

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NIRAPARIBUM

INDICAȚIA: monoterapie pentru tratamentul de întreținere la pacienți adulți cu cancer ovarian epitelial avansat, de grad înalt (stadiile III și IV FIGO), cancer al trompei uterine sau cancer peritoneal primar care prezintă răspuns (complet sau parțial) după încheierea chimioterapiei de primă linie pe bază de platină

Data depunerii dosarului

13.02.2026

Numărul dosarului

10762

PUNCTAJ: 85

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Niraparibum
- 1.2. DC: Zejula 100 mg comprimate filmate
- 1.3. Cod ATC: L01XK02
- 1.4. Data eliberării APP: 16 noiembrie 2017
- 1.5. Deținătorul de APP: GlaxoSmithKline Trading Services Limited, Irlanda
- 1.6. Tip DCI: nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	100 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. OPA/Al/PVC/Al/vinil/acrilic/hârtie cu sistem de închidere securizat pt. copii x 56 comprimate filmate

- 1.8. Preț conform aviz de preț emis de către Ministerul Sănătății nr. GS1 23915/09.02.2026:

Denumire Comercială	Zejula 100 mg comprimate filmate
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	17884.37 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	319.36 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

„Zejula este indicat în monoterapie pentru tratamentul de întreținere la paciente adulte cu cancer ovarian epitelial avansat, de grad înalt (stadiile III și IV FIGO), cancer al trompei uterine sau cancer peritoneal primar care prezintă răspuns (complet sau parțial) după încheierea chimioterapiei de primă linie pe bază de platină”.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Zejula trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Tratamentul de întreținere de primă linie în cancerul ovarian

Doza inițială recomandată de Zejula este de 200 mg (două comprimate a 100 mg), administrată o dată pe zi. Cu toate acestea, la pacientele cu greutate corporală ≥ 77 kg și cu un număr inițial al trombocitelor $\geq 150000/\mu\text{l}$, doza inițială recomandată de Zejula este de 300 mg (trei comprimate a 100 mg), administrată o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale, pacientele cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei cuprins între 60 și 90 ml/min) și insuficiență renală moderată (30-60 ml/min) au avut un clearance ușor redus al niraparib, comparativ cu persoanele cu funcție renală normală. Diferența în expunere nu este considerată a impune modificarea dozei.

În cadrul studiilor clinice nu au fost identificate pacienți cu insuficiență renală preexistentă severă sau boală renală în stadiu terminal tratate prin hemodializă.

Insuficiență hepatică

În cadrul analizei farmacocinetice populaționale a datelor provenite din studiile clinice la pacienți, insuficiența hepatică ușoară preexistentă (n = 155) nu a influențat clearance-ul niraparibului. Într-un studiu clinic efectuat la pacienții cu cancer, care a utilizat criteriile NCI-ODWG pentru a clasifica gradul de insuficiență hepatică, ASCinf a niraparib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (n=8) a fost de 1,56 (ÎI 90%: 1,06, 2,30) ori mai mare decât ASCinf a niraparib la pacienții cu funcție hepatică normală (n=9) după administrarea unei singure doze de 300 mg. Ajustarea dozei de niraparib este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Insuficiența hepatică moderată nu a avut un efect asupra C_{max} a niraparib sau asupra legării de proteine a niraparib. Farmacocinetica niraparibului nu a fost evaluată la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Greutate corporală, vârstă și rasă

S-a demonstrat că creșterea greutății corporale crește volumul de distribuție al niraparib în analiza farmacocinetică populațională. Nu a fost identificat niciun impact al greutății corporale asupra clearance-ului niraparib sau asupra expunerii generale. Vârsta (interval 26 până la 91 ani) nu a fost un factor semnificativ asupra clearance-ului sau volumului niraparib în analiza farmacocinetică populațională. Nu există suficiente date la toate rasele pentru a concluziona cu privire la impactul rasei asupra farmacocineticii niraparib.

Copii și adolescenți

Într-un studiu de fază 1 (SCOOP), farmacocinetica niraparibului a fost evaluată la 44 de copii și adolescenți cu tumori solide recurente sau refractare. Deși a fost inițiat un studiu clinic pentru evaluarea farmacocineticii la acest grup de vârstă, studiul a fost întrerupt prematur. În consecință, datele farmacocinetice obținute au fost limitate și insuficiente pentru a caracteriza în mod fiabil expunerea la pacienții copii și adolescenți.

Mod de administrare

Zejula se administrează oral. Se recomandă administrarea comprimatelor Zejula fără alimente (cu cel puțin 1 oră înainte sau la 2 ore după masă) sau cu o masă ușoară.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, SC EL PHARMA ROMANIA SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu **DCI NIRAPARIBUM** și **DC Zejula 100 mg comprimate filmate, medicament orfan**, pentru indicația „*în monoterapie pentru tratamentul de întreținere la pacienți adulți cu cancer ovarian epitelial avansat, de grad înalt (stadiile III și IV FIGO), cancer al trompei uterine sau cancer peritoneal primar care prezintă răspuns (complet sau parțial) după încheierea chimioterapiei de primă linie pe bază de platină*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”.

