



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: NIRAPARIBUM**

**INDICAȚIA:** *în monoterapie pentru tratamentul de întreținere la pacienți adulți cu cancer ovarian epitelial seros de grad înalt, recidivant, sensibil la compuși pe bază de platină, cancer al trompei uterine sau cancer peritoneal primar care prezintă răspuns (complet sau parțial) la chimioterapia pe bază de platină*

**Data depunerii dosarului**

**06.05.2025**

**Numărul dosarului**

**29968**

**PUNCTAJ: 62**

## 1. DATE GENERALE

- 1.1.** DCI: Niraparibum  
**1.2.** DC: Zejula 100 mg compr. film.  
**1.3.** Cod ATC: L01XK02  
**1.4.** Data eliberării APP: 01. 01. 2017  
**1.5.** Deținătorul de APP: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, Irlanda  
**1.6.** Tip DCI: nou  
**1.7.** Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

| Forma farmaceutică           | compr. film.                                                                                                    |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Concentrația</b>          | 100 mg                                                                                                          |
| <b>Calea de administrare</b> | orală                                                                                                           |
| <b>Mărimea ambalajului</b>   | Cutie cu blist. OPA/Al/PVC/Al/vinil/acrilic/hârtie cu sistem de închidere securizat pt. copii x 56 compr. film. |

**1.8.** Preț conform adresei de înștiințare emisă de către Ministerului Sănătății nr. 23092/28.04.2025 prețuri avizate în baza notetei nr. AR 7232/25.04.2025, pentru Zejula 100 mg compr. film.:

| Denumire Comercială                                | Zejula 100 mg compr. film. |
|----------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>              | 17562,13 lei               |
| <b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b> | 313,60 lei                 |

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

*„Zejula este indicat în monoterapie pentru tratamentul de întreținere la pacienți adulți cu cancer ovarian epitelial seros de grad înalt, recidivant, sensibil la compuși pe bază de platină, cancer al trompei uterine sau cancer peritoneal primar care prezintă răspuns (complet sau parțial) la chimioterapia pe bază de platină”.*

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

#### Tratamentul de întreținere al cancerului ovarian recurent

Doza este de trei capsule de 100 mg o dată pe zi, echivalent cu o doză zilnică totală de 300 mg. Pacientelor trebuie să li se recomande să ia doza la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi. Administrarea înainte de culcare poate fi o metodă posibilă pentru gestionarea senzației de greață. Se recomandă continuarea tratamentului până la progresia bolii sau apariția toxicității.

#### 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.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici ( $\geq 65$  ani). Există date clinice limitate la pacienți cu vârsta de 75 ani sau peste.

##### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (fie aspartat aminotransferază (AST) > limita superioară a normalului (LSN) și bilirubină totală (BT)  $\leq$  LSN sau oricare AST și BT  $> 1,0 \times - 1,5 \times$  LSN). Pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (orice AST și BT  $> 1,5 \times - 3 \times$  LSN) doza inițială recomandată de Zejula este de 200 mg o dată pe zi. Nu există date la pacienți cu insuficiență hepatică severă (orice AST și BT  $> 3 \times$  LSN); se impune administrarea cu prudență la aceste pacienți.

##### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date la pacienți cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal cărora li se efectuează hemodializă; se impune administrarea cu prudență la aceste pacienți.

##### Pacienți cu status de performanță ECOG cuprins între 2 și 4

Nu există date clinice la pacienți cu status de performanță ECOG cuprins între 2 și 4.

##### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea niraparibului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 luni nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### 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 compr. film.**, **medicament orfan**, pentru indicația „în monoterapie pentru tratamentul de întreținere la pacienți adulți cu cancer ovarian epitelial seros de grad înalt, recidivant, sensibil la compuși pe bază de platină, cancer al trompei uterine sau cancer peritoneal primar care prezintă răspuns (complet sau parțial) la chimioterapia 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. Sarea monohidrată de tosilat de (3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il] fenil} piperidină utilizat ca tratament pentru amiloidoza mediată de transtiretină, care este autorizată în UE sub denumirea de Zejula din 16 noiembrie 2017. Ulterior, sponsorizarea a fost transferată succesiv către: Tesaro UK Limited, Regatul Uni (decembrie 2012), către TESARO Bio Netherlands BV (decembrie 2018), către GlaxoSmithKline (Ireland) Limited., Irlanda (decembrie 2019), iar în final în data de 21.02.2019, această desemnare a fost transferată, către Alnylam Netherlands B.V., Țările de Jos.

### **Cancerul ovarian – prezentare clinică, management și tratament**

Cancerle ovariene epiteliale (COE) rămân a doua cea mai frecventă cauză de deces cauzată de cancerle ginecologice. La nivel global, există 313.959 de cazuri noi (1,6% din totalul cancerelor) și 207.252 de cazuri de deces (2,1% din totalul deceselor cauzate de cancer) anual. Rata de incidență standardizată în funcție de vârstă este de 6,6/100.000, iar rata mortalității este de 4,2/100.000 (Globocan 2020). COE este prezent în stadiile avansate ale bolii în 75% dintre cazuri. În ciuda progreselor în modalitățile de tratament, cum ar fi citoreducția chirurgicală extinsă și tratamentul adjuvant mai nou, supraviețuirea generală rămâne scăzută, 40% pentru stadiul III și 20% pentru stadiul IV.

