejula (ostatnia aktualizacja: 11.06.2021 r.)

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Zejula do działań niepożądanych raportowanych bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zakażenia układu moczowego, małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, bóle i 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Zejula do działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia wg CTCAE¹⁸ raportowanych bardzo często ($\geq 1/10$) należą: małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia.

W ramach specjalnych ostrzeżeń w ChPL Zejula zwrócono szczególną uwagę na ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych (jw.), zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej, nadciśnienia tętniczego (w tym przełomu nadciśnieniowego) oraz zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii.

Dodatkowe informacje na podstawie danych URPL / EMA / FDA

Dodatkowo w dniu 17.06.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zejula na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA). W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie zidentyfikowali komunikatów bezpieczeństwa.

W rozdz. 6. oraz 7. AKL wnioskodawcy przedstawiono dodatkową ocenę bezpieczeństwa na podstawie informacji pochodzących z EMA (ChPL Zejula, raport oceniający EPAR 2020, komunikaty Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC, dane z bazy EudraVigilance), FDA (ulotka, dane z bazy Adverse Event Reporting System) oraz z bazy WHO UMC.

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w w/w dokumentach był zbieżny z danymi wskazanymi w ChPL Zejula (patrz. wyżej). W dokumentach PRAC zasygnalizowano m.in. możliwość potencjalnego wystąpienia zdarzeń zatorowych i zakrzepowych oraz potencjalnej toksyczności hematologicznej i żołądkowo-jelitowej. Według informacji FDA raportowano możliwość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym zaburzeń czynności

¹⁸ powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych, wersja 4.02 (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.02).

szpiku kostnego (zespoły mielodysplastyczne), ostrej białaczki szpikowej (w tym również zakończone zgonem) oraz zagrażającego życiu wysokiego ciśnienia krwi.

4.3. Komentarz Agencji

W AKL wnioskodawcy NIR porównano z PLC (w populacji ogólnej) oraz OLA (w populacji pacjentek z mutacją BRCA), odzwierciedlając tym samym aktualną sytuację refundacyjną w Polsce. W analizie skuteczności wykazano, że NIR w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejszyła m.in. ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w populacji ogólnej pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej oraz w subpopulacjach HRD BRCA- i HRP (porównanie bezpośrednie). Natomiast w porównaniu do OLA w subpopulacji pacjentek z mutacją BRCA nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenie przeżycia wolnego od progresji lub zgonu (porównanie pośrednie). W badaniu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (dostępne dane dla OS są niedojrzałe). W ramach oceny jakości życia związanej ze zdrowiem dokonano analizy kwestionariuszy FOSI, EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-OV28 i nie wykazano istotnych różnic pomiędzy pacjentami leczonymi NIR a PLC (w tym w ocenie jakości życia ogółem, funkcjonowaniu fizycznym oraz ocenie zmęczenia lub bólu). Ogólnie uznano, że wskaźnik użyteczności zdrowotnej wykazał niewielką poprawę u pacjentów, którzy otrzymywali NIR w porównaniu z PLC. Analizę bezpieczeństwa wykonano na ogólnej populacji pacjentek (bez względu na status HDR/HDP i mutację BRCA). Wykazano różnice istotne statystycznie na niekorzyść NIR w porównaniu do PLC w ocenie zdarzeń niepożądanych ogółem (bez względu na stopień nasilenia), związanych z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia), ciężkich, prowadzących do przerwania leczenia, redukcji dawki oraz tymczasowego przerwania leczenia. Analitycy Agencji dokonali również zestawienia wyników bezpieczeństwa NIR (populacja ogólna) i OLA (wyłącznie pacjentki z mutacją BRCA). ZN jakiegokolwiek stopnia w obu badaniach występowały u niemal wszystkich pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły 32% pacjentów otrzymujących NIR i 21% pacjentów otrzymujących OLA. W badaniu oceniającym NIR najczęściej raportowano niedokrwistość, nudności, trombocytopenię i zaparcia, zaś w badaniu oceniającym OLA – nudności, zmęczenie, wymioty oraz niedokrwistość.

W badaniu PRIMA dokonano poprawki do protokołu, która dotyczyła zmiany dawkowania. Początkowo wszystkie pacjentki leczono ustaloną dawką początkową wynoszącą 300 mg, natomiast po zmianie umożliwiono zastosowanie zindywidualizowanej dawki u chorych z niską masą ciała lub z małą liczbą płytek krwi. Zmiana podyktowana była próbą ograniczenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych, które pojawiały się często wśród pacjentek o w/w charakterystyce (w świetle wyników badania NOVA). Analizy eksploracyjne w podgrupach pacjentek otrzymujących różne dawki początkowe nie zmieniały wnioskowania z AKL wnioskodawcy w zakresie skuteczności. Natomiast zestawienie odsetków występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (w grupach pacjentek otrzymujących różne dawki początkowe) wskazuje na zmniejszenie ich częstości podczas terapii NIR w zindywidualizowanej dawce początkowej.

W odnalezionych przeglądach systematycznych Gong 2020, Haddad 2020, Ibrahim 2020, Jiang 2020, Lee 2020, Lin 2021, Ruscito 2020, Shao 2020, Stemmer 2020, Tew 2020¹⁹ dotyczących pacjentek z rakiem jajnika lub nowotworami pochodzenia epitelialnego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów PARP (w tym NIR w leczeniu podtrzymującym po I linii CTH). W przeglądach również uwzględniano badanie PRIMA, a wyniki i wnioski były zgodne z tymi przedstawionymi w niniejszej AWA. W przeglądach wskazywano, że inhibitory PARP, w tym niraparyb m.in. poprawiają wyniki PFS u pacjentek z nowozdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika. Ww. przeglądy oceniono jako krytycznie niskiej wiarygodności wg AMSTAR II.

¹⁹ patrz. wytyczne ASCO 2020 uwzględnione w niniejszej AWA.

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

„Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów produktu leczniczego Zejula (niraparyb), stosowanego 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 całkowitą odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny.”

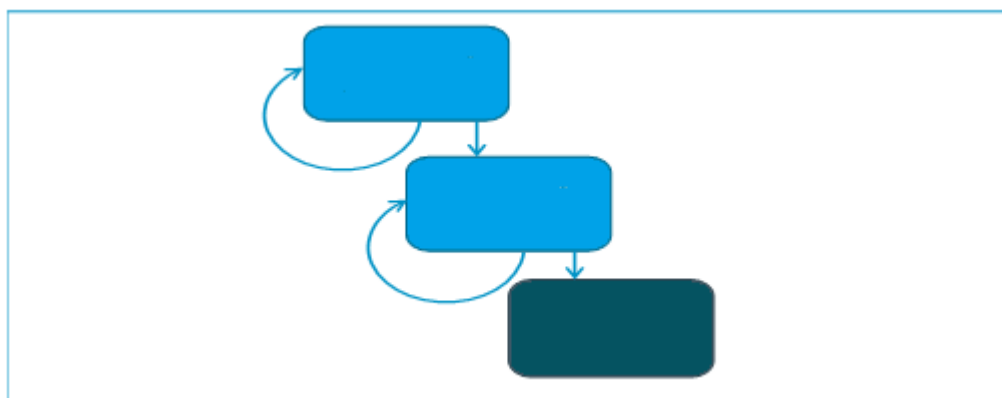
Niraparyb porównano do obserwacji w ww. populacji pacjentek w analizie kosztów użyteczności (CUA) wykonanej w dożywotnym horyzoncie czasowym (odpowiadającym 39 latom). Dodatkowo niraparyb porównano do olaparybu w podgrupie „pacjentek z obecnością germinalnej lub somatycznej mutacji w genach BRCA (BRCAmut)” w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA) w rocznym horyzoncie czasowym. Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą wspólną („z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentki w trakcie terapii raka jajnika”).

Globalny model podzielonego przeżycia zaadoptowano do warunków polskich głównie w zakresie: kosztów, zużycia zasobów, użyteczności (w ramach analizy wrażliwości), dyskontowania i progno opłacalności.

Model posiada trzy stany zdrowia, w których mogą znajdować się pacjentki:

- stan wolny od progresji choroby (PFS; choroba stabilna),
- stan po progresji choroby (PPS),
- zgon.

Cykl w modelu odpowiada 1 miesiącowi. Zastosowano korektę połowy cyklu.





Ryc. 2 Struktura modelu ekonomicznego wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu


Skuteczność kliniczna

W analizie podstawowej CUA dane z badania PRIMA ekstrapolowano na horyzont analizy przy użyciu najbardziej dopasowanych krzywych parametrycznych: uogólnionej gamma dla PFS (w obu ramionach), log-logistycznej dla OS (w ramieniu obserwacji), Weibulla dla czasu do zakończenia leczenia – TTD (w obu ramionach).



Założono także, że u pacjentek bez progresji choroby przez  od rozpoczęcia terapii (tj. z remisją długookresową), przeżycie będzie odpowiadało populacji ogólnej.

Jednorazowo w pierwszym cyklu modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w ≥ 3 . stopniu nasilenia, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentek w którymkolwiek ramieniu badania PRIMA.





