



Zāļu valsts aģentūra

Jersikas iela 15, Rīga, LV-1003
tālr. 67078424, fakss 67078428
info@zva.gov.lv, www.zva.gov.lv

Informācija par Zāļu valsts aģentūras 25.05.2020. atzinumu Nr. 11-3/1006 par zāļu Zejula (Niraparibum) 100mg cietās kapsulas ārstniecisko un izmaksu efektivitāti

Zāļu nosaukums	Zejula 100mg cietās kapsulas
Zāļu vispārīgais nosaukums	<i>Niraparibum</i>
Zāļu reģistrācijas apliecības numurs	EU/1/17/1235/001 EU/1/17/1235/002
Reģistrācijas apliecības īpašnieka nosaukums un adrese	<i>GlaxoSmithKline (Ireland) Limited</i> <i>12 Riverwalk</i> <i>Citywest Business Campus</i> <i>Dublin 24</i> <i>Īrija</i>
Zāļu kods ATĶ/DDD klasifikācijā	L01XX54 – citi pretaudzēju līdzekļi, monoklonālas antivielas
Zāļu forma	cietās kapsulas
Zāļu stiprums	100mg
Zāļu ievadīšanas veids	Iekšķīgai lietošanai
Zāļu iepakojuma lielums	56 cietās kapsulas 84 cietās kapsulas
Iesniegumā norādītā diagnoze	Pacientu mērķa grupa
Olnīcu ļaundabīgs audzējs (C56) Citu un neprecizētu sieviešu dzimumorgānu daļu ļaundabīgs audzējs (C57) Retroperitoneālo audu un vēderplēves ļaundabīgs audzējs (C48)	- Monoterapijas veidā balstterapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir pret platīnu jutīgs recidivējis krūts vēža jutības gēna (<i>Breast Cancer susceptibility gene</i> (BRCA) mutāciju (dīgļšūnu un/vai somatisko šūnu) augstas pakāpes serozs epiteliāls olnīcu, tai skaitā olvadu vai primārs peritoneāls vēzis, kurš (pilnīgi vai daļēji) reaģē uz platīnu saturošu ķīmijterapiju. - Monoterapijas veidā balstterapijai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir pret platīnu jutīgs recidivējis bez

	BRCA mutācijas (dīgļšūnu un/vai somatisko šūnu) augstas pakāpes serozs epiteliāls olnīcu, tai skaitā olvadu vai primārs peritoneāls vēzis, kurš (pilnīgi vai daļēji) reaģē uz platīnu saturošu ķīmijterapiju.
--	---

Zāļu **Zejula** (*Niraparibum*) **100mg cietās kapsulas Nr.56** un **Zejula** (*Niraparibum*) **100mg cietās kapsulas Nr.84** (turpmāk – zāles Zejula) ārstnieciskā novērtēšana veikta, pamatojoties uz Ministru kabineta 2006.gada 31.oktobra noteikumu Nr. 899 “*Ambulatorajai ārstēšanai paredzēto zāļu un medicīnisko ierīču iegādes izdevumu kompensācijas kārtība*” (turpmāk – Noteikumi) 10.⁹ 1. apakšpunktu, novērtējot zāļu ārstniecisko efektivitāti Iesniegumā minētajām diagnozēm un pacientu grupām.

Zāļu ārstnieciskās efektivitātes novērtējums

Zāles **Zejula** satur aktīvo vielu *Niraparibum* (L01XX54 – citi pretaudzēju līdzekļi, monoklonālas antivielas), kas ir poli(ADP-ribozes) polimerāzes (PARP) enzīmu PARP-1 un PARP-2, kam ir loma DNS bojājumu novēršanā, inhibitors. Pētījumos *in vitro* ir konstatēts, ka *Niraparibum* inducētā citotoksicitāte var ietvert PARP enzīmu aktivitātes inhibīciju un pastiprinātu PARP-DNS kompleksu veidošanos, izraisot DNS bojājumus, apoptozi un šūnu bojāeju. Palielināta *Niraparibum* inducēta citotoksicitāte tika konstatēta audzēja šūnu līnijās ar vai bez krūts vēža antigēna (BRCA1 un krūts vēža antigēna 2 audzēja supresijas gēnu iztrūkumiem).

Saskaņā ar zāļu aprakstu *Niraparibum* monoterapijas veidā indicēts balstterapijai pieaugušajiem ar pret platīnu jutīga augstas pakāpes, seroza, epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvu, kam ir atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) uz platīna savienojumu saturošu ķīmijterapiju.

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga pretvēža zāļu lietošanā pieredzējušam ārstam. Deva ir trīs 100mg cietās kapsulas vienu reizi dienā, kas atbilst kopējai diennakts devai 300 mg. Nevēlamu blakusparādību dēļ var būt nepieciešams samazināt lietojamo devu. Devu sākotnēji ieteicams samazināt no trīs cietajām kapsulām dienā (300mg) līdz divām cietajām kapsulām dienā (200 mg). Ja nepieciešams lietot vēl mazāku devu, to pēc tam var samazināt no divām cietajām kapsulām dienā (200mg) līdz vienai cietajai kapsulai dienā (100 mg). Ārstēšanu ieteicams turpināt līdz slimības progresēšanas brīdim.