Tratamentul standard al COE include intervenția chirurgicală și chimioterapia pe bază de platină. Diverse studii au evaluat utilizarea agenților terapeutici țintiți și a imunoterapiei, împreună cu chimioterapia primară, pentru îmbunătățirea supraviețuirii la un grup selectat de paciente. Majoritatea pacientelor vor recidiva după tratamentul inițial. Rezultatul EOC recurent este mai puțin promițător chiar și cu opțiunile de tratament disponibile. Screening-ul în populația generală cu examen clinic, studiu al markerilor tumorali și ecografie pentru detectarea în stadiu incipient nu a demonstrat beneficii semnificative în supraviețuirea generală.

Screening-ul și detectarea precoce cu caracteristici moleculare prin studii viitoare pot ajuta la diagnosticarea bolii în stadiu foarte incipient și la îmbunătățirea supraviețuirii. Acest articol trece în revistă factorii de risc, variantele patologice, evaluarea clinică, strategiile de tratament cuprinzătoare și noile medicamente aflate în curs de testare.

Acesta apare în principal la femeile aflate la postmenopauză, unde vârsta înaintată contribuie la creșterea riscului. Nuliparitatea, endometrioza, obezitatea, utilizarea talcului perineal și fumatul (carcinomul mucinos) sunt alți factori de risc descriși. Predispoziția ereditară este un factor de risc puternic, responsabil pentru 20% din EOC. Paritatea crescută, vârsta mai mare la naștere și utilizarea pilulelor contraceptive orale s-au dovedit a avea un rol protector în câteva studii caz-control. Utilizarea regulată a aspirinei și a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene s-a dovedit, de asemenea, a avea un rol protector conform dovezilor epidemiologice. Mutația liniei germinale a genei de susceptibilitate la cancerul de sân (BRCA 1 și BRCA 2) și alte afecțiuni ereditare, cum ar fi cancerul colorectal ereditar nonpolipozic (HNPCC/sindromul Lynch), cresc riscul de mai multe ori. BRCA 1/2 joacă

un rol crucial în repararea ADN-ului. Mutația genei BRCA 1 crește riscul pe durata vieții la 40-60% și la 11-27% pentru BRCA 2. Mutația BRCA în populația generală este de 1% și constituie 14-18% dintre pacientele cu carcinom ovarian seros de grad înalt. Cancerul colorectal ereditar nonpolipozic cu mutație în genele de reparare a erorilor de tip MLH 1, MSH 2, MSH 6 și PMS 2 este, de asemenea, asociat mai puțin frecvent cu cancerul ovarian. Femeile purtătoare ale acestei mutații au un risc crescut de cancer endometrial și de colon, pe lângă cancerul ovarian. De obicei, acestea se prezintă în stadiul incipient al histologiei endometrioide. 57% din carcinoamele ovariene cu celule clare au prezentat mutația ARIDIA, ceea ce sugerează o remodelare aberantă a cromatinei.

COE constă dintr-un grup heterogen de diverse tipuri histologice, grade și caracteristici moleculare care contribuie la rezultatul tratamentului. Conform clasificării OMS, există cinci subtipuri de carcinom ovarian. seros de grad înalt (HGSOC), seros de grad scăzut (LGSC), endometrioid (EC), cancer cu celule clare (CCC) și cancer mucinos (MC) cu comportament clinic distinct, răspuns la tratament și rezultat prognostic. Diagnosticul acestor tipuri histologice se face prin imunohistochimie (IHC) și diferă și prin caracteristicile moleculare. La fel ca în cazul cancerului endometrial, nevoia de clasificare moleculară este în creștere. Însă factorul cost reprezintă o limitare majoră a utilizării sale clinice. IHC este un surogat rentabil și ușor de utilizat pentru subtiparea moleculară. Panelul IHC utilizat în mod obișnuit include tumora Wilm 1 (WT1)), P53, NAPSIN A și receptorii de progesteron (PR). Studiul mutațiilor germinale sau somatice ale BRCA și statusul recombinării omoloage (HR) sunt, de asemenea, importante datorită implicației lor asupra consilierii ereditare, luării deciziilor terapeutice și caracterizării prognostice.

HGSOC este cel mai frecvent cancer ovarian epitelial de origine tubo-ovariană. Mutația TP53 se găsește în 96% din cazurile de HGSOC asociate cu mutația BRCA . Mutația P53 și modelul IHC WT1 sunt considerate diagnostice. Un procent mic de carcinoame endometrioide de grad înalt și cu celule clare prezintă, de asemenea, model mutant P53 [12] . Eșantionarea patologică extinsă a specimenelor de salpingo-ooforectomie profilactică prin protocolul SEE-Fim (secționarea și examinarea extensivă a capătului FIMbriat) la indivizii cu mutație BRCA a identificat un grup de leziuni tubo-epiteliale. Caracteristicile histologice combinate, cum ar fi atipic nuclear, mutația P53 și indicele Ki-67, identifică un spectru de leziuni tubare ca semnătura p53, leziunea intraepitelială tubară seroasă (STIL) și carcinomul intraepitelial tubar seros (STIC). Acest lucru a condus la dezvoltarea ipotezei originii HGSOC din leziunile precursorilor fimbriali distali care prezintă mutația p53 STIC. Deși STIC este o leziune intraepitelială, aceasta prezintă potențial metastatic, prin urmare, trebuie considerată o HGSOC timpurie, mai degrabă decât o leziune precursoră [12] . HGSOC este caracterizată prin mutații moștenite sau dobândite în căile de reparare a ADN-ului, BRCA1 , BRCA2 și alte proteine omoloage de recombinare, care duc la supraviețuirea și replicarea celulară.