Uwzględnione koszty

Tabela 21. Koszty w CUA i CMA

Uwzględnione koszty / cykl	Wartość [PLN]	Źródło danych
koszty leków	NIR (1 kaps.): █████ (z RSS), █████ (bez RSS) OLA (1 tabl.): 189,04	NIR: dane wnioskodawcy, OLA: █████
koszty podania leków (na każde podanie*)	0 (doustnych)	założenie
	389,92 (dożylnych)	zarządzenie NFZ 206/2020 (zał. 1e – hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków)
koszty diagnostyki i monitorowania leczenia (miesięczne)	253,83 (w programie lekowym)	zarządzenie NFZ 162/2020 (diagnostyka w programie B.80)
	270,40 (w chemioterapii)	zarządzenie NFZ 180/2019 (zał. 1j)
koszty dodatkowego monitorowania leczenia (w obserwacji lub po terapii podtrzymującej)	75 (wizyta monitorująca) i 192 (badanie TK)	Zarządzenie NFZ 25/2020 (W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu) i NFZ 182/2019 (TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego), AWA Lynparza 2020 (częstość świadczeń)
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (całkowite)	NIR: 2 277,47 Obserwacja: 139,82	Statystyka JGP 2016 i Ługowska 2012 (zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2017-2019 lub 2013-2019)**, zarządzenie NFZ 25/2020 (świadczenie W12), badanie PRIMA
koszty dalszego leczenia po progresji choroby (całkowite)	NIR: █████ Obserwacja: █████	Badanie PRIMA (odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne terapie***), PTGO 2017 (odsetek pacjentów z nawrotem po I linii leczenia), koszt leków (DGL 31/12/2020 lub █████ koszt podania (jw.), koszt diagnostyki i monitorowania leczenia (jw.), ChPL, badanie SOLO lub Niraparib CDF Report 2020 (dawkowanie i długość leczenia), AWA Zejula 2020 (średnia pc.)
Koszt opieki końca życia (całkowite)	13 303,33	AE Kisqali 2017 (zaktualizowano o CPI w kategorii „Zdrowie” za lata 2018-2019)

*w zależności od liczby podań (na cykl) leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia, ** koszty dla małopłytkowości przyjęto jak dla anemii, ***karboplatynie przypisano dodatkowo odsetki bewacyzumabu, inhibitorów PARP i PD(L)-1, ponadto w ramieniu obserwacji odsetek pacjentów przyjmujących inhibitory PARP określono na podstawie PTGO 2017.

Dawkowanie NIR zaczerpnięto z badania PRIMA, przy czym założono, że wartość z ostatniego dostępnego miesiąca (tj. 12) będzie stała w kolejnych cyklach analizy.

Na potrzeby CMA średnie rzeczywiste dawki leków [redacted] terapii oszacowano w oparciu o dane z badania PRIMA ([redacted] mg/dzień dla NIR) lub SOLO1 – suplement do publikacji Moore 2008 (490,7 mg/dzień dla OLA). Przedstawiono także wyliczenia dla planowanego dawkowania zgodnego z ChPL Zejula (222,5 mg/dzień, uwzględniono rozkład pacjentek ze względu na masę ciała i poziom trombocytów za EMA 2020) lub ChPL Lynparza (600 mg/dzień).

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej CUA użyteczności stanu przed progresją choroby (0,799) i stanu progresja (0,736) oszacowano na podstawie danych z badania PRIMA. Dla stanu zgon założono zerową użyteczność. Uwzględniono także jednorazowe dekrementy związane ze zdarzeniami niepożądanymi, których wartości zaczerpnięto z opracowań NICE TA598 i NICE TA528.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej CUA przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (AOTMiT 2016), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki, uwzględniające koszt wydania NIR (rozliczany w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu co 3 miesiące). Uzasadnienie dla takiego postępowania przedstawiono w rozdz. 5.3.1. niniejszej AWA.

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej CUA z RSS (bez RSS) w horyzoncie dożywotnim

Parametr	NIR	Obserwacja
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	25 669
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	
Efekt [QALY]	5,134	3,380
Efekt inkrementalny [QALY]	1,754	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niraparybu w miejsce obserwacji jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ocenianej interwencji z ww. komparatorem wyniósł [redacted] PLN/QALY z RSS (oraz [redacted] PLN/QALY bez RSS). Wartości te znajdują się powyżej aktualnego progu opłacalności²⁰, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W poniższych wynikach uwzględniono jedynie koszty porównywanych leków, ze względu na fakt, że pozostałe kategorie kosztów są podobne (nieróżniące).

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej CMA z RSS (bez RSS) w rocznym horyzoncie

Parametr	Dawka	NIR	OLA
Koszt leków [PLN]	planowana	[redacted]	276 185
	rzeczywista	[redacted]	282 335
Koszt inkrementalny [PLN]	planowana	[redacted]	
	rzeczywista	[redacted]	

²⁰ 155 514 PLN/QALY.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie niraparybu w miejsce olaparybu jest

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY, jest równy wysokości progu²¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- dla Zejula 56 kaps.,
- dla Zejula 84 kaps.²²

Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanych cen zbytu netto (por. tab. 4 niniejszej AWA).

Wnioskodawca przedstawił także wyciszenia cen zbytu netto ocenianego leku, przy których następuje zrównanie oszacowanych kosztów NIR i OLA, wynoszące:

- PLN (dawkowanie planowane), PLN (dawkowanie rzeczywiste) dla Zejula 56 kaps.,
- (dawkowanie planowane), PLN (dawkowanie rzeczywiste) dla Zejula 84 kaps.

Oszacowane wartości maksymalne są (dawkowanie planowane) (dawkowanie rzeczywiste) od wnioskowanych cen zbytu netto (por. tab. 4 niniejszej AWA).

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**, ponieważ analiza kliniczna zawiera RCT, w którym porównano ocenianą technologię do braku leczenia (odpowiadającemu obserwacji) i wykazano nad nią wyższość.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza deterministyczna

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki, które powodowały zmianę wnioskowania (niż aktualnie obowiązujący próg opłacalności – 155 514 PLN/QALY) w porównaniu z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy (zaznaczono pogrubioną czcionką).

Tabela 24. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Testowane parametry	Wartości testowanych parametrów	ICUR [PLN/QALY] z RSS (bez RSS)
Analiza podstawowa		
Stopa dyskontowa	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych*	
Remisja długookresowa		
Modelowanie krzywej OS dla obserwacji	wg rozkładu Weibulla	
Korelacja efektu Δ PFS: Δ OS	1:2,25**	
Użyteczności stanów zdrowia	PFS: 0,872, progresja: 0,828***	

*wg wytycznych AOTMiT 2016, **założenie wnioskodawcy, *** wg NICE TA598.

Testowanie alternatywnych wartości dla niepewnych parametrów w analizie CUA powodowało, że oceniana technologia stawała się przy uwzględnieniu: zerowej stopy dyskontowej, rozkładu Weibulla w modelowaniu krzywej OS dla obserwacji zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS oraz krótszej remisji długookresowej, wyższej korelacji dodatkowego efektu PFS:OS i wyższych wartości użyteczności w wariancie z RSS.

Analiza probabilistyczna

²¹ 155 514 PLN/QALY.

Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę QALY na poziomie aktualnego progu opłacalności, zastosowanie NIR w porównaniu z obserwacją było strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [] z RSS (oraz [] bez RSS).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	?	W celach analiz nie uwzględniono wszystkich elementów PICO, np. komparatorów.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Porównano się z aktualnie stosowaną obserwacją i dodatkowo (na prośbę Agencji w związku z wejściem do refundacji od maja 2021 r. w części wnioskowanej populacji) z OLA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dla porównania NIR z obserwacją wykonano CUA. Dla porównania NIR z OLA wykonano CMA, w oparciu o wyniki porównania pośredniego (nie wykazano różnic istotnych statystycznie w PFS).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Perspektywę wspólną uznano za tożsamą z perspektywą NFZ, „z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentki w trakcie terapii raka jajnika”, „w szczególności braku współpłacenia za oceniane interwencje”.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przy czym trzeba mieć na uwadze ograniczenia, opisane w rozdz. 5.3.1. niniejszej AWA.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	W CMA uwzględniono tylko koszty.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W CMA nie było konieczne przeprowadzenie dyskontowania ze względu na długość przyjętego horyzontu czasowego.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wykorzystano nieopublikowane oszacowania użyteczności z badania PRIMA, ponieważ wartości odnalezione w wykonanym przeglądzie systematycznym charakteryzowały się ograniczeniami (np. brak podziału na analizowane stany zdrowia czy niezgodności pod względem populacji).
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	?	W CMA nie wykonano analizy wrażliwości, np. nie testowano ceny OLA.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Założenia wnioskodawcy przyjęte w przedmiotowych analizach wpływały na niepewność oszacowanych wyników.

W CUA wyniki OS, PFS i TTD z badania PRIMA z krótkiego okresu obserwacji (mediana 13,8 miesiąca) ekstrapolowano na dożywotni horyzont czasowy (odpowiadający 39 latom), co wiązało się z niepewnością. Warto zauważyć, że testowanie w analizie wrażliwości alternatywnego modelu parametrycznego dla PFS, tj. log-normalnego (który charakteryzował się dobrym dopasowaniem do dostępnych danych), powodowało największy wzrost ICUR (o ok. 47%), spośród wszystkich testowanych parametrów, w porównaniu z analizą podstawową z RSS. W AE wnioskodawcy podano, że na etapie konstruowania modelu dopasowania dla PFS konsultowano z 4 ekspertami klinicznymi, którzy wskazali, że najbardziej prawdopodobne wyniki w warunkach rzeczywistej praktyki generuje model uogólniony gamma i log-logistyczny²³. Tego drugiego modelu nie testowano w analizie wrażliwości i nie uzasadniono takiego postępowania (analityk Agencji sprawdził, że zastosowanie tego modelu powoduje wzrost ICUR o ok. 53% w porównaniu z analizą podstawową z RSS).

W analizie wrażliwości testowano także alternatywne modele parametryczne dla TTD NIR (log-logistyczny, który był najlepiej dopasowany do dostępnych danych pod względem kryteriów AIC i BIC) oraz OS dla obserwacji (model Weibulla²⁴), które również miały znaczący wpływ na wyniki analizy (odpowiednio wzrost ICUR o ok. 20% oraz spadek o ok. 36% [zmieniając wnioskowanie, patrz tab. 24 niniejszej AWA], w porównaniu z analizą podstawową z RSS).

W analizie wnioskodawcy nie wyjaśniono, dlaczego wykorzystano krzywe w pełni parametryczne, a nie te złożone z modeli Kaplana-Meiera z ekstrapolacją. Mogłoby mieć to znaczenie np. przy wyborze modelu dla krzywej TTD

²³ Model był trzecim pod względem dopasowania do kryteriów AIC i BIC (po uogólnionym gamma i log-normalnym).