Niraparibum klīniskās efektivitātes pierādīšanai iesniegtā publikācija

Mirza et al. “*Niraparib, Maintenance Therapy in Platinum- Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer*” NEJM (2016)- randomizēts, dubultakls, starptautisks daudzcentru 3. fāzes pētījums, kurā iesaistītas 553 vismaz 18 gadus vecas patientes ar histoloģiski apstiprinātu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu serozu vēzi ar pārsvarā augstu diferenciacijas pakāpi. Visām pacientēm novērota atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) attiecībā uz platīnu saturošu ķīmijterapiju, slimība progresējusi vairāk kā 6 mēnešus pēc platīnu saturošās terapijas saņemšanas. Visas patientes saņēmušas vismaz 2 iepriekšējas ķīmijterapijas shēmas.

Pētītas 2 neatkarīgas pacientu kohortas atkarībā no BRCA mutācijas- 203 patienti gBCRA (*germline BRCA mutation*) kohortā un 350 patienti ne-gBCRA kohortā, kurā iekļauti HRD (homologās rekombinācijas iztrūkums, *homologous recombination deficiency*)- pozitīvi + somatisko BRCA mutāciju patienti, HRD pozitīvi + *wild-type* BRCA un HRD negatīvi patienti.

Primārais mērķis- dzīvildze bez slimības progresijas (no randomizācijas līdz slimības progresijai vai nāvei jebkura iemesla dēļ).

Sekundārie mērķi- pacienta ziņotie galarezultāti, laiks bez ķīmijterapijas, laiks līdz pirmajai sekojošajai terapijai, dzīvildze bez slimības progresijas-2 (laiks no randomizācijas līdz progresijas novērtēšanai, saņemot nākamo pretvēža terapiju pēc pētījuma ārstēšanas vai līdz nāvei), laiks līdz otrajai sekojošajai terapijai, kopējā dzīvildze.

Terapijas shēma: ne vēlāk kā 8 nedēļas pēc pēdējās platīnu saturošās devas saņemšanas pacientes tika randomizētas attiecībā 2:1:

1. grupa- 367 pacientes saņēma 300mg *Niraparibum* 1 reizi dienā 28 dienu ciklā bez pārtraukuma (138 pacientes ar BRCA, 234- bez BRCA);
2. grupa- 179 pacientes saņēma *placebo* (65 pacientes ar BRCA, 114- bez BRCA).

Terapiju turpināja līdz slimības progresijai, neakceptējamai toksicitātei, nāvei, izstāšanās no pētījuma, pazušanai no novērojuma. Katrā kohortā randomizācija tika veikta atkarībā no priekšpēdējās terapijas pabeigšanas (6 līdz mazāk kā 12 mēneši vs. vairāk kā 12 mēneši), *Bevacizumabum* iepriekšējās lietošanas, vislabākās atbildes reakcijas pēdējā platīnu saturoša cikla laikā (daļējas vai pilnīgas).

Datubāzes slēgšanas laikā (*time of the database lock*) 109 pacienti (93 *Niraparibum* grupā un 16 *placebo* grupā) joprojām saņēma uzsākto terapiju. Hematoloģiskas toksicitātes dēļ pētījuma zāļu lietošanu varēja pārtraukt uz 28 dienām, pēc šā perioda atsākot ar samazinātu devu 200mg. Devu samazināšana tika pieļauta arī trombocitopēnijas gadījumā. Pēc slimības progresijas *placebo* grupas pacientiem *Niraparibum* saņemšana netika pieļauta.

DT vai MRI izmeklējumi slimības novērtēšanai tika veikti katras 8 nedēļas pirmo 14 ciklu laikā, tad- katras 12 nedēļas līdz terapijas pārtraukšanai.

Tikai paaugstināts CA125 līmenis netika uzskatīts par slimības progresijas pazīmi. HRQoL novērtēšanai lietotas *Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Symptom Index* (FOSI) un *The European Quality of Life–5 Dimensions* (EQ-5D-5L) aptaujas anketas.

Rezultāti:

1. Efektivitāte vērtēta ITT populācijai, vidējais (*median*) novērošanas laiks 16,9 mēneši (16,4 mēneši gBRCA grupā un 17,5 mēneši ne-gBRCA grupā). Ilgākais novērojums- 24 mēneši.
2. Datubāze pašreizējai analīzei slēgta 2016. gada 20. jūnijā, novērošana (*follow-up*) turpinās. Šajā laikā 51 pacients no gBRCA kohortas un 58 no ne-gBRCA kohortas turpināja saņemt piešķirto terapiju.
3. Dzīvildze bez slimības progresijas (PFS) :
 - gBRCA grupai 21 mēnesis *Niraparibum* pacientiem vs. 5,5 mēneši *placebo* pacientiem, ieguvums 15,5 mēneši ($p<0,001$);
 - kopējai ne-gBRCA grupai 9,3 mēneši *Niraparibum* pacientiem vs. 3,9 mēneši *placebo* pacientiem, ieguvums 5,4 mēneši ($p<0,001$);
 - pacientiem ar HRD pozitīvu audzēju- 12,9 mēneši *Niraparibum* grupā vs. 3,8 mēneši *placebo* grupā;
 - pacientiem ar HRD pozitīvu audzēju un somatisku BRCA mutāciju 20,9 mēneši *Niraparibum* grupā vs. 11 mēneši *placebo* grupā;
 - HRD negatīvu audzēju grupā- 6,9 mēneši *Niraparibum* pacientiem vs. 3,8 mēneši *placebo* pacientiem, $p= 0,02$.
4. Datubāzes slēgšanas brīdī (*database lock*) laiks līdz otrajai sekojošajai terapijai un kopējās dzīvildzes rādītāji nebija pieejami (*not mature*).
5. Novērošanas periodā 16,1% *Niraparibum* grupā vs. 19,3% *placebo* grupā bija miruši.
6. Vidējais laiks bez ķīmijterapijas gBRCA grupā 22,8 mēneši ar *Niraparibum* vs. 9,4 mēneši *placebo* ($p<0,001$), ne-gBRCA grupā 12,7 mēneši ar *Niraparibum* vs. 8,6 mēneši *placebo* ($p<0,001$).
7. Par vismaz vienu blakusparādību ziņoja visi pacienti (100%), kas saņēma *Niraparibum*, vs. 95,5% *placebo* grupā.
8. 3. un smagākas pakāpes blakusparādības 74,1% *Niraparibum* grupā vs. 22,9% *placebo* grupā. Nopietnas blakusparādības attiecīgi 30% vs. 15,1%. Lielākā daļa- hematoloģiskas izmaiņas, tās parasti novēroja pirmo 3 ciklu laikā. Pēc individuālas devu pielāgošanas pēc 3. cikla novēroja retāk.
9. Biežākās: trombocitopēniju *Niraparibum* grupā novēroja 61,3%, 3. un augstākas pakāpes-33,8% vs. 5,6% un 0,6% *placebo* grupā. Anēmiju attiecīgi 50,1% un 25,3% vs. 6,7% un 0. Neitropēniju 30,2% un 19,6% vs. 6,1% un 17%.

10. Biežākās nehematoloģiskās blakusparādības- gastrointestinālas: slikta dūša 73,6% vs. 35,2%, aizcietējumi 39,8% vs. 20,1%, vemšana 34,4% vs. 6,1%, bet pārsvarā 1. un 2. smaguma pakāpes.
11. Terapija pārtraukta uz laiku (*interruption*) 68,9% pacientu *Niraparibum* grupā vs. 5% *placebo* grupā.
12. Devu samazināšana veikta 66,5% pacientiem *Niraparibum* grupā vs. 14,5% *placebo* grupā.
13. Terapija pilnīgi pārtraukta 14,7% pacientu *Niraparibum* grupā vs. 2,2% *placebo* grupā.
14. Terapijas pārtraukšana mielosupresijas dēļ *Niraparibum* grupā: trombocitopēnijas dēļ 3,3%, neutropēnijas dēļ 1,9%, leukopēnijas dēļ 1,9%, anēmijas dēļ 1,4%.
15. Novērošanas periodā 3 pacienti miruši no mielodisplastiskā sindroma vai akūtas mieloleikēmijas- 1 *Niraparibum* grupā un 2 *placebo* grupā.
16. Nav novērotas būtiskas atšķirības attiecībā uz FOSI un EQ-5D-5L anketēšanas rezultātiem, *Niraparibum* neietekmē pacientu dzīves kvalitāti.

Papildinot klīniskā pētījuma publikācijā un pielikumā pieejamo informāciju par zāļu klīnisko efektivitāti, zāļu aprakstā minēti arī šādi dati par *Niraparibum* grupas pacientiem:

- 48% pacientu pārtrauca terapiju 1. cikla laikā; 47% atsāka 2. ciklu ar mazāku devu; visbiežāk lietotā deva 200mg dienā;
- pacienti ar gBRCA vidēji lietoja 14 ciklus vs. 7 cikliem *placebo* grupā; 54,4% *Niraparibum* lietoja ilgāk par 12 mēnešiem;
- pacienti bez BRCA mutācijām lietoja 8 ciklus vs. 5 cikliem *placebo* grupā; 34,2% turpināja *Niraparibum* lietošanu ilgāk par 12 mēnešiem;
- iekļaujot pētījumā, 25% pacientu bija ar svaru 58kg un mazāk, 25%- 77kg un vairāk. Devu samazinājums blakusparādību dēļ tika veikts 78% pacientēm ar mazu svaru vs. 53% pacientēm ar svaru virs 77kg.

Informācija no vadlīnijām un citu valstu izvērtējumiem:

1. EMA (*European Medicines Agency*) *Assessment report* (2017): Sievietēm ar recidivējošu olnīcu vēzi, kurām nav pierādīta BRCA mutācija, ir ierobežotas ārstēšanas iespējas periodā starp divām ķīmijterapijas shēmām un ir iespēja ārstēt pacientes, lai attālinātu nākošo ķīmijterapijas shēmu. Pozitīvs ārstēšanas efekts tiek demonstrēts abās kohortās, ieskaitot arī HRD negatīvo grupu, un šobrīd nav iespējams identificēt pacientus, kuri ir sensitīvi pret platīnu, bet nejūtīgi pret *Niraparibum*.
2. ESMO (*European Society for Medical Oncology*) – ESGO (*European Society of Gynaecological Oncology*) consensus konferences rekomendācijas par olnīcu vēzi: “Patoloģija, molekulārā bioloģija, agrīnas un progresējošas stadijas, robežstāvokļi un slimības recidīvs (*Conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease*)” (2019. gada maijs): PARP inhibitoriem ir liela aktivitāte pacientiem ar BRCA1 / 2 mutāciju. Visiem pacientiem ar olnīcu vēzi tiek rekomendēta BRCA mutāciju testēšana. NOVA pētījumā uzturošā terapija ar *Niraparibum* uzrāda uzlabojumu PFS gan pacientiem ar BRCA mutāciju, gan bez tās. Gan *Olaparibum*, gan *Niraparibum* pētījumi uzlabo klīniski nozīmīgu ārstēšanas mērķi- pagarina laiku līdz nākošajai ārstēšanas līnijai. PARP inhibitoriem (*Olaparibum, Niraparibum un Rucaparibum*), lietotiem uzturošā terapija pēc atbildes uz platīnu saturošu otrās vai tālākas līnijas ārstēšanu, ir pierādīts dzīvildzes bez slimības progresijas ieguvums un tie tiek rekomendēti. Lielāks ieguvums novērots pacientiem ar BRCA mutāciju, bet ārstēšana netiek limitēta tikai šiem pacientiem. Rekomendētais ārstēšanas ilgums joprojām ir neskaidrs. Neskatoties uz to, ka laiks līdz pirmajai sekojošajai terapijai (*time to first subsequent therapy*), ārstējot ar *Olaparibum* vai *Niraparibum*, palielinās, ieguvums no terapijas turpināšanas pēc progresijas līdz šim nav pārliecinoši demonstrēts.
3. ESMO eUpdate “*Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma Treatment Recommendations*” (2020 aprīlis): uzturošā terapija ar PARP inhibitoriem (*Olaparibum, Niraparibum, Rucaparibum*) pēc

- atbildes uz platīnu saturošas ķīmijterapijas pacientiem ar recidivējošu platīnjutīgu augstas pakāpes olnīcu audzēju ir jauns standarts pacientu aprūpē, neatkarīgi no BRCA statusa.
4. NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*, Lielbritānija, 2018: *Niraparibum* tiek rekomendēts apmaksai no Vēža zāļu fonda (*Cancer Drugs Fund*) kā ārstēšanas iespēja pacientiem ar recidivējošu, pret platīnu jutīgu augstas pakāpes serozu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu audzēju, kam ir novērota atbildes reakcija pret nesenu platīnu saturošu ķīmijterapiju tikai šādu nosacījumu gadījumā: ir pierādīta BRCA mutācija un saņemti 2 platīnu saturošas ķīmijterapijas kursi vai nav BRCA mutācijas un ir saņemti 2 vai vairāki platīnu saturoši ķīmijterapijas kursi un tiek ievēroti noslēgtā līdzdalības līguma noteikumi.
 5. SMC (*The Scottish Medicines Consortium*, Lielbritānija, 2018): tiek akceptēta *Niraparibum* lietošana monoterapijā uzturošajai terapijai pieaugušajiem pacientiem ar platīnjutīgu recidivējošu augstas pakāpes olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu audzēju, kam ir novērota atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) uz platīnu saturošu ķīmijterapiju. Ierobežojumi: pacientiem bez BRCA mutācijas. *Niraparibum* uzturošā terapija uzrāda nozīmīgu ieguvumu dzīvildzē bez slimības progresijas, salīdzinājumā ar *placebo*. Pozitīvais vērtējums ir spēkā, tikai pamatojoties uz piedāvāto zāļu pieejamības shēmu pacientiem (*Patient Access Scheme* (PAS)), ar kuru ir uzlabota zāļu izmaksu efektivitāte, vai arī gadījumā, ja piedāvātā oficiālā cena ir līdzvērtīga vai zemāka.
 6. SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, Lielbritānija, 2018). A National clinical guidelines “*Management of epithelial ovarian cancer*”: *Niraparibum* ir akceptēts lietošanai monoterapijā pacientiem ar platīnjutīgu recidivējošu augstas pakāpes serozu epiteliālu olnīcu vēzi bez BRCA mutācijas, kuriem novērota atbildes reakcija un platīnu saturošu ķīmijterapiju.
 7. NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) “*Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer*” v1.2020 (marts 2020): *Niraparibum* ir ārstēšanas iespēja pacientiem ar daļēju vai pilnīgu atbildes reakciju, ja: ir BRCA 1 vai BRCA 2 *wild-type* vai nav zināms un primārās terapijas laikā nav lietots *Bevacizumabum*, somatisko vai dzimumšūnu BRCA 1 vai BRCA2 mutācijas. *Niraparibum* ir vēl viens orāli lietojams PARP 1 /2 inhibitors. NCCN panelis rekomendē *Niraparibum* uzturošā terapijā pacientiem ar platīnjutīgu slimību, kuri saņēmuši 2 vai vairāk platīnu saturošas ķīmijterapijas shēmas un kuriem novērota pilnīga vai daļēja atbildes reakcija uz pēdējo no tām, pamatojoties uz NOVA pētījumu un FDA atzinumu.
 8. NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*, Īrija, 2019): šī terapija uzrāda labāku efektivitāti pacientiem ar pierādītu BRCA mutāciju, salīdzinot ar pacientiem bez mutācijas un tas atspoguļojas izmaksu efektivitātes aprēķinos. Zejula netiek rekomendēta kā monoterapija uzturošajai (balst-) terapijai pieaugušajiem pacientiem ar platīnjutīgu reidivējošu augstas pakāpes serozu epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu audzēju, kuriem ir novērota atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) uz platīnu saturošu ķīmijterapiju, ja vien netiek uzlaboti izmaksu efektivitātes rādītāji.