Analiza proteomică sugerează că originea celulară duală (epiteliul trompelor uterine și epiteliul de suprafață ovariană) a HGSOC cu carcinom care ia naștere din epiteliul de suprafață ovariană are un prognostic mai slab.

LGSC este o tumoră seroasă invazivă cu caracteristici de grad scăzut. Profilul IHC este WT1, ER (receptor de estrogen) și PAX 8 pozitiv. Tipul sălbatic P53 îl distinge de HGSOC. Boala în stadiu incipient are un prognostic bun. Spre deosebire de HGSOC, răspunsul la chimioterapie este slab pentru LGSC. Spectrele mutaționale includ KRAS,

NRAS, BRAF și ERBB2. Mutația KRAS este asociată cu un prognostic mai slab, iar mutația BRAF este asociată cu un prognostic mai bun. Tumorile ER și PR pozitive fac aceste tumori receptive la tratamentul hormonal adjuvant. LGSC nu sunt de obicei asociate cu mutația BRCA1/BRCA2.

Carcinomul ovarian cu celule clare (OCCC) reprezintă <5% din cazurile de cancer ovarian. Patogeneza OCCC nu este bine înțeleasă. Se crede că este asociat cu endometrioza. Imunohistochimic, supraexprimarea BAX este observată în stadiul I și II, în timp ce proteina antiapoptotică BCL-2 este exprimată în leziunile metastatice. Raportul BCL-2/BAX este relativ scăzut în OCCC incipient în comparație cu boala metastatică. Un subgrup de OCCC a fost descris ca având instabilitate a microsateiților asociată cu imunogenitate crescută, ceea ce îi face susceptibili la imunoterapie. Acest subgrup prezintă TIL (limfocite infiltrate în tumoră) PD1 (proteina 1 a morții celulare programate) pozitive.

Carcinomul ovarian endometrioid reprezintă 10% din cazurile de cancer ovarian epitelial și se consideră că provine din endometrioza. Femeile cu sindrom Lynch prezintă, de asemenea, un risc crescut de a dezvolta cancer ovarian endometrioid. Majoritatea mutațiilor prevalente sunt PI3CA, ARID1A, KRAS, PTEN și PPP2R1A.

Carcinomul mucinos este un subtip rar, care cuprinde 2,4% din cazurile de carcinom hematopoietic (EOC). Acestea sunt clasificate în tipuri expansive și infiltrative. Caracteristicile moleculare includ mutația KRAS la 50% dintre pacienți și amplificarea HER2 la 18% dintre pacienți. Mutațiile P53 și BRCA nu sunt de obicei asociate cu cancerul mucinos.

Chirurgia optimă și chimioterapia pe bază de platină rămân pilonul principal al tratamentului. Decizia privind tratamentul se bazează pe stadiul și starea generală a pacientului și trebuie luată după discuții în cadrul multidisciplinar. Tratamentul primar decide șansa de vindecare și depinde de stadiul și biologia tumorii. Boala în stadiu incipient are o rată de vindecare de 90%, dar majoritatea sunt diagnosticate în stadiu avansat, limitând șansa de vindecare chiar și cu tratament optim.

## 2. Eficacitate și siguranță clinică

Niraparibul este un inhibitor al enzimelor poli(ADP-riboză) polimerază (PARP), PARP1 și PARP2, care intervin în repararea ADN-ului. Studiile in vitro au arătat că citotoxicitatea indusă de niraparib poate implica inhibarea activității enzimatice a PARP și formarea complexelor PARP-ADN în număr crescut, ceea ce duce la deteriorarea ADN-ului, apoptoză și moarte celulară. Creșterea citotoxicității induse de niraparib a fost observată în linii celulare tumorale cu sau fără anomalii la nivelul genelor supresoare tumorale BRCA (BRCA Cancer) 1 și 2. În xenogrefele tumorale derivate de la paciente cu cancer ovarian seros de grad înalt ortotopic (PDX) dezvoltate la șoarece, niraparibul a demonstrat o scădere a dezvoltării tumorale în tumori cu mutație BRCA 1 și 2, BRCA de tip sălbatic dar cu deficit de recombinare omologă (RO) și în tumori cu BRCA de tip sălbatic dar fără deficit de RO detectabil.