²⁴ Model był trzecim pod względem dopasowania do kryteriów AIC i BIC (po log-normalnym i log-logistycznym).

NIR. W AE wnioskodawcy poinformowano, że model ten wybrano w oparciu o wizualne dopasowanie do dostępnych danych z badania PRIMA, pomimo że inny (log-logistyczny) był lepiej dopasowany do kryteriów AIC i BIC, a jego zastosowanie istotnie wpływało na wyniki (co opisano powyżej).

[redacted], co istotnie wpływało na wyniki (ICUR wzrastał o ok. 31% lub spadał o ok. 10% w porównaniu z analizą podstawową z RSS). W ocenach zagranicznych agencji HTA zwracano uwagę, że stosunek [redacted] jest najprawdopodobniej zawyżony (patrz rozdz. 5.4. niniejszej AWA).

W analizie wnioskodawcy założono, że pacjentki po I linii leczenia osiągną remisję długookresową. Czas, po którym wystąpi taka remisja testowano w analizie wrażliwości i wpływał on w umiarkowanym stopniu na wyniki (-13% do +11% w porównaniu z analizą podstawową z RSS). Przyjęto również, że pacjentki, które osiągną remisję długookresową będą mieć przeżywalność na poziomie populacji ogólnej. Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, wskazali, że remisje długookresowe mogą wystąpić (dotychczasowe dane wskazują, że trwają one ok. 20 miesięcy), natomiast do pełnego wyleczenia dochodzi rzadko.

Prognozowane efekty zdrowotne, w tym PFS, OS i założenia dotyczące remisji długookresowych wpływały na przyjęty horyzont czasowy analizy. W związku z tym wygenerowanie efektów w oparciu o niepewne założenia oraz brak możliwości zweryfikowania ich na podstawie danych długookresowych dla ocenianej technologii lekowej przekłada się na niepewność odnośnie długości horyzontu czasowego.

Jak wskazał wnioskodawca w oszacowaniach kosztów dalszego leczenia po progresji choroby i opieki końca życia przyjęto upraszczające podejście, „np. poprzez jednorazowe naliczenie kosztów dalszych terapii raka jajnika”, ponieważ „opieka nad pacjentem jest zindywidualizowana, a możliwość i rodzaj dalszego leczenia zależy od bardzo wielu czynników, które trudno byłoby precyzyjnie uwzględnić w modelu farmakoekonomicznym”.

Ponadto nie odnaleziono większych ograniczeń, które miałyby wpływ na zmianę wnioskowania z CUA.

Trzeba mieć jednak na uwadze, że w opinii analityków Agencji założenie o braku kosztów wydania NIR w analizie podstawowej jest niewłaściwe (wnioskodawca założył, że koszt ten będzie się zawierał w koszcie innych świadczeń wykonywanych w trakcie leczenia w ramach ocenianego programu lekowego). Zgodnie z aktualnie obowiązującym zarządzeniem NFZ dot. programów lekowych leki stosowane w ramach aktualnie obowiązujących programów lekowych dotyczących leczenia raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej można podawać lub wydawać w ramach ambulatorium lub hospitalizacji. Ponadto według sprawozdań NFZ za 2020 r. w ramach programu lekowego obejmującego OLA (który jest lekiem podawanym doustnie), ponad 76% pacjentów miało realizowane świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. W ramach tego świadczenia m.in. są podawane lub wydawane leki. W AE Zejula 2020 (ocena dotyczyła terapii podtrzymującej po II linii leczenia) założono, że koszt wydania NIR będzie rozliczany w ramach ambulatorium. Na prośbę Agencji wnioskodawca przedstawił wyliczenia, zawierające koszt podania NIR, przy czym założył, że będzie on naliczany co miesiąc. Zazwyczaj przyjmuje się, że jest on rozliczany co 3 miesiące (takie podejście zastosowano także w AE Zejula 2020). Z powyższych względów w niniejszej AWA przedstawiono wyniki, zawierające koszt wydania NIR rozliczany co 3 miesiące (choć miał on marginalny wpływ na zmianę wyników).

Warto mieć na uwadze, że kalkulacje w CMA wykonano dla średnich dziennych dawek leków, z wyjątkiem planowanego dawkowania OLA (w którym wykorzystano stałą dawkę). Przykładowo w rzeczywistym dawkowaniu OLA zastosowano średnią arytmetyczną cenę za mg z obu dostępnych tabletek leku, ponieważ „na podstawie danych przetargowych nie można oszacować dokładnej ceny ważonej udziałami obu rodzajów tabletek”. Możliwe jest, że w rzeczywistości zużycie tabletek OLA będzie rozkładało się inaczej niż 50:50%, co może mieć wpływ na wyniki analizy (patrz rozdz. 5.3.4. niniejszej AWA). Ponadto dawkowanie leków oszacowane na podstawie badań klinicznych (uwzględnia zmniejszenie dawek z powodu zdarzeń niepożądanych) wydaje się bardziej prawdopodobne niż to planowane, obliczone na podstawie ChPL. Mimo to może się ono różnić od dawkowania z rzeczywistej praktyki klinicznej.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Brak wyników długookresowych dla ocenianej technologii w porównaniu z komparatorem, powodował konieczność przyjmowania założeń w analizie. Modelowanie wykonano głównie w oparciu o krótkoterminowe dane z badania PRIMA (data odcięcia: 17.05.2019 r., w której dojrzałość OS dla obserwacji wynosiła 12,6%).

Wnioskodawca nie wykorzystał najnowszych danych z badania, które zmniejszyłyby niepewność przyjmowanych założeń.

W modelu wnioskodawcy użyteczność dla stanu PFS i po progresji wpisano ręcznie. W związku z czym nie można było zweryfikować poprawności tych wyliczeń. Ponadto wnioskodawca poinformował, że „nie było możliwości wprowadzenia korekty dostępnego zestawu użyteczności o polskie normy populacyjne, gdyż autorzy adaptacji modelu nie mieli dostępu do szczegółowych danych wejściowych, które można by skorygować o parametry lokalne w rodzaju rozkład wieku i płci.” W ocenach zagranicznych agencji HTA (NICE 2021 i SMC 2021) zwracano uwagę, że nieuwzględnienie dekrementów związanych z wiekiem może przeszacowywać uzyskane QALY (patrz rozdz. 5.4. niniejszej AWA).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzonych walidacjach modelu ekonomicznego.

W ramach walidacji wewnętrznej testowano: wpływ wartości (zerowych i skrajnych) wybranych parametrów (nie podano których) na wyniki analizy, powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych oraz analizowano poprawność formuł obliczeniowych. W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono podsumowania z wykonanej walidacji. Ponadto wskazano, że dodatkowym elementem walidacji była jednokierunkowa analiza wrażliwości.

W ramach walidacji konwergencji porównano model wnioskodawcy z odnalezionym modelem ekonomicznym, z publikacji Barrington 2020. W niniejszej publikacji opisano analizę przeprowadzoną dla NIR w porównaniu z obserwacją w leczeniu podtrzymującym, m.in. u pacjentek z nowozdiagnozowanym rakiem jajnika z perspektywy społecznej w Stanach Zjednoczonych. Model skonstruowano w programie TreeAge, zastosowano inne wartości użyteczności (0,75 dla wszystkich stanów odpowiadające pacjentom z niedrobnokomórkowym rakiem płuca) oraz wyższą proporcję $\Delta PFS:\Delta OS$ (równą 1:3) niż w modelu wnioskodawcy. Wyniki przedmiotowej analizy wskazywały na kosztową-użyteczność ocenianej technologii lekowej w porównaniu z komparatorem. Wspomniano, że niniejszy model był wrażliwy na zmianę ceny NIR i proporcji $\Delta PFS:\Delta OS$ (dla wartości 1:2,2 NIR przestawał być opłacalny).

Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej z powodu nieodnalezienia danych długoterminowych z badań. Poinformowano, że wykonano porównanie zgodności wyników modelowania z wynikami, m.in. badania PRIMA, przy czym dotyczyło to jedynie OS (po 2 latach terapii).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Poniżej przedstawiono oszacowania z uwzględnieniem alternatywnych cen dla OLA. Założono, że w wariantcie z RSS cena leku będzie odpowiadała tej zaproponowanej w AE Lynparza 2020 ([REDACTED]).

Tabela 26. Zaktualizowane wyniki analizy podstawowej CMA z RSS w rocznym horyzoncie

Parametr		Dawka	NIR	OLA
Analiza podstawowa	Koszt leczenia [PLN]	planowana	[REDACTED]	[REDACTED]
		rzeczywista	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszt inkrementalny [PLN]	planowana	[REDACTED]	[REDACTED]
		rzeczywista	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza wrażliwości		rzeczywista*	[REDACTED]	

Według zaktualizowanych oszacowań wnioskodawcy stosowanie niraparybu w porównaniu do olaparybu jest [REDACTED]

Zaktualizowane wyliczenia cen zbytu netto ocenianego leku, przy których następuje zrównanie oszacowanych kosztów NIR i OLA, wynoszą:

- [REDACTED] PLN wg dawkowania planowanego oraz [REDACTED] PLN wg dawkowania rzeczywistego dla Zejula 56 kaps.,

- ████████ PLN wg dawkowania planowanego oraz ████████ PLN wg dawkowania rzeczywistego dla Zejula 84 kaps.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wnioskodawcy wskazały, że NIR w porównaniu do aktualnie stosowanej obserwacji jest ████████ z perspektywy płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną), bez względu na zastosowanie RSS. Warto podkreślić, że w modelowaniu nie wykorzystano najnowszych danych dotyczących skuteczności i długości leczenia NIR, które zmniejszyłyby niepewność wynikającą z przyjętych założeń.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy wskazały, że NIR w porównaniu do OLA (który wszedł do refundacji od maja 2021 r. w części wnioskowanego wskazania, tj. terapii podtrzymującej po I linii leczenia pacjentek z mutacją w genie BRCA1/2) jest ████████ (według dawkowania oszacowanego w oparciu o badania kliniczne) bez względu na zastosowanie RSS. Przy czym dawkowanie to może różnić się od tego z praktyki klinicznej. Ponadto nie są znane rzeczywiste dane dla OLA (np. RSS, udział w rynku poszczególnych tabletek), które mogą istotnie wpłynąć na wyniki.