Prin decizia Comisiei Europene EU/3/10/760 din 4 august 2010, companiei Merck Sharp & Dohme Limited, Regatul Unit, i-a fost atribuită desemnarea de medicament orfan pentru *sarea monohidrată de tosilat de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il] fenil} piperidină (cunoscută și sub denumirea de MK-4827) pentru tratamentul cancerului ovarian*. Ulterior, sponsorizarea a fost transferată succesiv către: Tesaro UK Limited, Regatul Unit (decembrie 2012), către TESARO Bio Netherlands BV (decembrie 2018), către GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,

Irlanda (decembrie 2019), iar în final în data de 4.12.2025, această desemnare a fost transferată, către GlaxoSmithKline Trading Services Limited (Irlanda).

Cancerul ovarian – prezentare clinică, management și tratament

Cancerul ovarian este a opta cea mai frecventă cauză de cancer și deces prin cancer la femei la nivel mondial. În 2022, cancerul ovarian a fost diagnosticat la aproximativ 324.398 de persoane, iar 206.839 de persoane au decedat din cauza cancerului ovarian la nivel mondial. În 2025, se estimează că 20.890 de femei din SUA vor fi diagnosticate cu cancer ovarian și 12.730 de paciente vor deceda din cauza cancerului ovarian.

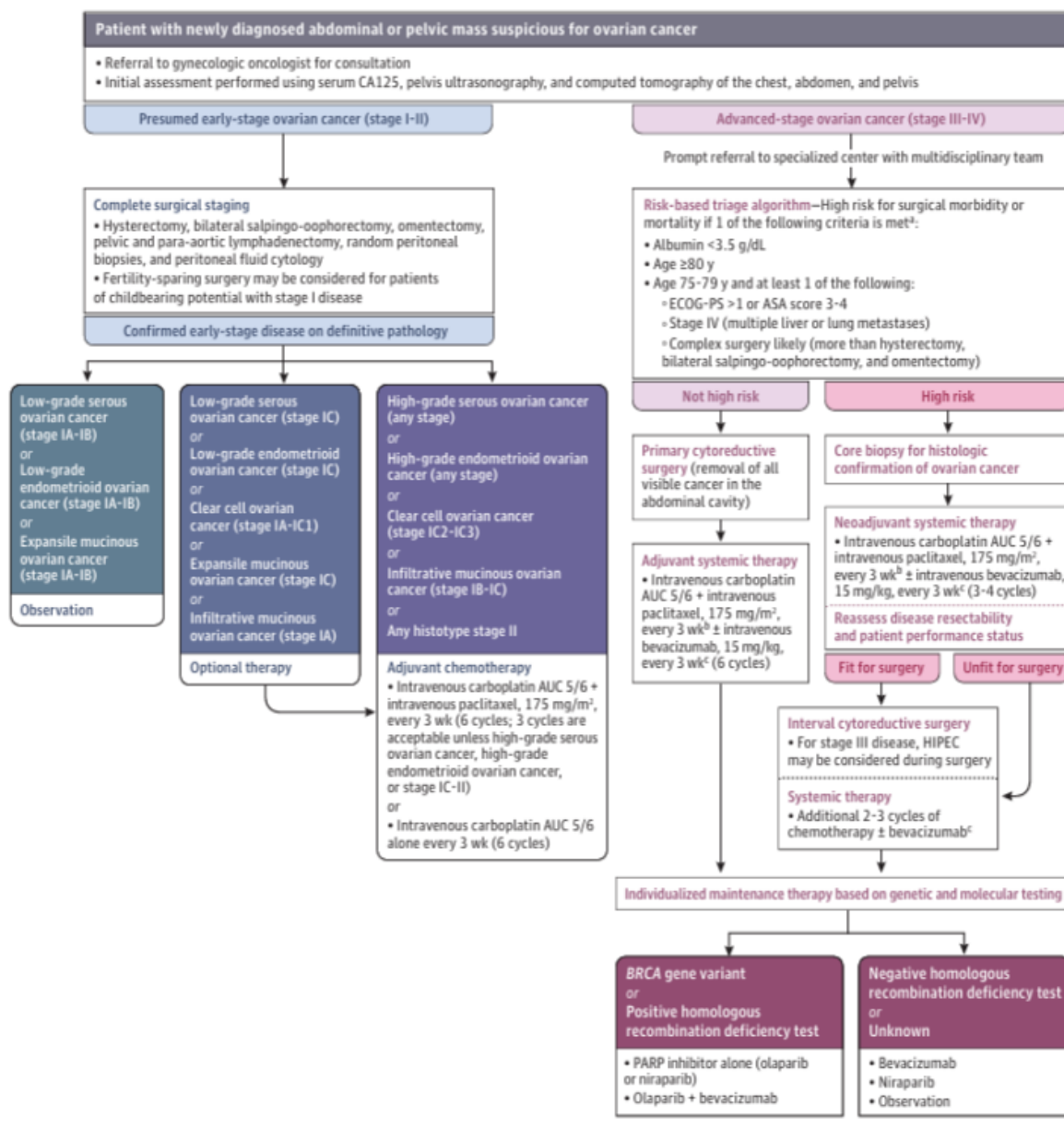
Aproximativ 90% dintre cancerurile ovariene sunt malignități epiteliale, dintre care 70% până la 80% sunt canceruri ovariene seroase de grad înalt. Subtipurile epiteliale mai puțin frecvente includ cancerul endometrioid, carcinomul cu celulele clare, serosul de grad scăzut, carcinomul mucinos și carcinosarcomul. Vârsta mediană la momentul diagnosticării cancerului ovarian este de 63 de ani. Factorii de risc includ vârsta înaintată, antecedentele familiale de cancer mamar sau ovarian, endometrioza și nuliparitatea. Factorii ereditari sunt asociați cu 25% din cazuri, predominant legați de variantele genei BRCA1/2. La momentul diagnosticării, aproximativ 95% dintre paciente prezintă simptome nespecifice, cum ar fi dureri abdominale, balonare și urinare urgentă și frecventă, iar aproximativ 80% au boală în stadiu avansat (stadiul III-IV), inclusiv boală extrapelvină, ascită și mase abdominale.