*Siguranța și eficacitatea clinică a niraparibului ca tratament de întreținere* au fost studiate în cadrul unui studiu clinic de fază 3, internațional, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat (**NOVA**) efectuat la paciente cu forme recidivante de cancer ovarian epitelial seros predominant de grad înalt, cancer al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar, cu tumori sensibile la compuși pe bază de platină, sensibilitatea fiind definită prin răspunsul complet (RC) sau parțial (RP) timp de peste șase luni la penultimul tratament cu compuși pe bază de platină.

Tratamentul de întreținere cu niraparib a fost asociat cu o supraviețuire fără progresia bolii semnificativ îmbunătățită în comparație cu placebo.

Pentru a fi eligibilă pentru tratamentul cu niraparib, pacienta trebuia să prezinte încă răspuns (RC sau RP) după terminarea ultimului regim de chimioterapie bazat pe săruri de platină. Concentrațiile CA-125 trebuiau să fie normale (sau să prezinte o scădere de > 90% a CA-125 față de momentul inițial) după ultimul tratament cu săruri de platină și să fi rămas stabile timp de cel puțin 7 zile. Pacientelor nu trebuia să li se fi administrat anterior tratament cu PARPi, inclusiv Zejula. Pacientele eligibile au fost distribuite în una din două cohorte, în funcție de rezultatele unui test privind mutațiile BRCA (g-BRCA) în liniile germinale (gBRCAmut). În cadrul fiecărei cohorte, pacientele au fost randomizate în raport de 2:1, pentru a li se administra niraparib și placebo. Pacientele au fost repartizate în cohorta gBRCAmut pe baza probelor de sânge pentru analiza gBRCA recoltate înainte de randomizare. Testarea pentru mutația tumorală BRCA (tBRCA) și DRO a fost efectuată prin intermediul testului HRD pe țesut tumoral recoltat la momentul diagnosticului inițial sau la momentul recidivei.

Randomizarea în cadrul fiecărei cohorte a fost stratificată în funcție de timpul până la progresia bolii după penultimul tratament pe bază de platină, înainte de înrolarea în studiu (între 6 și < 12 luni și ≥ 12 luni), administrarea sau nu a bevacizumabului în asociere cu penultimul sau ultimul tratament cu săruri de platină; și cel mai bun răspuns pe parcursul celui mai recent tratament cu săruri de platină (răspuns complet și răspuns parțial).

Pacientele au început tratamentul în Ciclu 1/Ziua1 (C1/Z1) cu niraparib 300 mg sau cu placebo corespunzător, administrat o dată pe zi, în cicluri continue de 28 zile. Vizitele la clinică au avut loc în cadrul fiecărui ciclu (4 săptămâni ± 3 zile).

În cadrul studiului NOVA, 48% dintre paciente au avut o întrerupere a administrării dozei în Ciclu 1. Aproximativ 47% dintre paciente au reînceput tratamentul cu o doză redusă în Ciclu 2.

Doza cel mai frecvent utilizată la pacientele tratate cu niraparib în cadrul studiului NOVA a fost de 200 mg.

Supraviețuirea fără progresia (SFP) bolii a fost determinată pe baza RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Criterii pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide, versiunea 1.1) sau a semnelor și simptomelor clinice și a concentrațiilor crescute de CA-125. SFPB a fost măsurată din momentul randomizării (care a avut loc la cel mult 8 săptămâni după terminarea regimului chimioterapic) până la progresia bolii sau deces.

Analiza primară a eficacității pentru SFPB a fost stabilită printr-o evaluare independentă centrală, în regim orb, fiind definită prospectiv și evaluată separat pentru cohorta gBRCAmut și pentru cohorta nongBRCAmut. Analizele de supraviețuire globală (SG) au fost evaluări secundare ale rezultatului.

Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus intervalul de timp fără chimioterapie (IFC), timpul până la primul tratament succesiv (TPTS), SFPB după primul tratament succesiv (SFPB2), și SG.

Caracteristicile demografice, caracteristicile bolii la momentul inițial și antecedentele legate de tratament au fost în general bine echilibrate între brațele de tratament cu niraparib și cu placebo în cele două cohorte, cu gBRCAmut (n = 203) și fără gBRCAmut (n = 350). Vârstele mediane au fost cuprinse între 57 și 63 ani la nivelul tuturor brațelor de tratament și cohortelor. În cadrul fiecărei cohorte, sediul primar al tumorii la majoritatea pacienților (> 80%) a fost ovarul; majoritatea pacienților (> 84%) au avut tumori cu histologie seroasă. La o proporție mare a pacienților din ambele brațe de tratament din ambele cohorte se administraseră anterior 3 sau mai multe linii de chimioterapie, incluzând 49% și 34% dintre pacientele tratate cu niraparib în cohorta cu gBRCAmut și, respectiv, în cea fără mutații gBRCA. Pacienteau, în majoritate, vârsta cuprinsă între 18 și 64 ani (78%), erau de rasă caucaziană (86%) și aveau un scor de performanță ECOG de 0 (68%).

În cadrul cohortei cu gBRCAmut, numărul median de cicluri de tratament a fost mai mare în brațul de tratament cu niraparib față de brațul cu administrare de placebo (14 și, respectiv, 7 cicluri). Mai multe paciente din grupul de tratament cu niraparib au continuat terapia pe o perioadă mai lungă de 12 luni, comparativ cu pacientele din grupul cu administrare de placebo (54,4% și, respectiv, 16,9%).