W rekomendacji refundacyjnej SMC 2021 i NICE 2021 opisano ten sam model ekonomiczny, co przedstawiony w ramach niniejszej oceny. Przy czym w NICE 2021 poinformowano, że najważniejsza analiza powinna obejmować, m.in.: proporcję $\Delta\text{PFS}:\Delta\text{OS}$ wynoszącą 1:1, założenie, że 15% pacjentów kontynuuje NIR po 3 latach terapii²⁵, dekrementy związane z wiekiem, nieuwzględnienie założeń dotyczących długoterminowej remisji lub kosztów w PFS po 10 latach. Przy takich warunkach oceniana technologia przestawała być opłacalna (choć według pierwotnych szacunków firmy była kosztowo-użyteczna). W publikacji SMC 2021 podano, że zaakceptowano większą niepewność wynikającą z CUA, ze względu na to, że NIR jest lekiem sierocym. Ponadto przedstawiono wyniki CMA, które wskazały, że zastosowanie NIR w miejsce OLA w podgrupie pacjentek z mutacją BRCA związane jest z redukcją kosztów (przy uwzględnieniu oficjalnych cen leków).

Z kolei w raporcie farmakoekonomicznym CADTH 2021 opisano podobny model ekonomiczny do aktualnie ocenianego, przy czym CUA obejmowała także porównanie z OLA, a horyzont czasowy wynosił 20 lat. Poinformowano, że poprawiona analiza ekonomiczna, m.in. o zmniejszoną proporcję $\Delta\text{PFS}:\Delta\text{OS}$ dla NIR (wnioskodawca zastosował 1:2), zastosowanie alternatywnych modeli PFS i OS dla obserwacji, uwzględnienie śmiertelności związanej z rakiem jajnika u pacjentek w remisji długookresowej i dożywni horyzont czasowy, wskazywała na wyższy ICUR dla porównania NIR (był skuteczniejszy i droższy) z obserwacją, niż ten oszacowany przez firmę (wg pCORD 2021 oceniana technologia lekowa była nieopłacalna). Z kolei wyniki dla porównania NIR z OLA w podgrupie pacjentek z mutacją BRCA nie zmieniły się – NIR był zdominowany przez OLA.

We wszystkich, trzech wyżej opisanych ocenach podkreślono, że największa niepewność ICUR wynikała z modelowania OS dla NIR.

²⁵ Co odpowiada przyjęciu modelu log-logistycznego, który w analizie wnioskodawcy testowano w ramach analizy wrażliwości.

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

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie prawdopodobnych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych NIR (produktu Zejula) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź po ukończeniu I linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Niniejszą analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym (od 1 marca 2022 r. do 29 lutego 2024 r.).

W AWB wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący odzwierciedlał sytuację aktualną na dzień złożenia wniosku, w której NIR nie jest refundowany przez płatnika publicznego, a pacjenci z ocenianym wskazaniem są w obserwacji. W scenariuszu nowym (prognozowanym) założono, że NIR będzie finansowany ze środków publicznych w ramach ocenianego programu lekowego (w nowej grupie limitowej) i będzie stosowany u pacjentek dotychczas pozostających w obserwacji. Różnice między ww. scenariuszami wyznaczyły inkrementalne wydatki płatnika.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty w zależności od oszacowanej populacji docelowej: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny. Alternatywne wartości dla istotnych parametrów (cena produktu Zejula, odsetka pacjentek z pierwotnym rozpoznaniem w III-IV stadium, odsetka pacjentek ze skuteczną I linią leczenia, udziały NIR w scenariuszu nowym, koszty dalszego leczenia po progresji) testowano w analizie wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową oszacowano na podstawie danych z: KRN, NFZ, przeprowadzonego badania ankietowego (wśród 4 polskich ekspertów klinicznych) oraz odnalezionych badań epidemiologicznych i klinicznych. W wariantcie najbardziej prawdopodobnym zachorowania na raka jajnika (wg C56) z lat 1999-2017 prognozowano, za pomocą liniowej linii trendu, na horyzont czasowy analizy. Dla zachorowań na raka jajowodu (zawierającego się w C57) i pierwotnego raka otrzewnej (zawierającego się w C48) z 1999-2017 r. oszacowano średnioroczną wartość i założono, że będzie ona stała w kolejnych latach horyzontu analizy. Z wytycznych FIGO 2014 zaczerpnięto odsetek nowotworów złośliwych pochodzenia nabłonkowego (90%). Z kolei na podstawie publikacji Peres 2019b określono odsetek chorych z nowotworem niskozróżnicowanym lub z typem endometrialnym (odpowiednio: 63,5% i 9,9%), a także odsetek w III i IV stopniu zaawansowania (69%). Na podstawie statystyk NFZ z lat 2017-2019 oszacowano średnioroczną liczbę pacjentek, które otrzymywały wcześniej chemioterapię opartą o platyny i bewacycymab (BEW) (), a następnie założono, że () kolejnych latach analizy. W oparciu o badanie ankietowe określono liczbę chorych na raka jajnika, które otrzymują chemioterapię I linii opartą o platyny () oraz odsetek pacjentek, które musiały przedwcześnie przerwać terapię podtrzymującą BEW (). Według 7 badań klinicznych odnalezionych w przeglądzie niesystematycznym określono odsetek pacjentek z odpowiedzią na I linię chemioterapii opartą na platynach (68,1%).

Obliczenia populacji docelowej w wariantcie maksymalnym oparto głównie o dane z badania ankietowego, natomiast w wariantcie minimalnym – AWA Lynparza 2020.

Przyszłe odsetki pacjentek z ocenianym wskazaniem, które będą stosowały NIR w przypadku objęcia go refundacją, określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych²⁶

Tabela 27. Udziały rozpatrywanych technologii w scenariuszu nowym.

Rok analizy	Wariant prawdopodobny	Analiza wrażliwości (wartości minimalne)	Analiza wrażliwości (wartości maksymalne)
I rok	NIR: , obserwacja:	NIR: , obserwacja:	NIR: , obserwacja:
II rok	NIR: , obserwacja:	NIR: , obserwacja:	NIR: , obserwacja:

Koszty związane z leczeniem NIR i obserwacją zaczerpnięto z modelu ekonomicznego wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania populacji w wariantcie prawdopodobnym, a w nawiasach w wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym).

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

*Liczba pacjentek rozpoczynających terapię NIR.

Tak samo jak w oszacowaniach AE, w poniższych wyliczeniach uwzględniono koszt wydania NIR, zgodnie założeniami opisanymi w rozdz. 5.2.1. niniejszej AWA.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				

*koszty podania, diagnostyki i monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia po progresji.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją NIR spowoduje wzrost kosztów płatnika publicznego w wysokości

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. 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	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Odpowiada on okresowi obowiązywania 1. decyzji refundacyjnej.
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	Przy czym wnioskodawca w analizie podstawowej, podobnie jak w AE, założył brak kosztów podania/wydania NIR, co w opinii analityka Agencji jest nieprawidłowym postępowaniem (wyjaśnienie przedstawiono w rozdz. 5.3.1. niniejszej AWA). W związku z czym wszystkie przedstawione w niniejszej AWA wyniki zaktualizowano o ten koszt (zgodnie z założeniami opisanymi w rozdz. 5.2.1. niniejszej AWA). Miało to jednak minimalny wpływ na zmianę wyników w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/NIE	AWB jest aktualna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. W związku z wejściem do refundacji (od maja 2021 r.) OLA w części wnioskowanej populacji pacjentek wnioskodawca uzupełnił AKL i AE o dodatkowe porównanie z OLA oraz przedstawił wyjaśnienie nieuwzględnienia go w AWB (przedstawione w rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej na podstawie niespełnienia zapisów art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. Przy czym warto zauważyć, że niniejsza argumentacja jest aktualna na dzień złożenia wniosku. Obecnie w refundacji znajduje się OLA, w związku z czym NIR spełnia zapisy art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, tj. posiada inną nazwę międzynarodową, ale ma podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (oba są inhibitorami PARP). Przy czym OLA jest refundowany w węższym wskazaniu niż to, w którym miałby być dostępny NIR.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Populację docelową oszacowano w oparciu o dane z różnych źródeł, w tym badania z innych krajów niż Polska, co w konsekwencji może nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem. Mimo to wartości odnoszące się do epidemiologii wskazywane przez ekspertów klinicznych, ankietowanych przez

Agencję były zbliżone do tych wykorzystanych w oszacowaniach AWB wnioskodawcy. Uwzględnienie ich maksymalnych wartości nie powodowało przekroczenia maksymalnych szacunków wg wnioskodawcy.

Prognozowane udziały NIR w scenariuszu nowym są niepewne i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości. Alternatywne wartości testowano w analizie wrażliwości (patrz tab. 27) i powodowały one umiarkowany wpływ na wyniki (spadek wydatków o ok. 29% lub wzrost o ok. 6% w porównaniu do analizy podstawowej z RSS). Przy czym warto zauważyć, że przyjęty horyzont czasowy może nie być wystarczający do ustalenia się rzeczywistej równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej sprzedaży lub liczby leczonych pacjentek NIR). Ponadto analiza wnioskodawcy nie uwzględniała wejścia do refundacji innych leków w ocenianym wskazaniu, np. OLA. Wnioskodawca, biorąc pod uwagę wyniki analizy ekonomicznej (NIR był [redacted] niż OLA, przy dawkowaniu zgodnym z badaniami klinicznymi), zakłada, że „nawet dodatkowy [redacted] zmienić wnioskowania z analizy minimalizacji kosztów. W tej sytuacji w analizie wpływu na budżet również należałoby [redacted] dla budżetu płatnika, [redacted] otrzymałoby NIR zamiast OLA.”