Evaluarea diagnostică și de stadializare include ecografia pelvină; tomografia computerizată a toracelui, abdomenului și pelvisului; și markeri tumorali serici, cum ar fi antigenul carbohidrat 125, antigenul carbohidrat 19-9 și antigenul carcinoembrionar. Tomografia cu emisie de pozitroni totală are o sensibilitate mai mare (73%-75%) decât CT (43%-55%) pentru detectarea leziunilor extraabdominale, cum ar fi ganglionii limfatici la distanță și metastazele pulmonare, modificând potențialul tratamentului către terapie sistemică.

Tratamentul de primă linie pentru cancerul ovarian în stadiu incipient, definit ca fiind limitat la ovar sau la trompele uterine (stadiul I) sau limitat la pelvis (stadiul II), este intervenția chirurgicală (histerectomie, salpingo-ooforectomie bilaterală, omentectomie și limfadenectomie), urmată de chimioterapie adjuvantă (carboplatină și paclitaxel). Cu tratament, cancerul ovarian în stadiu incipient are o supraviețuire globală la 5 ani de 70% până la 95%. Cancerul ovarian în stadiu avansat poate fi tratat cu chirurgie citoreductivă primară (îndepărtarea tuturor cancerelor vizibile din cavitatea abdominală) și chimioterapie adjuvantă (carboplatină și paclitaxel) sau cu chimioterapie neoadjuvantă urmată de chirurgie citoreductivă și chimioterapie adjuvantă. Majoritatea pacientelor cu cancer ovarian în stadiu avansat primesc terapie de întreținere cu bevacizumab (un anticorp monoclonal care blochează angiogeneza) și/sau inhibitori ai poliadenozin difosfat riboză polimerazei (PARP). Cu tratament, rata generală de supraviețuire la 5 ani pentru cancerul ovarian în stadiu avansat este de 10% până la 40%. Cu toate acestea, persoanele cu variante genetice legate de BRCA au o rată generală de supraviețuire la 5 ani de aproximativ

70% cu tratamentul cu inhibitori PARP. În ciuda unei rate inițiale de remisie de 80%, aproximativ 75% dintre pacientele cu boală în stadiu avansat prezintă o recidivă a cancerului ovarian în decurs de 2 ani.

Figura 1. Tratamentul cancerului ovarian în stadiu incipient și avansat



ASA indicates American Society of Anesthesiologists; AUC, area under the curve; CA125, carbohydrate antigen 125; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HIPEC, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; and PARP, poly-adenosine diphosphate ribose polymerase.

^aConsider neoadjuvant chemotherapy also if recent (<6 months) venous thromboembolism, myocardial infarction, stent, or laparotomy.

^bAn alternative weekly chemotherapy regimen of carboplatin AUC 2 and paclitaxel, 60 mg/m², is a reasonable option for frail patients who cannot tolerate the every-3-week schedule.

^cBevacizumab should be stopped 6 to 8 weeks before surgery and reinitiated 4 to 8 weeks after surgery due to wound-healing issues.

Tratamentul cancerului ovarian epitelial în stadiu avansat implică de obicei o combinație de chirurgie citoreductivă, chimioterapie sistemică și terapie de întreținere individualizată (Figura 1).

Aproximativ 21.000 de femei sunt diagnosticate anual cu cancer ovarian în SUA, iar aproximativ 80% au cancer ovarian în stadiu avansat la momentul diagnosticării. Tratamentul de primă linie pentru cancerul ovarian în stadiu incipient este intervenția chirurgicală și chimioterapia adjuvantă pe bază de platină. Tratamentul cancerului ovarian în stadiu avansat include chirurgia citoreductivă, chimioterapia pe bază de platină și terapii de întreținere țintite, cum ar fi bevacizumab și/sau inhibitori de PARP.

2. Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul de întreținere de primă linie în cancerul ovarian PRIMA a fost un studiu de fază 3 dublu orb, controlat cu placebo, în care pacientele ($n = 733$) cu răspuns complet sau parțial la chimioterapia de primă linie pe bază de platină au fost randomizate 2:1 pentru a li se administra niraparib sau placebo corespunzător. Studiul PRIMA a fost inițiat cu o doză inițială de 300 mg zilnic, la 475 de paciente (dintre care 317 au fost randomizate în brațul de tratament cu niraparib, versus 158 în brațul cu administrare de placebo), în cicluri continue de 28 de zile. Doza inițială în cadrul studiului PRIMA a fost modificată cu Amendamentul 2 al Protocolului. Din acel moment, pacientelor cu o greutate corporală inițială ≥ 77 kg și un număr inițial de trombocite $\geq 150000/\mu\text{l}$ li s-a administrat niraparib 300 mg ($n = 34$) sau placebo zilnic ($n = 21$), în timp ce pacientelor cu o greutate corporală inițială < 77 kg sau număr inițial de trombocite $< 150000/\mu\text{l}$ li s-a administrat niraparib 200 mg ($n = 122$) sau placebo zilnic ($n = 61$). Pacientele au fost randomizate după terminarea chimioterapiei de primă linie pe bază de platină plus sau minus intervenție chirurgicală. Subiecții au fost randomizați în decurs de 12 săptămâni din momentul primei zile a ultimului ciclu de chimioterapie. Subiecților li s-au administrat ≥ 6 și ≤ 9 cicluri de tratament pe bază de platină. După intervenția chirurgicală de citoreducție, subiecților le-au fost administrate ≥ 2 cicluri de tratament pe bază de platină post-operator. Pacientele cărora li s-a administrat bevacizumab în cadrul chimioterapiei, dar nu li s-a putut administra bevacizumab ca tratament de întreținere nu au fost excluse din studiu. Pacientelor nu li s-a putut administra tratament inhibitor PARP (PARPi), inclusiv niraparib. Pacientele cărora li s-a administrat chimioterapie neoadjuvantă urmată de o intervenție chirurgicală de citoreducție pot fi cu boală reziduală vizibilă sau fără boală reziduală. Pacientele cu boală de stadiul III care au avut citoreducție completă (adică fără boală reziduală vizibilă) după intervenția chirurgicală inițială de citoreducție au fost excluse. Randomizarea a fost stratificată în funcție de cel mai bun răspuns în timpul tratamentului de primă linie pe bază de platină (răspuns complet, versus răspuns parțial), de utilizarea chimioterapiei neoadjuvante (CTNA) (Da, versus Nu) și de statusul deficitului de recombinare omologă (DRO) [pozitiv (deficit RO), versus negativ (RO competent) sau nedeterminat]. Testarea pentru DRO a fost efectuată utilizând testul DRO pe țesutul tumoral obținut în momentul diagnosticului inițial. Valoarea CA-125 trebuie să fie în intervalul normal (sau o scădere a CA-125 cu $> 90\%$) în timpul tratamentului de primă linie al pacientei și să fie constantă timp de cel puțin 7 zile. Pacientele au început tratamentul în Ciclu 1/Ziua 1 (C1/Z1) cu niraparib 200 sau 300 mg sau li s-a administrat placebo corespunzător zilnic, în cicluri continue de 28 de zile. Vizitele

la clinică au avut loc în fiecare ciclu (4 săptămâni $\pm$ 3 zile). Criteriul final principal a fost supraviețuirea fără progresie (SFP), determinată prin evaluare centrală independentă în regim orb (ECIO) per RECIST, versiunea 1.1. Testarea SFP a fost efectuată ierarhic: mai întâi în populația cu deficit de RO, apoi în populația generală. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus SFP după prima terapie ulterioară (SFP2) și supraviețuirea generală (SG) (Tabelul 5). Vârsta medie a fost de 62 de ani, în rândul pacientelor randomizate la niraparib (între 32 și 85 de ani) sau placebo (între 33 și 88 de ani). Optzeci și nouă la sută din toate pacientele erau de rasă albă. Șaizeci și nouă la sută dintre pacientele randomizate în grupul de tratament cu niraparib și 71% dintre pacientele randomizate în grupul cu administrare de placebo au avut un ECOG de 0 la momentul inițial al studiului. În populația generală, 65% dintre paciente au avut boală stadiul III și 35% au avut boală stadiul IV. În populația generală, localizarea tumorii primare la majoritatea pacientelor a fost la nivelul ovarului ($\geq 80\%$); cele mai multe paciente ($> 90\%$) au avut tumori cu histologie seroasă. La șaizeci și șapte la sută dintre paciente s-a administrat NACT. Șaizeci și nouă la sută dintre paciente au avut un răspuns complet la chimioterapia de primă linie pe bază de platină. La un total de 6 paciente tratate în grupul cu Zejula s-a administrat bevacizumab ca tratament anterior pentru cancerul ovarian. Studiul PRIMA a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP la pacientele randomizate în grupul de tratament cu niraparib, comparativ cu placebo, în populația cu deficit de RO și în populația generală (Figurile 1 și 2). Rezultatele eficacității pentru analiza finală a datelor SG sunt prezentate în Tabelul de mai jos:

Rezultatele privind eficacitatea - studiul PRIMA

	Populația cu deficit RO		Populația generală	
	Zejula (N = 247)	Placebo (N = 126)	Zejula (N = 487)	Placebo (N = 246)
Criteriul final principal (determinat prin ECIO)				
Mediana SFP, luni (ÎI 95%)	21,9 (19,3, NE)	10,4 (8,1, 12,1)	13,8 (11,5, 14,9)	8,2 (7,3, 8,5)
Indice de risc (ÎI 95%)	0,43 (0,31, 0,59)		0,62 (0,50, 0,76)	
Valoarea p	< 0,0001		< 0,0001	
Criteriile secundare^{a,b,c}				
Mediana SFP2, luni (ÎI 95%)	43,4 (37,2, 54,1)	39,3 (30,3, 55,7)	30,1 (27,1, 33,1)	27,6 (24,2, 33,1)
Indice de risc (ÎI 95%)	0,87 (0,66, 1,17)		0,96 (0,79, 1,17)	
Mediana SG , luni ^d (ÎI 95%)	71,9 (55,5, NE)	69,8 (51,6, NE)	46,6 (43,7, 52,8)	48,8 (43,1, 61,0)
Indice de risc (ÎI 95%)	0,95 (0,70, 1,29)		1,01 (0,84, 1,23)	

SFP = supraviețuire fără progresie; ÎI = interval de încredere; NE = neevaluabil; SG = supraviețuirea globală; SFP2 = SFP după prima terapie ulterioară.

^a Date bazate pe analiza finală.

^b În populația cu deficit de RO și în populația generală, 15,8% și, respectiv, 11,7% dintre pacienții din brațul Zejula au primit ulterior terapie PARPi.

^c În populația cu deficit de RO și în populația generală, 48,4% și, respectiv, 37,8% dintre pacienții cu placebo au primit ulterior terapie PARPi.

^d Maturitatea datelor SG pentru populația cu deficit de RO și populația generală a fost de 49,6% și, respectiv, 62,5%.

Figura 1: Supraviețuirea fără progresie la populația cu deficit de RO - PRIMA (ITT)