În cadrul cohortei globale fără gBRCAmut, numărul median de cicluri de tratament a fost mai mare în brațul de tratament cu niraparib față de cel cu administrare de placebo (8 și, respectiv, 5 cicluri). Mai multe paciente din grupul de tratament cu niraparib au continuat terapia pe o perioadă mai lungă de 12 luni, comparativ cu pacientele din grupul cu placebo (34,2% și, respectiv, 21,1%).

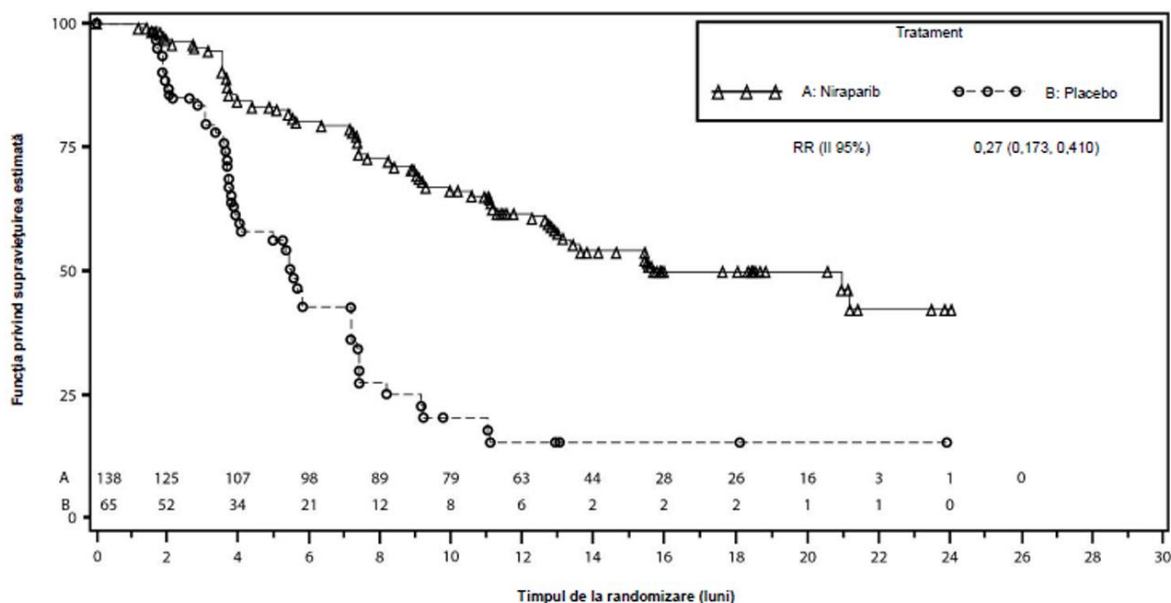
Studiul și-a întrunit obiectivul principal reprezentat de îmbunătățirea semnificativă din punct de vedere statistic a SFPB pentru tratamentul de întreținere cu niraparib în monoterapie, comparativ cu placebo, atât în cadrul cohortei cu gBRCAmut, cât și în cadrul cohortei globale fără gBRCAmut. Tabelul 1 și Figurile 1 și 2 prezintă rezultatele pentru criteriul de evaluare principal reprezentat de SFPB la nivelul populațiilor incluse în evaluarea primară a eficacității (cohorta gBRCAmut și cohorta globală fără gBRCAmut).