OLA wszedł do refundacji w części wnioskowanego wskazania „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 rozważanej subpopulacji pacjentek, „a następnie zmniejszenie tych udziałów w związku z przewidywaną obecnością refundowanego niraparybu byłoby obarczone znaczną niepewnością”. „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 prowadziłoby do oszacowań o ograniczonej wiarygodności, niemniej jednak zaktualizowane wyniki byłyby [redacted] niż prezentowane obecnie. Stąd takie podejście można uznać za konserwatywne.” W opinii analityka Agencji uwzględnienie w analizie OLA, może zmniejszyć wydatki oszacowane przez wnioskodawcę, pod warunkiem, że rzeczywisty koszt NIR będzie niższy niż ten dla OLA.

W związku z faktem, że w modelu finansowym wykorzystano koszty wyliczone w oparciu o analizę ekonomiczną, jej ograniczenia mają wpływ na ograniczenia analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Wydatki [PLN]	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*testowane alternatywne oszacowania liczby pacjentów podano w tab. 28 niniejszej AWA.

Wyniki analizy wariantów skrajnych wskazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami płatnika publicznego wynoszącymi [redacted]

Ponadto żaden z parametrów testowanych w analizie wrażliwości nie spowodował wydatków większych niż te oszacowane w analizie wariantów skrajnych.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją NIR w ocenianym programie lekowym spowoduje dodatkowe koszty z perspektywy płatnika publicznego w każdym z rozpatrywanych wariantów. Wydatki te będą spowodowane wprowadzeniem aktywnego leczenia, które będzie zastępowało dotychczas stosowaną obserwację.

Przy czym należy zaznaczyć, że od maja 2021 r. wszedł do refundacji OLA w ramach programu lekowego, który obejmuje część wnioskowanej populacji pacjentek (tj. z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2). Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazywali, że odsetek pacjentek z mutacją BRCA 1/2 wynosi 20-25%. Biorąc pod uwagę podobną skuteczność tych terapii oraz wyniki analizy ekonomicznej, które wskazały, że NIR jest [redacted] od OLA (przy dawkowaniu według badań klinicznych), przejmowanie części rynku OLA przez NIR będzie najprawdopodobniej związane z [redacted] niż te oszacowane przez wnioskodawcę.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach rozwiązania pozwalającego na rekompensatę wydatków płatnika publicznego wykazanych w AWB wnioskodawcy, zaproponowano [REDAKTED]

[REDAKTED] Przy czym nie jest jasne, na jakiej podstawie założono, że uwolnione środki będą stałe w kolejnych latach analizy. Ponadto zaproponowane rozwiązanie dotyczy refundacji [REDAKTED], nie zaś refundacji w ramach programów lekowych, tj. innych części budżetu NFZ.

Mając na względzie powyższe uznano, że zaproponowane rozwiązanie nie pozwala na pokrycie wydatków oszacowanych w AWB wnioskodawcy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zasadne wydaje się połączenie wnioskowanego programu lekowego z obowiązującym już programem B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”, który obejmuje leki stosowane w terapii podtrzymującej po I linii leczenia. Wymaga to jednak ujednolicenia zapisów obu programów.

Tabela 32. Uwagi do ocenianego programu lekowego wg ekspertów klinicznych

Oceniany program lekowy	dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Kazimierz Pityński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej	dr hab. n. med. Grzegorz Panek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej	prof. dr hab. n. med. Jan Kotarski Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Kryteria kwalifikacji	„Nie”	„Brak”	„Brak uwag”	„Nie wnoszę uwag”
Badania przy kwalifikacji do leczenia niraparybem	„Nie”	„Brak”	„Brak uwag”	„Nie wnoszę uwag”
Badania laboratoryjne w trakcie leczenia niraparybem	„Ca 125 co 3 mce”	„Brak”	„Morfologia z rozmazem, mocznik, kreatynina, transaminazy, bilirubina”	„Nie wnoszę uwag”
Monitorowanie skuteczności leczenia niraparybem	„CA 125 co 3 mce”	„Brak”	„Marker CA 125 (jeśli wyjściowo był powyżej normy) TK II fazowe klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy”	„Nie wnoszę uwag”
Czas leczenia w programie	„Nie”	„Brak”	„Do progresji lub objawów toksycznych”	„Nie wnoszę uwag”
Kryteria wyłączenia	„Nie”	„Brak”	„Choroby mieloproliferacyjne”	„Nie wnoszę uwag”

Uwagi analityków Agencji do ocenianego programu lekowego:

- Zgodnie z ChPL Zejula niraparybu nie należy stosować w ciąży, a kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez miesiąc po ostatniej dawce produktu leczniczego Zejula. W ocenianym programie w badaniach przy kwalifikowaniu do leczenia uwzględniono wykluczenie ciąży, natomiast nie wskazano na konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji. Ponadto w kryteriach wykluczenia nie wskazano ciąży jako warunku wyłączenia z programu lekowego. W związku z powyższym, proponuje się dodanie zapisu dotyczącego kobiet w ciąży do kryteriów wyłączenia oraz umieszczenie zapisu o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia.
- W ChPL Zejula opisywano ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, w tym przełomu nadciśnieniowego. Zgodnie z ChPL niraparyb 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. Proponuje się dodanie regularnego monitorowania ciśnienia krwi podczas leczenia niraparybem.
- W ChPL Zejula opisywano występowanie odwracalnej tylnej encefalopatii, której diagnoza wymaga potwierdzenia obrazowaniem mózgu, najlepiej z wykorzystaniem MRI. W związku z powyższym proponuje się dodać możliwość wykonywania MRI u pacjentów z podejrzeniem odwracalnej tylnej encefalopatii do badań podczas leczenia niraparybem.
- W ocenianym programie w ramach badań diagnostycznych wyodrębniono tylko „Badania laboratoryjne w trakcie leczenia niraparybem” i „Monitorowanie skuteczności leczenia niraparybem”. W związku z czym proponuje się zmianę tego pierwszego zapisu na „Badania wykonywane w trakcie leczenia niraparybem” lub dodanie „Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia niraparybem”, co pozwoli na uwzględnienie także innych badań wskazanych w ww. punktach.

- Można także rozważyć dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.
- W monitorowaniu skuteczności leczenia niraparybem w podpunkcie 3. proponuje się zastąpić RMI skrótem MRI (obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego).

Ponadto wnioskodawca w piśmie akceptującym oceniany program lekowy zwracał uwagę, na wystąpienie błędu edytorskiego w punkcie 1. „Kryteria kwalifikacji” podpunkt 6:

„6) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:

- a) liczba płytek krwi większa lub równa $100 \times 10^9/l$,
- b) liczba leukocytów większa lub równa $3,0 \times 10^9/l$;
- c) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1,5 \times 10^9/l$, [...]”

Jako poprawny zapis wnioskodawca wskazał:

„6) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:

- a) liczba płytek krwi większa lub równa $100 \times 10^9/l$,
- b) liczba leukocytów większa lub równa $3,0 \times 10^9/l$;
- c) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1,5 \times 10^9/l$ ”.