Secinājumi pēc zāļu ārstnieciskās efektivitātes izvērtējuma:

1. Klīniskajā pētījumā pierādīts statistiski un klīniski nozīmīgs dzīvildzes bez slimības progresijas pagarinājums, lietojot *Niraparibum* monoterapijā, salīdzinot ar *placebo*, balstterapijā pieaugušajiem pacientiem ar pret platīnu jutīga augstas pakāpes, seroza, epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvu, kam ir atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) uz platīna savienojumu saturošu ķīmijterapiju un kas pirms tam ir saņēmuši vismaz 2 platīnu saturošus terapijas kursus par 15,5 mēnešiem pacientiem ar gBRCA mutāciju un 5,4 mēnešiem pacientiem bez BRCA mutācijas.
2. Terapija ar *Niraparibum* statistiski nozīmīgi pagarina laiku bez ķīmijterapijas par 13,4 mēnešiem pacientiem gBRCA grupā un par 4,1 mēnesi grupā bez BRCA, salīdzinot ar *placebo*.
3. Kopējās dzīvildzes rezultāti nav sasniegti.
4. *Niraparibum* lietošana saistīta ar nozīmīgām hematoloģiskām un gastrointestinālām blakusparādībām.

5. No nehematoloģiskajām visbiežāk novērotās- slikta dūša, vemšana, aizcietējumi, bet parasti tās bija vieglas pakāpes.
6. No hematoloģiskajām biežākās- anēmija, trombocitopēnija, neitropēnija, arī smagas pakāpes. Tās parasti novēroja pirmo 3 ciklu laikā. Pēc individuālas devu pielāgošanas pēc 3. cikla attiecīgās blakusparādības novēroja retāk. Tādēļ zāļu aprakstā ir paredzēta detalizēta devu samazināšanas shēma šo blakusparādību mazināšanai.
7. Pētījuma laikā 68,9% *Niraparibum* grupas pacientiem uz laiku pārtraukta terapija un 66,5% samazinātas devas. 14,7% ārstēšana pārtraukta.
8. Novērotas sakarības starp pacienta svaru (58kg un mazāk) un blakusparādību attīstības risku, kad nepieciešama devu modifikācija. Pētījuma laikā lietotā vidējā deva 195mg/ dienā, kas būtu apsverama kā alternatīva sākumdeva pacientiem ar svaru zem 58kg.
9. Nav novērotas būtiskas atšķirības attiecībā uz ar veselību saistītās dzīves kvalitātes rādītājiem starp terapijas grupām.
10. Starptautiskajās klīniskajās vadlīnijās un citu valstu izvērtējumos norādīts uz līdz šim nenosegtu ārstēšanas vajadzību pacientiem bez BRCA mutācijas, kuru var risināt terapija ar *Niraparibum*, kuram ir pierādīti ieguvumi attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresijas, sekojošās ķīmijterapijas attālināšanu u.c. rādītājiem, neskatoties uz vēl nezināmo ietekmi uz kopējās dzīvildzes rādītājiem, neskaidro lietošanas ilgumu un augstu toksicitāti, kas prasa īpašu pacientu novērošanu. Daudzās valstīs zāļu izmaksu efektivitāte tiek uzlabota un zāles tiek nodrošinātas pacientiem ar dažādu finanšu instrumentu palīdzību (pacientu pieejamības shēmas, finansiāli līgumi u.c.).

Šobrīd Latvijas pacientiem progresējoša olnīcu vēža ārstēšanai ir pieejama:

- platīnus un taksānus saturoša ķīmijterapija, kas, lietojot ik 3 nedēļas, joprojām ir standarta 1. līnijas terapija;
- liposomālais *Doxorubicinum- Paclitaxelum* nepanesības gadījumā vai progresējoša pret platīnu jutīga audzēja gadījumā;
- *Bevacizumabum*- kombinācijā ar ķīmijterapiju iepriekš neārstētām pacientēm pēc suboptimālas audzēja rezekcijas.
- *Olaparibum*- pret platīnu jutīga recidivējoša ar BRCA mutāciju augstas pakāpes seroza epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža pacientēm, ja vispārējais stāvoklis pēc Karnofska >70 balles, paredzamā dzīvildze >6 mēneši un iepriekš saņemti vismaz divi platīnu saturoši ķīmijterapijas kursi.

Zāļu Zejula ekonomiskā novērtēšana veikta, pamatojoties uz Noteikumu 10.⁹².apakšpunktu, izvērtējot zāļu izmaksu efektivitāti Iesniegumā minētajai diagnozei un pacientu grupai.

Zāļu izmaksu efektivitātes novērtējums

Iesniegumā zālēm Zejula ir norādītas šādas kompensācijas bāzes cenas: Zejula (*Niraparibum*) 100mg cietās kapsulas Nr.56 – 5068,00 EUR, Zejula (*Niraparibum*) 100mg cietās kapsulas Nr.84 – 7602,00 EUR. Vienlaikus ar Iesniegumu Iesniedzējs iesniedz līdzdalības priekšlikumu ar mērķi uzlabot izmaksu efektivitātes rādītājus, salīdzinot ar Latvijā pieejamo standarta terapiju.

Iesniegumam Iesniedzējs ir pievienojis dokumentu "Zejula®. Farmakoekonomiskā analīze". Norādīts, ka:

1. Farmakoekonomiskās analīzes mērķis ir ekonomiskais novērtējums Zejula lietošanai pret platīnu jutīga augstas pakāpes, seroza, epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīva ārstēšanā ar mērķi izvērtēt lietderību medikamenta iekļaušanai KZS.
2. Izmantotā salīdzināmā terapija:
 - a. pacientēm ar gBRCA mutāciju – *Olaparibum* kapsulas, kas zāļu iegādes kompensācijas sistēmā tiek apmaksāts pret platīnu jutīga recidivējoša ar BRCA mutāciju augstas pakāpes seroza epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža pacientēm, ja vispārējais stāvoklis

- pēc Karnofska >70 balles, paredzamā dzīvildze >6 mēneši un iepriekš saņemti vismaz divi platīnu saturoši ķīmijterapijas kursi;
- b. pacientēm bez BRCA mutācijas - *placebo* jeb novērošana.
3. Farmakoekonomiskā analīze veikta, pamatojoties uz:
- pacientēm ar gBRCA mutāciju – divu atsevišķu klīnisko pētījumu netiešu salīdzinājumu: *Mirza et al. (2016)* rezultātiem par dzīvildzes bez slimības progresijas ieguvumiem, lietojot *Niraparibum* balstterapijā: mediāna 21,0 mēnesis *Niraparibum* grupā vs. 5,5 mēneši *placebo* grupā, ieguvums 15,5 mēneši ($p < 0,001$); un *Ledermann et al. "Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer" The New England Journal of Medicine (2012)* rezultātiem par dzīvildzes bez slimības progresijas ieguvumiem, lietojot *Olaparibum*: mediāna 11,2 mēneši *Olaparibum* grupā vs. 4,3 mēneši *placebo* grupā, ieguvums 6,9 mēneši ($p < 0,001$);
 - pacientēm bez BRCA mutācijas - klīniskā pētījuma *Mirza et al. (2016)* publicētajiem rezultātiem par dzīvildzes bez slimības progresijas ieguvumiem, lietojot *Niraparibum* balstterapijā: mediāna 9,3 mēneši *Niraparibum* grupā vs. 3,9 mēneši *placebo* grupā, ieguvums 5,4 mēneši ($p < 0,001$).
4. Farmakoekonomiskās analīzes veids: izmaksu efektivitāte, aprēķinot papildu izmaksas par papildu iegūtu dzīves gadu bez slimības progresijas (izmaksu efektivitātes pieauguma rādītājs).
5. Analīze veikta no veselības aprūpes sistēmas perspektīvas, ietverot veselības aprūpes tiešās izmaksas:
- Zejula 200mg dienā, kas bija *Mirza et al. (2016)* pētījumā visbiežāk lietotā deva. Saskaņā ar zāļu aprakstu lieto līdz slimības progresēšanai. *Mirza et al. (2016)* pētījumā norādītais vidējais lietotais Zejula ciklu skaits gBRCA mutāciju grupā – 14 cikli, bez BRCA mutācijas grupā – 8 cikli;
 - salīdzināmā terapija pacientēm ar gBRCA mutāciju – *Olaparibum* kapsulas 800mg dienā. Saskaņā ar zāļu aprakstu lieto līdz pamatslimības progresēšanai vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte. *Ledermann et al. (2012)* pētījumā norādītais vidējais lietotais *Olaparibum* kapsulu lietošanas ilgums – 11 mēneši;
 - salīdzināmā terapija pacientēm bez BRCA mutācijas – *placebo* jeb labākās uzturošās jeb paliatīvās aprūpes izmaksas saskaņā ar MK noteikumu Nr. 555 „Veselības aprūpes pakalpojumu organizēšanas un finansēšanas un samaksas kārtība” 6. pielikumu - 869,22 EUR.
6. Aprēķināts Zejula “vidējais svērtais” izmaksu efektivitātes pieauguma rādītājs (ICER - *incremental cost-effectiveness ratio*) par papildu iegūto dzīves gadu bez slimības progresijas 45 259 EUR, ņemot vērā BRCA mutācijas sastopamības biežumu (prevalenci) olnīcu audzēja pacientēm (37%).