**Tabelul 1: Rezumatul rezultatelor pentru obiectivul primar din cadrul studiului NOVA**

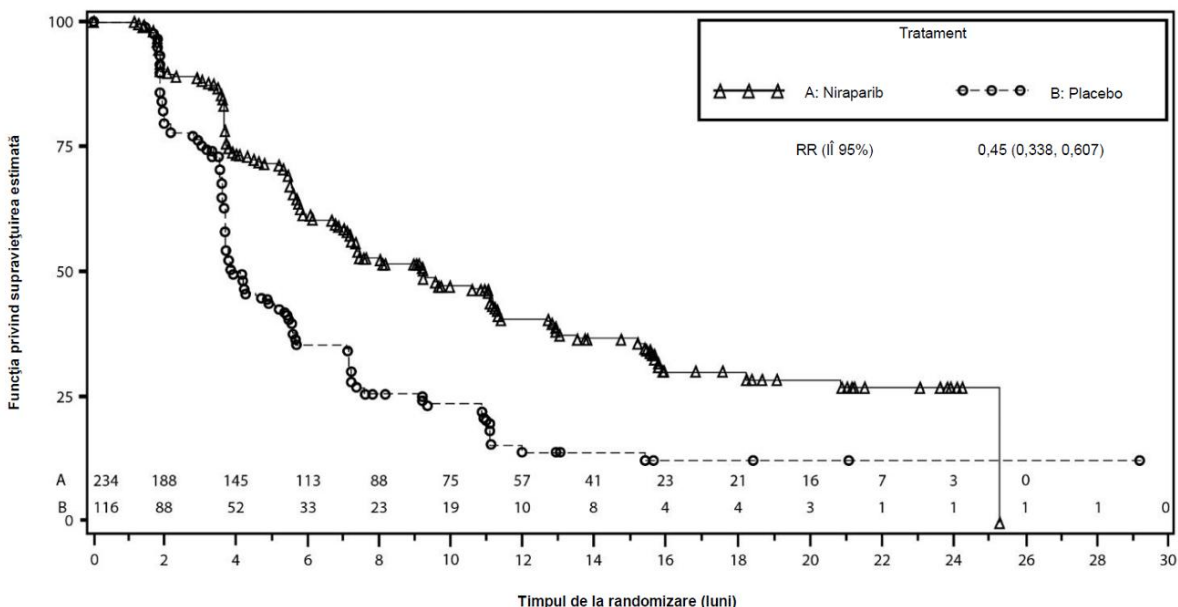
|                                              | Cohorta gBRCAmut              |                     | Cohorta fără gBRCAmut         |                      |
|----------------------------------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|----------------------|
|                                              | niraparib<br>(N = 138)        | placebo<br>(N = 65) | niraparib<br>(N = 234)        | placebo<br>(N = 116) |
| <b>Valoarea mediană a SFPB (ÎI 95%)</b>      | 21,0<br>(12,9, NE)            | 5,5<br>(3,8, 7,2)   | 9,3<br>(7,2, 11,2)            | 3,9<br>(3,7, 5,5)    |
| <b>valoarea p</b>                            | <b>&lt; 0,0001</b>            |                     | <b>&lt; 0,0001</b>            |                      |
| <b>Risc relativ<br/>(Nir:plac) (ÎI 95 %)</b> | <b>0,27</b><br>(0,173, 0,410) |                     | <b>0,45</b><br>(0,338, 0,607) |                      |

PFS = supraviețuire fără progresie; ÎI - intervalul de încredere; NE = neevaluabil

**Figura 1: Graficul Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) în cohorta cu gBRCAmut pe baza evaluării IRC - NOVA (populația ITT, N = 203)**



**Figura 2: Graficul Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) în cohorta globală fără gBRCAmut pe baza evaluării IRC - NOVA (populația ITT, N = 350)**



#### Obiective secundare privind eficacitate în NOVA

La analiza finală, mediana PFS2 în cohorta gBRCAmut a fost de 29,9 luni pentru pacienții tratați cu niraparib, comparativ cu 22,7 luni pentru pacienții tratați cu placebo (RR = 0,70; ÎI 95%: 0,50, 0,97). Mediana PFS2 în cohorta

non-gBRCAmut a fost de 19,5 luni pentru pacienții tratați cu niraparib, comparativ cu 16,1 luni pentru pacienții tratați cu placebo (RR = 0,80; ÎI 95%: 0,63, 1,02).

La analiza finală a supraviețuirii globale, SG mediană în cohorta gBRCAmut (n = 203) a fost de 40,9 luni pentru pacienții tratați cu niraparib, comparativ cu 38,1 luni pentru pacienții tratați cu placebo (RR = 0,85; ÎI 95%: 0,61, 1,20). Maturitatea cohorței pentru cohorta gBRCAmut a fost de 76%. SG mediană în cohorta non-gBRCAmut (n = 350) a fost de 31,0 luni pentru pacienții tratați cu niraparib, comparativ cu 34,8 luni pentru pacienții tratați cu placebo (RR = 1,06; ÎI 95%: 0,81, 1,37). Maturitatea cohorței pentru cohorta non-gBRCAmut a fost de 79%.

Datele privind rezultatele raportate de către paciente (RRP) furnizate de instrumente validate de cercetare (FOSI și EQ-5D) indică faptul că pacientele tratate cu niraparib nu au raportat nicio diferență față de placebo privind parametrii asociați cu calitatea vieții (quality of life, QoL).

### 3. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

#### HAS (Haute Autorité de Santé)

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a evaluat medicamentul Zejula 100 mg și raportul a fost publicat în data de 13 iunie 2018, Zejula a primit autorizatie de comercializare pentru „tratamentul de întreținere al pacienților cu cancer epitelial seros de grad înalt, recurent și sensibil la platină, al ovarelor, trompelor uterine sau cancer peritoneal primar și care răspund (răspuns complet sau parțial) la chimioterapia pe bază de platină”. Deasemenea pe situl sunt specificate urmatoarele afirmații: a fost stabilită superioritatea Zejula față de placebo și că este un tratament de linia a doua de întreținere ulterioară, indiferent de statusul mutației BRCA.

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

În conformitate cu informatiile publicate la data de 16 martie 2021 pe situl Autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța cu privire la rolul ZEJULA (niraparib) în procesul de îngrijire, ZEJULA este o opțiune de tratament de întreținere de primă linie pentru cancerul ovarian, al trompelor uterine sau peritoneal primar, de grad înalt, în stadiu avansat epitelial (stadiile FIGO III și IV), care prezintă răspuns parțial sau complet după chimioterapia de primă linie pe bază de platină. Comitetul a considerat că beneficiul clinic al ZEJULA (niraparib) este substanțial în această nouă indicație.

### **NICE (National Institute for Health and Care Excellence)**

Conform ghidului de evaluare, TA784 publicat la data de 20 aprilie 2022 **ZEJULA (niraparib) este recomandat** pentru utilizare în cadrul Fondului pentru Medicamente Oncologice ca opțiune *pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer ovarian epitelial seros de grad înalt, recidivant, sensibil la compuși pe bază de platină, cancer al trompei uterine sau cancer peritoneal primar care prezintă la ultimul tratament cu chimioterapie pe bază de platină numai dacă* pacientele prezintă o mutație BRCA și au primit cel puțin 2 regimuri de tratament cu chimioterapie pe bază de platină sau nu prezintă o mutație BRCA și au primit cel puțin 2 regimuri de tratament cu chimioterapie pe bază de platină **și** sunt respectate condițiile din acordul de acces gestionat pentru niraparib.

### **SMC (Scottish Medical Consortium)**

Consortiul Scoțian pentru Medicamente (SMC) a finalizat evaluarea produsului ZEJULA (niraparib) în 6 iulie 2018 (SMC No 1341/18) pentru indicația terapeutică: *“ca monoterapie pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulți cu cancer ovarian epitelial seros de grad înalt recidivat, de la nivelul trompelor uterine sau al peritoneului primar, sensibili la platină, care prezintă răspuns (complet sau parțial) la chimioterapia pe bază de platină” și a fost acceptat pentru utilizare restricționată* în cadrul NHSScotland.

Restricție SMC: la pacienții care nu au o mutație BRCA germinală.

Niraparib a fost evaluat într-un studiu de fază III, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la pacienți cu cancer ovarian, epitelial seros, recurent, sensibil la platină, la care a existat un răspuns obiectiv la cel mai recent regim de chimioterapie pe bază de platină. Întreținerea cu niraparib a fost asociată cu o supraviețuire fără progresia bolii semnificativ îmbunătățită în comparație cu placebo.

### **IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)**

Conform raportului de evaluare A19-88, emis la data de 13 ianuarie 2020, autoritățile de evaluare germane au concluzionat următoarele:

- Evaluarea se abate de la cea a companiei, care a obținut **o indicație a unui beneficiu suplimentar minor**.
- Abordarea pentru deducerea unei concluzii generale privind beneficiul suplimentar este o propunere a IQWiG. G-BA decide asupra beneficiului suplimentar.
- Rezultatul evaluării diferă de rezultatul evaluării G-BA în cadrul accesului pe piață din 2017. În această evaluare, G-BA a stabilit un **beneficiu suplimentar necuantificabil** al niraparibului.
- În această evaluare, beneficiul suplimentar a fost considerat dovedit prin aprobare, indiferent de datele subiacente, din cauza situației speciale a medicamentelor orfane.

Conform addendumului A 20-16 din 13 martie 2020, față de terapia de comparație (olaparib sau monitorizare atentă) **există indiciu de beneficiu redus față de evaluarea inițială.**

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

Conform raportul COMITETUL FEDERAL COMUN (G-BA) publicat la data de 8 septembrie 2021 s-a evaluat existența unui beneficiu suplimentar al Niraparibului în comparație cu terapia de comparație pentru indicația terapeutică: *Zejula este utilizat ca monoterapie pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulți cu carcinom epitelial seros recurent, de grad înalt, al ovarului, trompelor uterine sau carcinom peritoneal primar, sensibil la platină, care sunt în remisie (completă sau parțială) după chimioterapia pe bază de platină.*

A fost realizată o analiză de comparație indirectă prin intermediul comparatorului de punte: niraparib vs. Olaparib.

Rezoluția G-BA este ca **nu a fost dovedit un beneficiu suplimentar pentru noua indicație terapeutică.**

#### 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\*\*<sup>1</sup>), respectiv 153 (Olaparibum\*\*<sup>10</sup>).

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

“în monoterapie ca:

- tratament de întreținere la pacienți adulți 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 pacienți adulți 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 aceluiași 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 |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------------|----------------|-------------------|------------------|-------------------------------------------|
| <b>Zejula 100 mg compr. film.</b>   | Cutie cu blist. x 56 compr. film. | 17562,13           | 313,60                 | 3 compr. film. | 940,8             | 228934,91        | +23.21%                                   |
| <b>Lynparza 150 mg compr. film.</b> | Cutie cu blist. x 56 compr. film. | 10690,13           | 190,89                 | 4 compr. film  | 763,56            | 278.699,4        |                                           |

\*PAM-preț cu amănuntul maximal cu TVA conform adresei de înștiințare emisă de către Ministerului Sănătății nr. 23092/28.04.2025 prețuri avizate în baza notetei nr. AR 7232/25.04.2025, pentru Zejula 100 mg compr. film și a Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5.994/2024, actualizat pentru Lynparza 100 mg respectiv 150 mg; UT-unitate terapeutică.

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

Conform RCP: „Doza este de trei capsule de 100 mg o dată pe zi, echivalent cu o doză zilnică totală de 300 mg”.