Do Agencji nie przekazano zaktualizowanego programu lekowego uwzględniającego powyższą sugestię.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 10 czerwca 2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Zejula i niraparyb. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, w tym 3 warunkowe w zakresie odnoszącym się do konieczności poprawy opłacalności lub przestrzegania porozumienia o zarządzaniu dostępem do ocenianej technologii lekowej (aby umożliwić zebranie dodatkowych danych). W rekomendacjach zwrócono głównie uwagę na korzyść kliniczną ocenianego leczenia oraz niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w tym wskazaniu. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla Zejula (niraparyb)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2021 (Francja)	Monoterapia podtrzymująca u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stadium FIGO III lub IV), niskozróżnicowanym, nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na pierwszą linię chemioterapii opartej na platynie	<p>Komisja wydaje pozytywną opinię o wpisaniu ocenianej technologii lekowej na listę specjalistycznych leków refundowanych osobom ubezpieczonym oraz na listę leków specjalistycznych dopuszczonych do stosowania w społeczeństwie, w zarejestrowanym dawkowaniu, biorąc pod uwagę m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkości choroby i niską zachorowalność, • częściowo pokryte zapotrzebowanie medyczne, • niezaspokojenie zidentyfikowanej potrzeby zdrowotnej, w kontekście dostępnych wyników dla NIR <p>Wskaźnik SMR (rzeczywistej korzyści) określono jako ważny.</p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykazane wydłużenie mediany PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy) o 5,6 mies. w wartości bezwzględnej w porównaniu z PLC w populacji ITT (13,8 mies. w grupie niraparybu vs 8,2 mies. w grupie placebo), w RCT z podwójnie ślełą próbą, <p>pomimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • braku wykazania wydłużenia OS, niehierarchicznego drugorzędowego punktu końcowego (mediana OS: 30,3 miesiąca po NIR, nie osiągnięto mediany po placebo), • braku możliwości wyciągnięcia wniosków na podstawie wyników dotyczących jakości życia, • profilu bezpieczeństwa, w którym dominują zdarzenia hematologiczne <p>komisja uznała, że Zejula (niraparyb) podobnie jak Lynparza (olaparyb) przyczynia się do niewielkiej poprawy rzeczywistej korzyści w leczeniu (ASMR IV).</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 100%.</p>
pERC 2021 (Kanada)	Leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z zaawansowanym, nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem	<p>Komitet pERC rekomenduje refundowanie ocenianej technologii lekowej pod warunkiem poprawy kosztowej efektywności do akceptowalnego poziomu.</p> <p>Kwalifikacja do leczenia powinna obejmować pacjentów z guzami niskozróżnicowanymi lub endometrialnymi w stopniu III lub IV wg FIGO. Pacjenci powinni ukończyć od 6 do 9 cykli chemioterapii pierwszego rzutu opartej</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na platynie	<p>na platynie i uzyskać odpowiedź całkowitą lub częściową. Leczenie podtrzymujące NIR należy rozpocząć w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki chemioterapii opartej na platynie i kontynuować aż do nieakceptowalnej toksyczności, progresji choroby lub ukończenia 3 lat terapii, w zależności od tego co nastąpi wcześniej. Refundacja powinna dotyczyć pacjentów w dobrym stanie sprawności.</p> <p>Zalecenie pERC oparto na przekonaniu, że istnieje korzyść kliniczna wynikająca z leczenia podtrzymującego niraparybem w porównaniu z placebo (odpowiadającemu obserwacji) na podstawie istotnej statystycznie i klinicznie poprawy w (PFS), zaobserwowanej niezależnie od statusu mutacji w genie BRCA, możliwego do opanowania profilu toksyczności i braku widocznego pogorszenia jakości życia.</p> <p>pERC zgodziło się, że NIR odpowiada następującym wartościom pacjentów: opóźnienie nawrotu choroby, utrzymanie jakości życia, opóźnienie przyszłej chemioterapii, zapewnia wygodne podawanie doustne i spełnia niezaspokojoną potrzebę leczenia u pacjentów z BRCA typu dziki (BRCA-wt).</p> <p>Zdaniem pERC, przy uwzględnieniu ceny zaproponowanej przez podmiot odpowiedzialny, istnieje niskie prawdopodobieństwo opłacalności stosowania NIR w porównaniu z obserwacją w populacji ITT z badania PRIMA. W podgrupie z mutacją BRCA, w której założono podobną skuteczność NIR i OLA, NIR został zdominowany (ze względu na wyższe koszty). pERC wskazał, że biorąc pod uwagę ograniczenia metodologiczne przedstawionego modelu, który wykluczył komparator (olaparyb) z analizy całej populacji badania, oszacowany ICUR może być niedoszacowany. Ponadto pERC nie był w stanie określić opłacalności NIR we wskazanej populacji ze względu na brak dowodów klinicznych dotyczących porównania z innymi technologiami u pacjentek z rakiem jajnika w III stadium bez widocznej choroby resztkowej (NVRD) po operacji.</p>
NICE 2021 (Wielka Brytania)	Leczenie podtrzymujące zaawansowanego, raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na pierwszą linię chemioterapii opartej na platynie	<p>NICE rekomenduje stosowanie ocenianej technologii lekowej w ramach Cancer Drugs Fund pod warunkiem spełnienia zapisów managed access agreement²⁷. Rekomendacja nie dotyczy pacjentów leczonych NIR przed dniem ukazania się tej rekomendacji. Terapię u tych pacjentów należy kontynuować na podstawie wcześniej ustalonych zasad finansowania do czasu podjęcia decyzji o przerwaniu terapii przez pacjenta oraz lekarza prowadzącego.</p> <p>Obecnie nie są dostępne żadne rutynowe terapie podtrzymujące w ocenianym wskazaniu. Dla części chorych leczenie podtrzymujące jest zapewnione w ramach Cancer Drugs Fund.</p> <p>Dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej pochodzące z trwającego badania PRIMA, w którym wykazano, że NIR opóźnia progresję choroby, jednak ze względu na zbyt krótki czas obserwacji, nie było możliwe dokonanie oceny jego wpływu na długość życia.</p> <p>Ze względu na niepewność związaną ze skutecznością kliniczną, oszacowania opłacalności również są obarczone niepewnością. Mogą być one wyższe niż te zazwyczaj akceptowane przez NICE w ramach NHS, dlatego NIR nie może być rekomendowany jako standardowa opcja terapeutyczna.</p> <p>Dane pochodzące z dłuższego okresu obserwacji z badania PRIMA, mogą przyczynić się do zmniejszenia niepewności dotyczącej skuteczności klinicznej ocenianej technologii lekowej. Możliwe jest osiągnięcie kosztowej efektywności w ramach NHS, dlatego zalecane jest stosowanie NIR w ramach Cancer Drugs Fund, co pozwoli na zebranie dodatkowych danych z badań.</p>
SMC 2021 (Szkocja)	Monoterapia podtrzymująca u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stadium FIGO III lub IV), niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na pierwszą linię chemioterapii opartej na platynie	<p>Konsorcjum rekomenduje stosowanie ocenianej technologii lekowej w ramach NHSScotland, pod warunkiem dostarczenia Patient Access Scheme (PAS), który pozwoli na osiągnięcie kosztowej efektywności.</p> <p>W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy NIR istotnie statystycznie wydłużył czas przeżycia wolny od progresji choroby w porównaniu z placebo.</p>
G-BA 2021 (Niemcy)	Monoterapia podtrzymująca u dorosłych pacjentów z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem	Komitet G-BA pozytywnie opiniuje umieszczenie ocenianej technologii lekowej na liście leków refundowanych. Pomimo, że nie udowodniono dodatkowej korzyści w porównaniu z komparatorami (obserwacją po wcześniejszej terapii karboplatiną w skojarzeniu z paklitaksem lub bewacyzumabem

²⁷ Porozumienie o zarządzaniu dostępem (MAAs – Managed Access Agreements) to umowy między NHS England a producentami umożliwiające udostępnienie leku przez ograniczony czas po obniżonej cenie. Umożliwia to pacjentom dostęp do leku, podczas gdy gromadzone są dalsze dowody na jego skuteczność w świecie rzeczywistym. Następnie NICE ponownie wydaje rekomendacje dotyczące tego, czy ten lek powinien być finansowany (źródło: Macaulay 2016).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na związkach platyny	po wcześniejszej terapii karboplatiną w skojarzeniu z paklitaksemem i bewacyzumabem). Podczas oceny dokumentacji IQWiG stwierdził, że przedstawione wyniki badania PRIMA są niekompletne i niewystarczające do oceny dodatkowej korzyści. Ponadto tylko wybrane zdarzenia niepożądane były raportowane w ramach punktów końcowych.

Aktualnie oceniana technologia lekowa znajduje się w trakcie oceny prowadzonej przez niderlandzki Zorgverzekeraars Nederland oraz irlandzki NCPE. W obu przypadkach nie podano daty publikacji rekomendacji refundacyjnych (ZN 2021; NCPE 2021).

Ponadto odnaleziono informacje, że oceniana technologia lekowa spełniła kryteria wyłączenia z oceny walijskiego AWMSG, z powodu oceny przeprowadzonej przez brytyjski NICE (AWMSG 2020).

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Zejula [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 14.04.2021 r., znaki PLR.4500.209.2021.10.MKO, PLR.4500.210.2021.10.MKO, 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 2021 r. poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

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

Przedmiotowy wniosek obejmuje terapię podtrzymującą u pacjentek z zaawansowanym (st. III lub IV wg FIGO) rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z częściową lub całkowitą odpowiedzią na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny, które spełniają pozostałe kryteria selekcji do w/w programu.

Problem zdrowotny

Według raportu KRN z 2020 roku w Polsce w 2018 r. nowotwór złośliwy jajnika był piątym najczęściej stwierdzanym nowotworem złośliwym u kobiet. Zachorowalność wyniosła wtedy 18,4/100 000, co stanowiło 4,5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych u kobiet. Nowotwór złośliwy jajnika był również czwartą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce. Standardyzowany współczynnik umieralności wyniósł 13,9/100 000, co stanowiło 6,1% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet.

Przypuszcza się, że nowotwory jajowodu są rzadkie. Natomiast doniesienia histologiczne, molekularne i genetyczne wskazują, że nawet 80% guzów sklasyfikowanych jako surowicze raki jajnika lub otrzewnej mogą wywodzić się z końcowej części jajowodu. W związku z powyższym częstość występowania raka jajowodów może być znacznie niedoszacowana. Wg FIGO surowicze raki jajnika, jajowodu i otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości powinny być rozpatrywane łącznie.

Według danych KRN standaryzowane wskaźniki 5-letnich przeżyć u chorych na raka jajnika (tj. z rozpoznaniem obejmującym kody ICD-10: C48.0-C48.2, C56.9, C57.0-C57.4, C57.7-C57.9) w Polsce w latach 2005–2009 wynosiły 34,3%.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną uwzględnił placebo (w populacji ogólnej) oraz olaparyb (w subpopulacji pacjentek z mutacją BRCA). Zaproponowane przez wnioskodawcę komparatory są zgodne z odnalezionymi zaleceniami klinicznymi oraz aktualną sytuacją refundacyjną w polskim systemie ochrony zdrowia w ocenianym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem AKL wnioskodawcy była „porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Zejula (niraparyb), stosowanego 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 całkowitą (...) odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny”.

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono porównanie bezpośrednie NIR vs PLC w populacji ogólnej (bez względu na obecność mutacji BRCA) oraz porównanie pośrednie NIR vs OLA w subpopulacji pacjentek z obecnością mutacji BRCA.

W analizie skuteczności (mediana okresu obserwacji: 13,8 mies.) wykazano, że NIR w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w populacji ogólnej pacjentek oraz w subpopulacjach HRD BRCA- i HRP (porównanie bezpośrednie). W badaniu nie osiągnięto mediany OS (dostępne dane dla OS są niedojrzałe). Mediana PFS w gr. NIR w populacji ogólnej wyniosła 13,8 mies., a w gr. PLC – 8,2 mies. Analiza punktów końcowych raportowanych przez pacjentów nie wykazała różnic ocenie jakości życia związanej ze zdrowiem pomiędzy NIR a PLC.

Dla NIR w porównaniu do OLA (mediana okresu obserwacji: NIR: 13,8 mies., OLA: 40,7 mies. oraz 4,8 lat) w subpopulacji pacjentek z mutacją BRCA nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenie przeżycia wolnego od progresji lub zgonu (porównanie pośrednie).

W ramach najważniejszych ograniczeń analizy klinicznej wnioskodawcy należy wskazać brak dowodów naukowych pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania NIR we wnioskowanym wskazaniu czy występowanie heterogeniczności klinicznej w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Ponadto [REDAKTOWANE]

Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa wykonano na ogólnej populacji pacjentek (bez względu na status HDR/HDP i mutację BRCA). Wykazano różnice istotne statystycznie na niekorzyść NIR w porównaniu do PLC w ocenie zdarzeń niepożądanych, m.in.: ogółem (bez względu na stopień nasilenia), związanych z leczeniem (bez względu na stopień nasilenia), ciężkich, prowadzących do przerwania leczenia, redukcji dawki oraz tymczasowego przerwania leczenia. Zestawiając wyniki bezpieczeństwa, w badaniu oceniającym NIR najczęściej (u $\geq 35\%$ pacjentów) raportowano niedokrwistość, nudności, trombocytopenię i zaparcia, zaś w badaniu oceniającym OLA (u $\geq 35\%$ pacjentów) – nudności, zmęczenie, wymioty oraz niedokrwistość.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie ekonomicznej oceniono opłacalność NIR w porównaniu do obserwacji w terapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź po I linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny w horyzoncie dożywotnym. Dodatkowo wykonano analizę minimalizacji kosztów, w której porównano NIR do OLA w podgrupie pacjentek z mutacjami w genach BRCA w rocznym horyzoncie czasowym. Obie analizy wykonano z perspektywy płatnika publicznego zakładając, że będzie ona tożsama z perspektywą wspólną.

Według analizy kosztów-żyteczności NIR w porównaniu do obserwacji jest [REDAKTOWANE] bez względu na zastosowanie RSS. Największe niepewności przedstawionych oszacowań wynikały z przyjętych założeń, np. dotyczących OS dla NIR czy ekstrapolowania wyników w oparciu o dane z krótkiego okresu obserwacji. Wnioskodawca nie wykorzystał najnowszych danych z badania PRIMA (tylko te z daty odcięcia 17.05.2019 r.).

Zgodnie z analizą minimalizacji kosztów wnioskodawcy NIR w porównaniu do OLA jest [REDAKTOWANE] przy dawkowaniu według badań klinicznych (uwzględniającym zmniejszenie dawek ze względu na zdarzenia niepożądane). Przy czym dawkowanie to może różnić się od tego z rzeczywistej praktyki klinicznej. Ponadto nie są znane rzeczywiste dane dla OLA (np. RSS, udział w rynku poszczególnych tabletek), które mogą istotnie wpłynąć na wyniki. Uwzględnienie proponowanego RSS dla OLA spowodowało [REDAKTOWANE] w porównaniu do oszacowań wnioskodawcy z RSS.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet oszacowano prawdopodobne wydatki wynikające z wprowadzenia do refundacji NIR w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź po I linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym. Założono, że NIR będzie przejmował udziały dotychczas stosowanej obserwacji.

Analiza wykazała, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej spowoduje wydatki płatnika publicznego wynoszące najprawdopodobniej ok. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] PLN w II roku przy uwzględnieniu RSS. Przy czym uwzględnienie w przedmiotowej analizie OLA aktualnie refundowanego w część wnioskowanej populacji pacjentek (tj. z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2) może zmniejszyć oszacowane wydatki płatnika publicznego (pod warunkiem, że oceniana technologia będzie w rzeczywistości tańsza od OLA i będzie przejmowała jego udziały).

Uwagi do zapisów programu lekowego

W przypadku refundacji NIR oceniany program lekowy powinien być dostosowany do aktualnie obowiązującego programu B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.

Jeden ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, zaproponował rzadsze wykonywanie Ca 125 w trakcie leczenia NIR i oceny skuteczności NIR (co 3 miesiące zamiast co miesiąc), a drugi ekspert – dodanie choroby mieloproliferacyjnej do kryteriów wyłączenia z programu.

Ponadto analitycy Agencji proponują dodanie: ciąży do kryteriów wyłączenia oraz konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia NIR, pomiaru ciśnienia tętniczego i MRI (u pacjentów z podejrzeniem odwracalnej tylnej encefalopatii) podczas leczenia NIR.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji (francuską HAS 2021, niemiecką G-BA 2021, angielską NICE 2021, kanadyjską pERC 2021, szkocką SMC 2021), które odnosiły się pozytywnie do refundowania ocenianej technologii lekowej. Przy czym w 3 z nich uzależniono refundację od: poprawy współczynnika opłacalności do akceptowalnego poziomu (pERC 2021, SMC 2021) lub spełnienia warunków porozumienia o zarządzaniu dostępem (NICE 2021), aby zebrać dodatkowe dane z rzeczywistej praktyki klinicznej. W rekomendacjach zwrócono głównie uwagę na korzyść z zastosowania NIR (w PFS) w porównaniu do PLC (przy braku korzyści w OS czy niepewnym wpływie na jakość życia), a także niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w tym wskazaniu.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza minimalizacji kosztów nie zawiera analizy wrażliwości.	-	Wnioskodawca na prośbę Agencji, w ramach ponownych uzupełnień przygotował analizę ekonomiczną porównującą NIR do OLA. Nie testował jednak parametrów, które mają istotny wpływ na wyniki, np. ceny OLA.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak uwag.

Analiza problemu decyzyjnego: brak uwag.

Analiza kliniczna: brak uwag.

Analiza ekonomiczna: nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla oszacowań CMA, w której można byłoby przetestować, m.in. cenę OLA (parametr, który ma istotny wpływ na wyniki).

Analiza wpływu na budżet: przy szacowaniu populacji docelowej nie podano kryteriów wyboru dla wszystkich źródeł danych, zalet i wad wszystkich wykorzystanych źródeł oraz kryteriów doboru dla wszystkich danych.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Banerjee 2020, abstrakt 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.
- Dahlstrand 2020, abstrakt Dahlstrand H, Pothuri B, Graybill W, de La Motte Rouge T, McCormick C, Heitz F, Baurin JF, Yong L, Monk BJ, González-Martín A. Efficacy and safety of niraparib in older patients (PTS) with advanced ovarian cancer (OC): results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Trial. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(Suppl 4):A1–A141;A347; 10.1136/ijgc-2020-ESGO.123
- Friedlander 2020, abstrakt 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
- 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; 30(10):1576-1582
- Gonzalez-Martin 2019 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, O’Cearbhaill RE, Lund B, Backes F, Barretina-Ginesta P, Haggerty AF, Rubio-Pérez MJ, Shahin MS, Mangili G, Bradley WH, Bruchim I, Sun K, Malinowska IA, Li Y, Gupta D, Monk BJ. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(25):2391-2402
- Gonzalez-Martin 2019a, abstrakt González Martín A, Pothuri B, Vergote IB, Christensen RD, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Backes F, Baumann K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O’Cearbhaill RE, Lund B, Li Y, Gupta D, Monk BJ. LBA1 - Niraparib therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer (PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study). *Annals of Oncology*. 2019; 30: v893. doi:10.1093/annonc/mdz394.052
- Graybill 2020, abstrakt Graybill W, Mirza M, González Martín A, O’Malley DM, Gaba L, Yap OWS, Guerra E, Rose PG, Baurain J, Ghamande S, Denys H, Prendergast E, Pisano C, Follana P, Braicu EL, Calvert PM, Korach J, Li Y, Gupta D, Monk BJ. Efficacy on individualized starting dose (ISD) and fixed starting dose (FSD) of niraparib per investigator-assessment (IA) in newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC). *Int J Gynecol Cancer* 2020 ;30 (Suppl 3): A1–A210: 13; IGCS20_1440; 10.1136/ijgc-2020-IGCS.13
- Haddad 2020 Haddad G, Saadé MC, Eid R, Haddad FG, Kourie HR. PARP inhibitors: a tsunami of indications in different malignancies. *Pharmacogenomics* 2020; 21 (3): 221-230
- Ibrahim 2020 Ibrahim EM, Refae AA, Bayer AM, Sagr ER. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: A meta-analysis. *Future Oncol* 2020; 16(10):585-596
- Jiang 2020 Jiang Y, Zhao J, Zhang L, Tian S, Yang T, Wang L, Zhao M, Yang Q, Wang Y, Yang X. Evaluation of the Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced-Stage Epithelial Ovarian Cancer. *Front Oncol* 2020; 10
- Lee 2020 Lee EK, Matulonis UA. Emerging drugs for the treatment of ovarian cancer: a focused review of PARP inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs* 2020; 25 (2): 165-188
- Lin 2021 Lin Q, Liu W, Xu S, Shang H, Li J, Guo Y, Tong J. PARP inhibitors as maintenance therapy in newly diagnosed advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2021; 128(3):485-493
- Mirza 2020, abstrakt Mirza MR, Gonzalez Martin A, Graybill W, O’Malley DM, Gaba L, Yap OWS, Guerra EM, Rose PG, Baurain JF, Ghamande SA, denys H, Prendergast E, Pisano C, Follana P, Baumann K, Calvert P, Korach J, Li Y, Gupta D, Monk BJ. Evaluation of an individualized starting-dose of niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. *JCO*. 2020; 38 (15_suppl): 6050-6050. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6050
- Monk 2019, abstrakt Monk BJ, Mirza MR, Vergote I, Li Y, Malinowska I, Gupta D, Graybill WA, Pothuri B, Gonzalez-Martín A. A prospective evaluation of tolerability of niraparib dosing based upon baseline body weight and platelet count: Blinded pooled interim safety data from the ENGOT-OV26/PRIMA study. *Gynecologic Oncology*. 2019; 154: 3-4. doi:10.1016/j.ygyno.2019.04.018