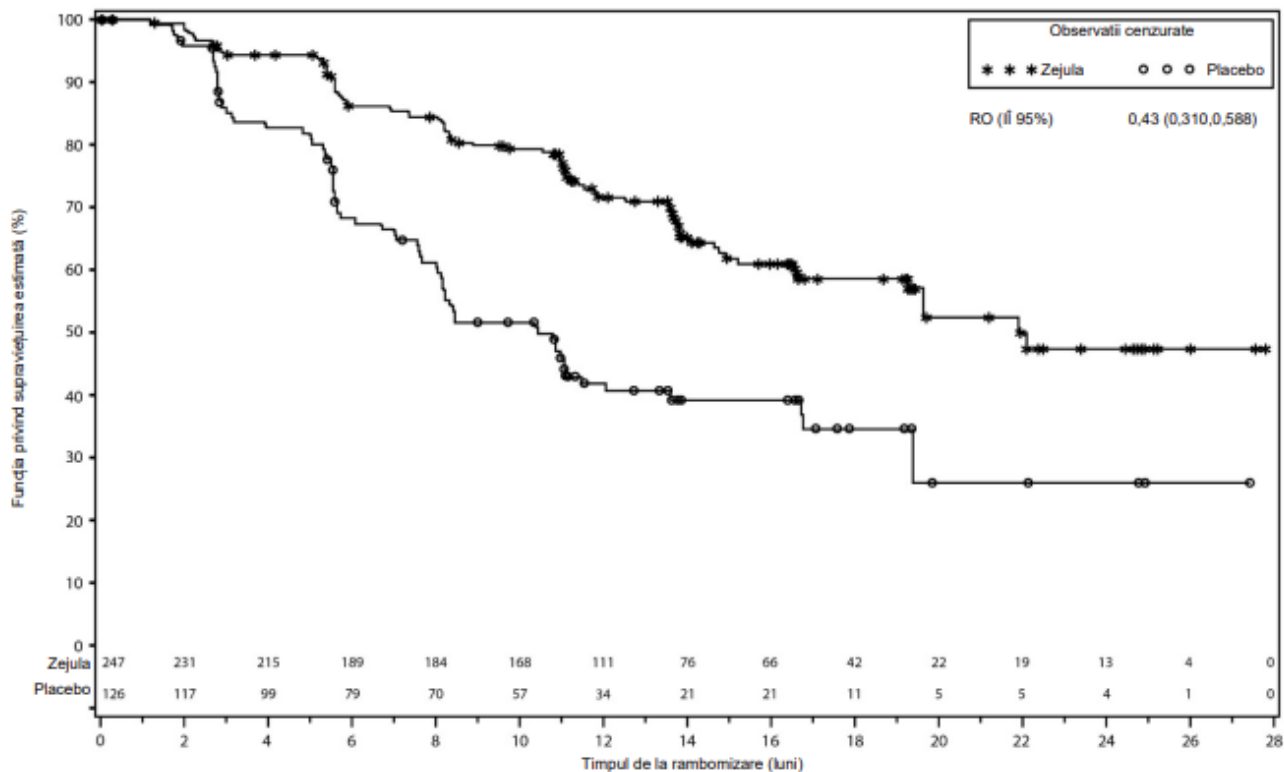
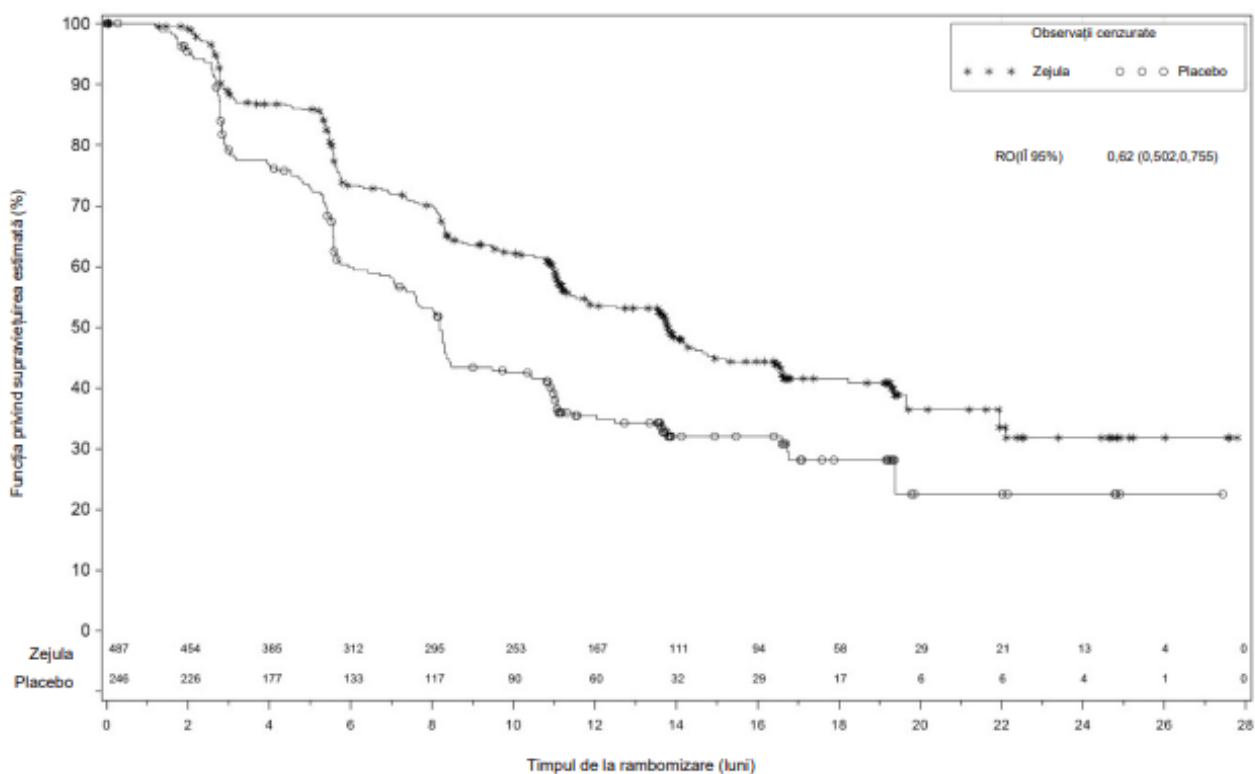


Figura 2: Supraviețuirea fără progresie în populația generală - PRIMA (ITT)



Analize de subgrup a SFP

În cadrul populației cu deficit de RO, s-a observat un indice de risc al SFP de 0,40 (Î 95%: 0,27; 0,62) în subgrupul de paciente cu neoplasm ovarian cu mutație BRCA ($n = 223$). În subgrupul pacientelor cu deficit de RO fără o mutație BRCA ($n = 150$), s-a observat un indice de risc de 0,50 (Î 95%: 0,31; 0,83). Mediana SFP în populația cu RO competentă ($n = 249$) a fost de 8,1 luni pentru pacienții randomizați la Zejula comparativ cu 5,4 luni pentru placebo cu un indice de risc de 0,68 (Î 95%: 0,49; 0,94). În analizele de subgrup exploratorii ale pacientelor cărora li s-a administrat o doză de Zejula de 200 sau 300 mg, pe baza greutății corporale inițiale sau a numărului inițial de trombocite, s-a observat o eficacitate comparabilă (SFP evaluată de către investigator), cu un indice de risc al SFP de 0,54 (Î 95%: 0,33; 0,91) la populația cu deficit de RO și cu un indice de risc de 0,68 (Î 95%: 0,49; 0,94) în populația generală. În subgrupul cu RO competent, administrarea unei doze de 200 mg a părut să confere un efect mai redus al tratamentului, comparativ cu doza de 300 mg. Analize de subgrup a SG în subgrupul pacienților cu deficit de RO cu cancer ovarian cu mutație BRCA ($n = 223$), s-a observat un indice de risc a SG de 0,94 (Î 95%: 0,63, 1,41). În subgrupul de pacienți cu deficit de RO fără mutație BRCA ($n = 149$), s-a observat un indice de risc de 0,97 (Î 95%: 0,62, 1,53). Mediana SG în populația RO competentă ($n = 249$) a fost de 36,6 luni pentru pacienții randomizați la Zejula comparativ cu 32,2 luni pentru placebo, cu un indice de risc de 0,93 (Î 95%: 0,69, 1,26).

3. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a evaluat medicamentul Zejula 100 mg, raportul fiind publicat la data de 3 august 2021. Medicamentul Zejula a primit aviz favorabil pentru rambursarea în monoterapie pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulți cu cancer ovarian, al trompelor uterine sau peritoneal primar, de grad avansat (stadiile FIGO III și IV), care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei de primă linie pe bază de platină.

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat în 19 iulie 2023, a considerat că **beneficiul terapeutic** estimat (SMR) al tratamentului cu medicamentul Zejula 100 mg comprimate filmate pentru indicația de mai sus, este **important**.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Pe site-ul Institutului Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie a fost publicat, la data de 17 februarie 2021, raportul de evaluare aferent medicamentului Zejula 100 mg (TA673), acesta fiind ulterior actualizat și înlocuit prin ghidul de evaluare TA1129.

Conform ghidului de evaluare, TA1129 publicat la data de 12 februarie 2026 **ZEJULA (niraparib) este recomandat** pentru utilizarea de rutină în tratamentul de întreținere al cancerului ovarian epitelial avansat de grad înalt, al cancerului de trompe uterine sau al cancerului peritoneal primar, după un răspuns la chimioterapia de primă linie pe bază de platină, la adulții care nu au primit sau nu au putut tolera bevacizumab ca parte a chimioterapiei de inducție de primă linie.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Consortiul Scoțian pentru Medicamente (SMC) a finalizat, la data de 9 aprilie 2021, evaluarea (SMC2338) pentru produsul ZEJULA (niraparib), indicat ca "monoterapie pentru tratamentul de întreținere la pacienți adulți cu cancer ovarian epitelial avansat, de grad înalt (stadiile III și IV FIGO), cancer al trompei uterine sau cancer peritoneal primar care prezintă răspuns (complet sau parțial) după încheierea chimioterapiei de primă linie pe bază de platină" și a recomandat utilizarea acestuia în cadrul NHSScotland.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform raportului de evaluare Nr. 1060 aferent dosarului A20-98/01.03.2021, pentru produsul ZEJULA (niraparib) cu indicația: "pacienți adulți cu cancer ovarian epitelial avansat, de grad înalt (stadiile III și IV FIGO), cancer al trompei uterine sau cancer peritoneal primar care prezintă răspuns (complet sau parțial) după încheierea chimioterapiei de primă linie pe bază de platină" autoritățile de evaluare germane au concluzionat că **nu a fost dovedit un beneficiu suplimentar.**

COMITETUL FEDERAL COMUN (G-BA) (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Conform raportul COMITETUL FEDERAL COMUN (G-BA) publicat la data de 20 Mai 2021 pentru indicația: "monoterapie pentru tratamentul de întreținere la pacienți adulți cu cancer ovarian epitelial avansat, de grad înalt (stadiile III și IV FIGO), cancer al trompei uterine sau cancer peritoneal primar care prezintă răspuns (complet sau parțial) după încheierea chimioterapiei de primă linie pe bază de platină" **nu a fost dovedit un beneficiu suplimentar.**

4. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul împuternicit al EL PHARMA ROMANIA SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu **DC ZEJULA (DCI NIRAPARIBUM)**, pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în 20 țări din Uniunea Europeană respectiv *Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Letonia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Marea Britanie.*

5. COSTURILE TERAPIEI

Definiția comparatorului, conform OMS nr. 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c):

„c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceleiași segment populațional sau aceleiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”.

- Conform H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, **DCI Olaparibum** este încadrat în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, **Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P3: Programul național de oncologie** pozițiile 102 (Olaparibum**¹), respectiv 153 (Olaparibum**¹⁰).

- Conform RCP, DC Lynparza (DCI Olaparibum) este indicat

“în monoterapie ca:

- tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară în stadiu avansat (stadiile FIGO III și IV) cu mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie

- tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt recidivat, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară recidivată, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină”

Conform Metodologiei la ordin, Etapa A, punctul 23:

“Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceleiași segment populațional ca**

medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”

Luând în considerare elementele prezentate mai sus, terapia cu Lynparza rambursată pentru indicația menționată anterior poate fi validată ca și comparator.