**Cost anual tratament cu Zejula 100 mg compr. film.:  $313,60 \times 3 \times 365 = 343.392$  lei.**

#### **Calculul costului terapiei cu DC Lynparza 100 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:  $190,89 \times 4 \times 365 = 278.699,4$  lei.**

Analizând costurile anuale rezultă faptul că tratamentul cu **DC Zejula 100 mg compr. film.**, DCI NIRAPARIBUM este cu **23,21% mai scump** 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 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>                                                               |         |
| 1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS | 15      |
| <b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>                                                                                      |         |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu 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 | 7         |
| 2.4. 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) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWiG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP                                           | 15        |
| <b>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</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |           |
| 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        |
| <b>4. Costurile terapiei</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |           |
| 4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0         |
| <b>TOTAL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>62</b> |

## 7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Niraparibum și DC Zejula 100 mg compr. film.**, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **includere condiționată** în Lista care cuprinde 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, Sublista C, 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.

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață, prin reprezentantul său din România, și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI NIRAPARIBUM ȘI DC ZEJULA 100 mg compr. film.** pentru indicația „în monoterapie pentru tratamentul de întreținere la pacienți adulți cu cancer ovarian epitelial seros de grad înalt, recidivant, sensibil la compuși pe bază de platină, cancer al trompei uterine sau cancer peritoneal primar care prezintă răspuns (complet sau parțial) la chimioterapia 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. Cook A, Embleton A, Jayson G și colab. ICON7: cancer ovarian, chimioterapie de linia a doua cu platină și supraviețuire generală. Ann Oncol 2017;28:Supl. 5:mdx372.032-mdx372.032. rezumat.
3. Burger RA, Brady MF, Bookman MA și alții. Incorporarea bevacizumabului în tratamentul primar al cancerului ovarian. N Engl J Med 2011;365:2473-2483.
4. Moore K, Colombo N, Scambia G și alții. Tratament de întreținere cu olaparib la pacientele cu cancer ovarian avansat nou diagnosticat. N Engl J Med 2018;379:2495-2505.
5. Ghiduri NCCN: cancer ovarian, v1.2019. Rețeaua Națională Cuprinzătoare de Cancer, 2019 ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf)).
6. Epithelial ovarian cancer: Review article Suchetha Sambasivan Division of Gynecologic Oncology, Regional Cancer Centre, Thiruvananthapuram, Kerala, India, Cancer Treatment and Research Communications, Volume 33, 2022, 100629, <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100629>.
7. RCP Zejula (chrome-extension://efaidnbmnnnibpajpcglclefindmkaj/[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220530155863/anx\\_155863\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220530155863/anx_155863_ro.pdf))
8. RCP Lynparza (chrome-extension://efaidnbmnnnibpajpcglclefindmkaj/[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240812163650/anx\\_163650\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240812163650/anx_163650_ro.pdf))
9. DECIZIE A COMISIEI C(2010)5527 din 4.8.2010 desemnare medicament orfan chrome-extension://efaidnbmnnnibpajpcglclefindmkaj/[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010080484248/dec\\_84248\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010080484248/dec_84248_ro.pdf)
10. Raport HAS: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16722\\_ZEJULA\\_PIC\\_%20Ins\\_Avis%20CT16722.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16722_ZEJULA_PIC_%20Ins_Avis%20CT16722.pdf);
11. HAS, Sinteza avizului Comisiei de transparență [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/zejula\\_synthese\\_ct16722.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/zejula_synthese_ct16722.pdf).
12. Aviz HAS- noua indicație din 3 martie 2021 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18956\\_ZEJULA\\_PIC\\_EI\\_Entretien\\_1ere\\_ligne\\_AvisDef\\_CT18956.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18956_ZEJULA_PIC_EI_Entretien_1ere_ligne_AvisDef_CT18956.pdf)
13. Supliment de gamă - adoptat de Comisia de Transparență la 19 iulie 2023 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20334\\_ZEJULA\\_PIS\\_INS\\_AvisDef\\_CT20334.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20334_ZEJULA_PIS_INS_AvisDef_CT20334.pdf)
14. Ghid de evaluare NICE TA 673 din 17 februarie 2021: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta673/chapter/1-Recommendations>
15. Avizul SMC No 1341/18: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/niraparib-tosylate-monohydrate-zejula-fullsubmission-134118/>
16. SMC: <https://scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=Zejula>
17. Justificare la Rezoluția Comitetului Federal Mixt (G-BA) privind o modificare a Directivei privind produsele farmaceutice (AM-RL):Anexa XII – Evaluarea beneficiilor medicamentelor cu ingrediente active noi conform Secțiunii 35a SGB V Niraparib (indicație terapeutică nouă: carcinom ovarian, carcinom al trompelor uterine sau carcinom peritoneal primar, stadiile FIGO III și IV, terapie de întreținere) din 20 mai 2021: chrome-extension://efaidnbmnnnibpajpcglclefindmkaj/[https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7544/2021-05-20\\_AM-RL-XII\\_Niraparib\\_D-607\\_TrG\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7544/2021-05-20_AM-RL-XII_Niraparib_D-607_TrG_EN.pdf)
18. EPAR Zejula (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula>)
19. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat.

Raport finalizat la data de 31.07.2025

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

**Șef Serviciu SETS**  
**Medic Sp. Mihaela Lavinia Popescu**