- Moore 2018
Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisýanskaya 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.
- Pothuri 2020, abstrakt, poster
Pothuri B, Han S, Chase D, Heitz F, Burger R, Gaba L, Van Le L, Guerra E, Bender D, Korach J, Cloven N, Follana P, Baurain JF, Pisano C, Peen U, Maenpaa J, Bacque E, Li Y, González-Martín A, Monk BJ. Patient-Reported Outcomes in Patients Receiving Niraparib in the PRIMA/ENGOTOV26/GOG-3012 Trial. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S551-S589. 10.1016/annonc/annonc276
- Ruscito 2020
Ruscito I, Bellati F, Ray-Coquard I, Mirza MR, du Bois A, Gasparri ML, Costanzi F, De Marco MP, Nuti M, Caserta D, Pignata S, Dorigo O, Sehouli J, Braicu EI. Incorporating Parp-inhibitors in Primary and Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-analysis of 12 phase II/III randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2020; 87
- Shao 2020
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. *Biosci Rep* 2020; 40(3)
- Stemmer 2020
Stemmer A, Shafran I, Stemmer SM, Tsoref D. Comparison of Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors (PARPis) as Maintenance Therapy for Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (10)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACI 2019
Agency for Clinical Innovation, Gynaecological Oncology Network, Gynaecological cancer: A guide to clinical practice in NSW, https://aci.health.nsw.gov.au/data/assets/pdf_file/0005/500567/ACI_0161-Gynae-Onc-guidelines_F2.pdf
- AHS 2013
Alberta Health Services, Epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer, Clinical Practice Guideline GYNE-005, version 3, Effective Date: April 2013 <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gyne005-epithelialovarian.pdf>
- ASCO 2020, Tew 2020
Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, et al. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 38. DOI: 10.1200/JCO.20
- BGSC 2017
Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, et al. 1British Gynaecological Cancer Society (BGCS) Epithelial Ovarian / Fallopian Tube / Primary Peritoneal Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. <https://www.bgcs.org.uk/professionals/guidelines-for-recent-publications/>
- CADTH 2021
pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC), Final Recommendation for Niraparib (Zeजूla) for First-Line Ovarian Cancer pERC Meeting: February 18, 2021; Reconsideration Meeting: April 15, 2021
- ESMO 2013
Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovari-ancarcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi24–vi32, 2013. DOI: 10.1093/annonc/mdt333
- ESMO 2020
ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma Treatment Recommendations. E-aktualizacja z 01.04.2020 r.: <https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-ovarian-cancer-treatment-recommendations>
- ESMO 2020 COVID19
ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Epithelial ovarian cancer <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gynaecological-malignancies-epithelial-ovarian-cancer-in-the-covid-19-era>
- FIGO 2018
Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, et al. FIGO Cancer Report 2018: Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Suppl. 2): 59–78. DOI: 10.1002/ijgo.12614

G-BA 2021	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Niraparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie)
HAS 2021	Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Niraparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FIGO Stadien III und IV, Erhaltungstherapie)
KCE 2016	Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, Commission De La Transparence Avis 3 mars 2021 niraparib Zejula 100 mg, gélule Nouvelle indication
NCCN 2021	Vergote I, et al. Ovarian cancer: diagnosis, treatment and follow-up, Good Clinical Practice, KCE Report 268
NICE 2021 pathways – wytyczna kliniczna	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, version 1.2021 – February 26, 2021 https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453
NICE 2021 – rekomendacja refundacyjna	NICE National Institute for Health and Care Excellence, Managing advanced (stage II-IV) ovarian cancer, NICE Pathway last updated: 28 April 2021, http://pathways.nice.org.uk/pathways/ovarian-cancer
PTG 2016	National Institute for Health and Care Excellence, Niraparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy, Technology appraisal guidance, Published: 17 February 2021
PTGO 2017	Basta P, Bidziński M, Kluz T, et al. 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. ISSN 2451–0122
PTOK 2013	Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A, et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. Curr Gynecol Oncol 2017, 15 (1), p. 5–23. DOI: 10.15557/CGO.2017.0001
SEOM 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, et al. Nowotwory złośliwe jajnika. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Pod redakcją: Kornafel J, Mądry R. Tom I, 299 – 308.
SIGN 2018	Redondo A, et al., SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020), Clin Transl Oncol. 2021 May;23(5):961-968. doi: 10.1007/s12094-020-02545-x. Epub 2021 Jan 30.
SMC 2021	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of epithelial ovarian cancerA national clinical guideline. ISBN 978 1 909103 15 3. Dostęp online pod adresem: https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/management-of-epithelial-ovarian-cancer/
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium, Advice on new medicines niraparib 100mg hard capsules (Zejula) 9 April 2021

Pozostałe publikacje

AE Kisqali 2017	HTA Consulting sp. z o.o. sp. k. Rybocyklib (Kisqali) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. Kraków. Listopad 2017 r. Element oceny AOTMiT w ramach zlecenia MZ 174/2018
AE Lynparza 2020	Lynparza® (Olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym nowozdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA – analiza ekonomiczna, Centrum HTA, Kraków, luty 2020
AE Zejula 2020	Produkt leczniczy Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza ekonomiczna, Instytut Arcana, Kraków 2020 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/278/AW/278_AE_OT.4331.45.20_20_Zejula.pdf
AOTMiT 2016	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/

AWA Zejula 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 Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Nr: OT.4331.45.2020. Data ukończenia: 14.01.2021 r.
AWA Lynparza 2020	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). Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Nr: OT.4331.8.2020. Data ukończenia: 03.07.2020 r.
Barrington 2020	Barrington DA, Tubbs C, Smith HJ, Straughn JM Jr, Senter L, Cohn DE. Niraparib maintenance in frontline management of ovarian cancer: a cost effectiveness analysis. <i>Int J Gynecol Cancer</i> . 2020 Aug 4;ijgc-2020-001550. doi: 10.1136/ijgc-2020-001550. Epub ahead of print. PMID: 32753559.
CADTH 2021	CADTH Drug Reimbursement Review, Pharmacoeconomic Report Niraparib (ZEJULA), Indication: For the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in a complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy. March 4, 2021
DGL 31/12/2020	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2020 r. Dostęp online: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7890.html , data dostępu: 14.01.2021.
EMA 2021	European Medicines Agency, Assessment report Zejula, 17 September 2020
FIGO 2014	Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. <i>Int J Gynaecol Obstet</i> . 2014 Jan;124(1):1-5
GUS 2019	Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia – tablice wynikowe. Tablica trwania życia 2019. http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx . Data dostępu: 29.09.2020 r.
Ługowska 2012	Ługowska I, et al. Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>JHPOR</i> 2012, 2, 41-47
NFZ 162/2020	Zarządzenie nr 162/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 października 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe
NFZ 180/2019	Zarządzenie nr 97/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
NFZ 182/2019	Zarządzenie nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
NFZ 206/2020	Zarządzenie nr 206/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 grudnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
NFZ 25/2020	Zarządzenie nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
NICE TA528	Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Technology appraisal guidance [TA528]. Published date: 04 July 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ta528
NICE TA598	Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance [TA598] Published date: 28 August 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ta598
Peres 2019b	Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, Harris HR, Berchuck A, Rossing MA, Schildkraut JM, Doherty JA. Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage. <i>JNCI Journal of the National Cancer Institute</i> . 2018;111(1):60-68.
AWA Lynparza 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. 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) - Analiza weryfikacyjna. Dostęp online pod adresem: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/048/AWA/48_OT.4331.8.2020_Lynparza_olaparyb_BIP.pdf

CADTH 2021 clinical report	CADTH PCODR Final Clinical Guidance Report, Clinical Report, niraparib (Zejula) (GlaxoSmithKline Inc.), Indication: As monotherapy for the maintenance treatment of female adult patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in a complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy., April 29, 2021
ChPL Zejula	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zejula (11.06.2021 r.)
Cieminski 2013	Cieminski A, Lewandowski J, Emerich J. Rak jajowodu – obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie. Opis przypadku. Curr. Gynecol. Oncol. 2013, 11 (3), p. 217–228
Didkowska 2013	Didkowska J, Wojciechowska U, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 r. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2015
EPAR 2020	Assessment report Zejula. Procedure No. EMEA/H/C/004249/II/0019. 17 September 2020. Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zejula-h-c-003943-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf
KRN 2020	Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A, Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2018 roku. Cancer in Poland in 2018, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2020.
Macualay 2016	Macaulay R., PHP372 - Managed Access Agreements: A New Model Pathway for The Reimbursement of Non-Oncology Drugs in England Approved Under European Adaptive Pathways?, Value in Health, Volume 19, Issue 7, 2016, Page A505,
Miller 2020	Miller RE, et al., ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer, Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1606-1622.
Obwieszczenie z dn. 21.04.2021 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016
Zalewski 2015	Zalewski K, et al., Nowy system klasyfikacji zaawansowania nowotworów jajnika, jajowodu i otrzewnej — stan na 2014 rok, Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, 3: 129–134

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Zejula (niraparyb) stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, [REDAKTOWANE], Kraków, 2021 r., wersja 1.0;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Zejula (niraparyb) stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, [REDAKTOWANE], Kraków, 2021 r., wersja 1.0;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Zejula (niraparyb) stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, [REDAKTOWANE], Kraków, 2021 r., wersja 1.0;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Zejula (niraparyb) stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, [REDAKTOWANE], Kraków, 2020 r., wersja 1.0;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Zejula (niraparyb) stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, [REDAKTOWANE], Kraków, 2020 r., wersja 1.0.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do analizy klinicznej dla leku Zejula (niraparyb) stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, [REDAKTOWANE], Kraków, 2021 r., wersja 1.0;
- Załącznik 7. Załącznik do analizy ekonomicznej dla leku Zejula (niraparyb) stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, [REDAKTOWANE], Kraków, 2021 r., wersja 1.0;
- Załącznik 8. Pisma ws. uzupełnienia analiz uwzględnionych we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych: Zejula (niraparyb) kapsułki twarde, 100 mg, 56, kaps., EAN: 05909991425487 oraz Zejula (niraparyb) kapsułki twarde, 100 mg, 84, kaps., EAN: 05909991425494 (Załącznik nr 1 do pisma z dn. 13.05.2021 r., znak GSK/WAW/DRZ/AOTM/DT/130521/2 oraz Załącznik nr 1 do pisma z dn. 01.06.2021 r., GSK/WAW/DRZ/AOTM/DT/010621/1).