Izvērtējot iesniegto farmakoekonomisko analīzi, konstatēts, ka:

- Klīniskā pētījuma *Mirza et al. (2016)* publikācijā ir pieejama informācija par terapeitiskās efektivitātes rādītājiem un lietošanas ilgumu katrai pacientu grupai (ar un bez gBRCA mutācijas) atsevišķi, līdz ar to, lai pamatotu zāļu apmaksu no valsts budžeta līdzekļiem, ekonomiskais pamatojums nepieciešams katrai pacientu grupai, rezultātus neapvienojot.
- Aprēķinā ietvertas salīdzināmās terapijas *Olaparibum* kapsulu izmaksas oficiālajās cenās, kaut arī no publiski pieejamā Nacionālā veselības dienesta 09.08.2018. lēmuma Nr. 3.1-9/410 „*Par SIA "AstraZeneca Latvija" medikamenta Lynparza (Olaparibum) cietas kapsulas 50mg Nr.448 iekļaušanu Kompensējamo zāļu sarakstā*” iespējams aplēst aptuvenās *Olaparibum* izmaksas un tās ir ievērojami zemākas par farmakoekonomiskajā analīzē izmantotajām.
- Vērtējot *Niraparibum* un *Olaparibum* netiešo salīdzinājumu, konstatēts, ka citu valstu kompetentās institūcijas (SMC, NICE) šo pieeju ir kritizējušas kā nepamatotu, kas var radīt ievērojamu neprecizitāti rezultātu interpretācijā. Eiropas Komisijas atbalstītā Eiropas Savienības veselības tehnoloģiju novērtēšanas tīkla EUnetHTA (*European Network for Health Technology Assessment*) ietvaros ir izstrādātas vadlīnijas zāļu salīdzinošās efektivitātes novērtēšanai, t.sk. terapeitiskās efektivitātes salīdzināšanai “*GUIDELINE. COMPARATORS & COMPARISONS: Direct and indirect comparisons*” (2015), kurās norādīta netiešo salīdzinājumu veikšanas metodoloģija. Līdz ar to veiktais netiešais salīdzinājums *Niraparibum* pārākuma pamatošanai, izmantojot dzīvildzes bez slimības progresijas mediānas no 2 dažādiem pētījumiem, it kā tās

būtu konstatētas tiešā salīdzinošā pētījumā, nav izmantojams Zejula terapeitiskās efektivitātes pārākuma pierādīšanai.

4. Bez tam Lielbritānijas kompetentās institūcijas NICE *Niraparibum* izvērtējumā “*Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer*” (2018) norādīts, ka pēc institūcijas lūguma ražotāja pārstāvis veicis metodoloģiski atbilstošu *Niraparibum* un *Olaparibum* netiešo salīdzinājumu pacientēm ar BRCA mutāciju, kuras iepriekš saņēmušas divus platīnu saturošus ķīmijterapijas kursus (pacientu grupa, kura ir atbilstoša Latvijas situācijai). Netiešā salīdzinājuma rezultāti neuzrādīja statistiski ticamas *Niraparibum* un *Olaparibum* atšķirības dzīvildzē bez slimības progresijas. Arī Īrijas kompetentās institūcijas NCPE *Niraparibum* izvērtējums “*Cost-effectiveness of niraparib (Zejula®) as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high-grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy*” (2019) pacientēm ar gBRCA mutāciju balstīts uz pieņēmumu par līdzvērtīgu *Niraparibum* un *Olaparibum* terapeitisko efektivitāti.
5. Izmantotais BRCA mutācijas prevalences rādītājs olnīcu audzēja pacientēm 37% pamatots ar faktu, ka *Mirza et al. (2016)* pētījumā gBRCA mutācija ir sastopama ~37% pacienšu. Publicētā literatūrā minēts BRCA1/2 mutācijas sastopamības biežums (prevalence) olnīcu audzēja pacientēm 15% (*Risch HA et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. Am J Hum Genet 2001*). Tomēr šis rādītājs nav ekonomiskajam pamatojumam būtisks, ņemot vērā, ka farmakoeconomiskais aprēķins jāveic katrai pacientu grupai atsevišķi.

Ņemot vērā minēto, iesniegtā ekonomiskā analīze nav veikta saskaņā ar Noteikumu 3.pielikumā “Zāļu ekonomiskās novērtēšanas vadlīnijas” noteikto metodiku.

Aģentūrā ir veikts abu salīdzināmo terapiju aptuveno izmaksu aprēķins un izmaksu efektivitātes pārrēķins, ietverot Iesniedzēja finansiālās līdzdalības priekšlikumu:

1. Pacientēm bez BRCA mutācijas, pamatojoties uz *Mirza et al. (2016)* klīniskajā pētījumā konstatēto *Niraparibum* ieguvumu dzīvildzes bez slimības progresijas pagarināšanā 5,4 mēneši salīdzinājumā ar *placebo*, aprēķināts *Niraparibum* izmaksu efektivitātes pieauguma rādītājs 82 448 EUR.
2. Pacientēm ar gBRCA mutāciju - tā kā nav pierādījumu par *Niraparibum* un *Olaparibum* kapsulu terapeitiskās efektivitātes atšķirībām, pamatojoties uz pieņēmumu par to līdzvērtīgu terapeitisko efektivitāti (kas norādīts arī citu Eiropas valstu kompetento institūciju izvērtējumos), veikts abu salīdzināmo terapiju izmaksu salīdzinājums, konstatējot, ka šai pacienšu grupai ārstēšana ar *Niraparibum* ir ne mazāk kā 2 reizes dārgāka par pašlaik apmaksāto terapiju.
3. Savukārt pacientēm ar gBRCA mutāciju - salīdzinot ar *placebo*, ņemot vērā *Mirza et al. (2016)* klīniskajā pētījumā konstatēto *Niraparibum* ieguvumu dzīvildzes bez slimības progresijas pagarināšanā 15,5 mēneši, aprēķināts *Niraparibum* izmaksu efektivitātes pieauguma rādītājs 49 721 EUR; ietverot BRCA mutāciju noteikšanas izmaksas (saskaņā ar informāciju no E.Gulbja laboratorijas) un ņemot vērā BRCA mutācijas prevalenci olnīcu audzēja pacientēm 15% (*Risch HA et al., 2001*), izmaksu efektivitātes pieauguma rādītājs ir 50 263 EUR.

Aprēķinātie izmaksu efektivitātes pieauguma rādītāji par papildu iegūtu dzīves gadu pārsniedz trīskāršotu iekšzemes kopproduktu uz iedzīvotāju 2019.gadā – 3 x 15 928 EUR (Centrālās statistikas pārvalde; informācija skatīta 20.05.2020.) = 47 784 EUR. Tādējādi tas pārsniedz Noteikumos noteikto maksimāli pieļaujamo izmaksu efektivitātes robežu un neatbilst Noteikumu 39.punktam. Pacientēm ar gBRCA mutāciju *Niraparibum* izmaksas salīdzinājumā ar pieejamo terapiju *Olaparibum* kapsulām ir augstākas. Līdz ar to terapija ar *Niraparibum* salīdzinājumā ar Latvijā pieejamo ārstēšanu pacientēm ar pret platīnu jutīga augstas pakāpes, seroza, epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvu, kam ir atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) uz platīna savienojumu saturošu ķīmijterapiju un kas pirms tam ir saņēmušas vismaz 2 platīnu saturošus

terapijas kursus, gan ar gBRCA, gan bez BRCA mutācijas, ar piedāvāto cenu, ietverot Iesniedzēja finansiālās līdzdalības priekšlikumu, Latvijā nav uzskatāma par izmaksu efektīvu.

Slēdziens par Zejula (*Niraparibum*) 100mg cietās kapsulas Nr.56 un Zejula (*Niraparibum*) 100mg cietās kapsulas Nr.84 salīdzinošo un izmaksu efektivitāti veselības aprūpes sistēmā

1. Klīniskajā pētījumā pierādīts statistiski un klīniski nozīmīgs dzīvildzes bez slimības progresijas pagarinājums, lietojot *Niraparibum* monoterapijā, salīdzinot ar *placebo*, balstterapijā pieaugušajiem pacientiem ar pret platīnu jutīga augstas pakāpes, seroza, epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvu, kam ir atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) uz platīna savienojumu saturošu ķīmijterapiju un kas pirms tam ir saņēmuši vismaz 2 platīnu saturošus terapijas kursus, neatkarīgi no BRCA mutācijas statusa.
2. Tāpat terapija ar *Niraparibum* statistiski nozīmīgi pagarina laiku bez ķīmijterapijas, salīdzinot ar *placebo*, neatkarīgi no BRCA mutācijas klātbūtnes.
3. Kopējās dzīvildzes rezultāti pētījuma turpinājumā līdz šim nav sasniegti.
4. Lai gan *Niraparibum* lietošana saistīta ar nozīmīgām hematoloģiskām un gastrointestinālām blakusparādībām, tās ir iespējams kontrolēt ar devu samazināšanas shēmām. Toksicitātes vai nepanesības dēļ terapiju pārtrauca mazāk kā 15% pacientu.
5. Dzīves kvalitātes rādītāji pacientēm, kas lietoja *Niraparibum*, būtiski neatšķīrās no placebo grupas.
6. Starptautiskajās klīniskajās vadlīnijās un citu valstu izvērtējumos norādīts uz līdz šim nenosegtu ārstēšanas vajadzību pacientiem bez BRCA mutācijas un pozitīvs terapijas ar *Niraparibum* vērtējums neskatoties uz to, ka nav zināma ietekme uz kopējās dzīvildzes rādītājiem un ir novērota salīdzinoši augsta toksicitāte, kas prasa īpašu pacientu novērošanu. Daudzās valstīs zāļu izmaksu efektivitāte tiek uzlabota un zāles tiek nodrošinātas pacientiem ar dažādu finanšu instrumentu palīdzību (pacientu pieejamības shēmas, finansiāli līgumi u.c.).
7. Ņemot vērā to, ka *Niraparibum* izmaksu atšķirības olnīcu vēža pacientēm salīdzinājumā ar Latvijā pieejamo alternatīvu nav pamatotas ar Noteikumiem atbilstošu ekonomisko aprēķinu, un Aģentūras aprēķinātie izmaksu efektivitātes pieauguma rādītāji par papildu iegūtu dzīves gadu bez slimības progresijas pārsniedz Noteikumos noteikto maksimāli pieļaujamo izmaksu efektivitātes robežu, ārstēšana ar *Niraparibum* salīdzinājumā ar *Olaparibum* kapsulām vai *placebo* (labāko uzturošo aprūpi) pacientēm ar pret platīnu jutīga augstas pakāpes, seroza, epiteliāla olnīcu, olvadu vai primāra peritoneāla vēža recidīvu, kam ir atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja) uz platīna savienojumu saturošu ķīmijterapiju un kas pirms tam ir saņēmušas vismaz 2 platīnu saturošus terapijas kursus, neatkarīgi no BRCA mutācijas statusa, ar piedāvāto cenu, ietverot Iesniedzēja finansiālās līdzdalības priekšlikumu, Latvijā nav uzskatāma par izmaksu efektīvu.