



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 87/2021 z dnia 5 lipca 2021 roku
w sprawie oceny leku Zejula (niraparibum) w ramach programu
lekowego: „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na
zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka
otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów
lecniczych:*

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

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

*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.*

*Według FIGO surowicze raki jajnika, jajowodu i otrzewnej o wysokim stopniu
złośliwości powinny być rozpatrywane łącznie. Według raportu KRN z 2020 roku
w Polsce w 2018 r. nowotwór złośliwy jajnika był piątym najczęściej
stwierdzanym nowotworem złośliwym u kobiet (4,5% wszystkich rozpoznanych
nowotworów złośliwych u kobiet) i czwartą najczęstszą przyczyną zgonów
z powodu nowotworów w Polsce (6,1% zgonów z powodu nowotworów
złośliwych u kobiet). Nowotwory jajowodu przypuszcza się, że są rzadkie,
ale ich liczba może być niedoszacowana, ponieważ doniesienia histologiczne,
molekularne i genetyczne wskazują, że nawet 80% guzów klasyfikowanych jako*



surowicze raki jajnika lub otrzewnej mogą wywodzić się z końcowej części jajowodu.

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%.

Dowody naukowe

W analizie skuteczności (mediana okresu obserwacji: 13,8 mies.) wykazano, że NIR w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w populacji ogólnej pacjentek oraz w subpopulacjach HRD BRCA- i HRP (porównanie bezpośrednie). W badaniu nie osiągnięto mediany OS (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 w ocenie jakości życia związanej ze zdrowiem pomiędzy NIR a PLC. Ogólnie uznano, że wskaźnik użyteczności zdrowotnej wykazał niewielką poprawę u pacjentów, którzy otrzymywali NIR w porównaniu z 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 oraz występowanie heterogeniczności klinicznej w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Wyniki opierają się na obliczeniach własnych z powodu braku dostępności do danych pierwotnych. Przedmiotowy wniosek został złożony w styczniu 2021 r., natomiast do tego czasu nadal nie opublikowano danych dla ocenianej populacji z okresu dłuższego niż rok 2019 r. Dodać należy, że wnioskowana populacja jest szersza niż populacja uwzględniona w badaniu PRIMA stanowiącym podstawę analizy klinicznej wnioskodawcy, gdzie

Założenie korzyści w szerszej populacji opiera się na symulacji przedstawionej w doniesieniu konferencyjnym (Hollis 2020).

W odnalezionych przeglądach systematycznych (Gong 2020, Haddad 2020, Ibrahim 2020, Jiang 2020, Lee 2020, Lin 2021, Ruscito 2020, Shao 2020, Stemmer 2020, Tew 2020) dotyczących pacjentek z rakiem jajnika lub nowotworami pochodzenia epitelialnego uwzględniano badanie PRIMA i wskazywano, że inhibitory PARP, w tym niraparyb, poprawiają wyniki PFS u pacjentek

z nowozdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika. Ww. przeglądy oceniono jednak jako krytycznie niskiej wiarygodności wg AMSTAR II.

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.

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 germinalną lub sporadyczną mutację BRCA1/2. Większość wytycznych wskazuje jednak, 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).

Problem ekonomiczny

Według analizy kosztów-użyteczności NIR w porównaniu do obserwacji jest [] bez względu na zastosowanie RSS. Zgodnie z analizą minimalizacji kosztów wnioskodawcy NIR w porównaniu do komparatora (OLA) jest [] przy dawkowaniu według badań klinicznych, ale 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 i różnice w czasie stosowania terapii), które mogą istotnie wpłynąć na wyniki. Z perspektywy płatnika publicznego objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej wiązałoby się z [] obciążeniem budżetu publicznego.

Dodać należy, że w analizie ekonomicznej 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 dużą niepewnością. Istnieje również ryzyko, że założony w analizie ekonomicznej stosunek PFS do OS może być zawyżony. Przyjęte założenie, że pacjentki, które osiągną remisję długookresową będą mieć przeżywalność na poziomie populacji ogólnej również wydaje się mało prawdopodobne.

Większość z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych uzależniła refundację od poprawy współczynnika opłacalności (pERC 2021, SMC 2021) lub spełnienia warunków porozumienia o zarządzaniu dostępem (NICE 2021), aby zebrać dodatkowe dane z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Produkt leczniczy Zejula

Główne argumenty decyzji

Niedojrzałość danych, niska wiarygodność dowodów w zakresie twardej punktów końcowych (w tym OS) i związana z tym niepewność wnioskowania dotycząca korzyści klinicznych, a także obciążenie dla płatnika publicznego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.23.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Zejula (niraparibum) w ramach programu lekowego: »Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)«, data ukończenia: 24.06.2021 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o. o.