Medicament	Mărime ambalaj	PAM/ambalaj (lei)*	PAM/UT cu TVA/UT (lei)	Doza zilnică	Cost zilnic (lei)	Cost anual (lei)	Impact bugetar Zejula 100 mg vs. Lynparza
Zejula 100 mg compr. film.	Cutie cu blist. x 56 compr. film.	17 884,37	319,36	2 compr. film.	638,72	233132,80	
Lynparza 150 mg compr. film.	Cutie cu blist. x 56 compr. film.	10 886,28	194,40	4 compr. film	777,60	283 824,00	- 17,86%

*PAM-preț cu amănuntul maximal cu TVA conform adresei de înștiințare emisă de către Ministerului Sănătății nr. GS1 23915/09.02.2026 prețuri avizate în baza notei nr. AFR 1889/06.02.2025, pentru Zejula 100 mg compr. film și a Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5.994/2024, actualizat pentru Lynparza 150 mg; UT-unitate terapeutică.

Calculul costului terapiei CU DC Zejula 100 mg compr. film.

Conform RCP: „Doza inițială recomandată de Zejula este de 200 mg (două comprimate a 100 mg), administrată o dată pe zi. Cu toate acestea, la pacientele cu greutate corporală ≥ 77 kg și cu un număr inițial al trombocitelor $\geq 150000/\mu l$, doza inițială recomandată de Zejula este de 300 mg (trei comprimate a 100 mg), administrată o dată pe zi”.

Cost anual tratament cu Zejula 100 mg compr. film.: $319,36 \times 2 \times 365 = 233132,80$ lei.

Calculul costului terapiei cu DC Lynparza 150 mg compr. film.

Conform RCP: „Doza recomandată de Lynparza în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente este **300 mg (două comprimate de 150 mg)** de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. **Comprimatele de 100 mg sunt disponibile pentru reducerea dozei**”.

Cost anual tratament cu Lynparza 150 mg: 194,40 x 4 x 365 = 283 824,00 lei.

Analizând costurile anuale rezultă faptul că tratamentul cu **DC Zejula 100 mg compr. film.**, DCI **NIRAPARIBUM** este cu **- 17,86 %** mai ieftin față de costul tratamentului cu DC Lynparza 150 mg, DCI OLAPARIBUM.

6. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
TOTAL	85

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Niraparibum** și **DC Zejula 100 mg comprimate filmate**, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care

beneficiază asigurării, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P3: Programul național de oncologie.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI NIRAPARIBUM ȘI DC ZEJULA 100 mg comprimate filmate pentru indicația „Zejula este indicat în monoterapie pentru tratamentul de întreținere la pacienți adulți cu cancer ovarian epitelial avansat, de grad înalt (stadiile III și IV FIGO), cancer al trompei uterine sau cancer peritoneal primar care prezintă răspuns (complet sau parțial) după încheierea chimioterapiei de primă linie pe bază de platină”.

Referințe bibliografice :

1. Ovar: Globocan 2018. Lyon, Franța: Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului , 2018 (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/25-Ovary-fact-sheet.pdf>).
2. G Caruso, SJ Weroha, W Cliby. Ovarian cancer: a review, Jama, 2025, 334(14):1278-1291. doi: 10.1001/jama.2025.9495.
3. González-Martín A, Harter P, Leary A, et al; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(10):833-848. doi:10.1016/j.annonc.2023.07.011
4. Huepenbecker SP, Sun CC, Fu S, et al. Factors impacting the time to ovarian cancer diagnosis based on classic symptom presentation in the United States. Cancer. 2021;127(22):4151-4160. doi:10.1002/cncr.33829
5. National Comprehensive Cancer Network. Ovarian cancer (version 1.2025). Accessed April 5, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
6. Ghiduri NCCN: cancer ovarian, v1.2019. Rețeaua Națională Cuprinzătoare de Cancer, 2019 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf).
7. RCP Zejula (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260604169902/anx_169902_ro.pdf)
8. RCP Lynparza (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20251215168522/anx_168522_ro.pdf)
9. DECIZIE A COMISIEI C(2010)5527 din 4.8.2010 desemnare medicament orfan (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010080484248/dec_84248_ro.pdf)
10. Raport HAS din 3 martie 2021: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18956_ZEJULA_PIC_EI_Entretien_1ere_ligne_AvisDef_CT18956.pdf;
11. Ghid de evaluare NICE TA1129 din 12 February 2026: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1129/resources/niraparib-for-maintenance-treatment-of-advanced-ovarian-fallopian-tube-and-peritoneal-cancer-after-response-to-firstline-platinum-based-chemotherapy-pdf-2973530519408581>
12. Avizul SMC No SM2338/9 apr 2021: <https://scottishmedicines.org.uk/media/5941/niraparib-zejula-final-april-2020-amended-4521docx-for-website.pdf>.
13. EPAR Zejula (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula>)
14. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat.

Raport finalizat la data de 22.06.2026

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei