

Analiza Ekonomiczna

Rubraca[®] (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. [REDACTED]

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę pharma& Polska sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 2 stycznia 2025 r.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Problem decyzyjny	13
2.1 Populacja	14
2.2 Oceniana interwencja.....	16
2.3 Komparatory.....	17
2.4 Efekty zdrowotne.....	21
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Rubraca i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	21
4 Metodyka analizy ekonomicznej	23
4.1 Strategia analityczna.....	23
4.2 Perspektywa analizy.....	25
4.3 Horyzont czasowy.....	25
4.4 Długość cyklu modelu	26
4.5 Dyskontowanie	26
4.6 Ocena kosztów.....	26
4.6.1 Koszty leków.....	28
4.6.1.1 Ceny jednostkowe leków	28
4.6.1.2 Zużycie leków w trakcie trwania terapii podtrzymującej	31
4.6.1.3 Zestawienie miesięcznych kosztów inhibitorów PARP.....	35
4.6.2 Koszty podania leków.....	35
4.6.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii	37
4.6.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	38
4.6.4.1 Częstość występowania AEs	38
4.6.4.2 Koszty jednostkowe leczenia AEs.....	39
4.6.4.3 Średni koszt leczenia AEs na pacjentkę.....	41
4.6.5 Koszty PFS po zakończeniu leczenia podtrzymującego	42
4.7 Czas trwania leczenia podtrzymującego	43
4.7.1 Modelowanie czasu wolnego od progresji choroby (PFS)	44

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

4.7.2	Modelowanie czasu trwania leczenia podtrzymującego (TTOT)	47
5	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie	53
5.1	Analiza podstawowa	53
5.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	54
6	Walidacja modelu	56
6.1	Walidacja wewnętrzna	56
6.2	Walidacja konwergencji	57
6.3	Walidacja zewnętrzna	57
7	Wyniki analizy podstawowej - RUCA vs NIR (komparator główny) w całym zakresie wnioskowanych wskaźników	57
7.1	Analiza minimalizacji kosztów	57
7.2	Analiza progowa ceny zbytu netto produktu Rubraca	60
8	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości - RUCA vs NIR (komparator główny) w całym zakresie wnioskowanych wskaźników	61
9	Dyskusja	70
10	Ograniczenia analizy	72
11	Wnioski końcowe	73
12	Załączniki	74
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	74
12.2	Wyniki podstawowej analizy minimalizacji kosztów z dodatkowymi potencjalnymi komparatorami	74
12.2.1	RUCA vs OLA w podgrupie chorych z mutacją genów BRCA1/2 (komparator dodatkowy)	74
12.2.2	RUCA vs OLA+BEV w podgrupie chorych z mutacją genów BRCA1/2 lub niedoborem homologicznej rekombinacji (komparator dodatkowy)	75
12.2.3	RUCA vs BEV w całej populacji wnioskowanej (komparator dodatkowy)	77
12.3	Wyniki analizy kosztów-konsekwencji	78
12.3.1	RUCA vs NIR w całym zakresie wnioskowanych wskaźników (komparator główny)	78
12.3.2	RUCA vs OLA w podgrupie chorych z mutacją genów BRCA1/2 (komparator dodatkowy)	79
12.3.3	RUCA vs OLA+BEV w podgrupie chorych z mutacją genów BRCA1/2 lub niedoborem homologicznej rekombinacji (komparator dodatkowy)	80
12.3.4	RUCA vs BEV w całej populacji wnioskowanej (komparator dodatkowy)	81

12.4	Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Rubraca względem dodatkowych potencjalnych komparatorów	82
12.5	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z dodatkowymi potencjalnymi komparatorami	83
12.5.1	RUCA vs OLA w podgrupie chorych z mutacją genów BRCA1/2 (komparator dodatkowy)	83
12.5.2	RUCA vs OLA+BEV w podgrupie chorych z mutacją genów BRCA1/2 lub niedoborem homologicznej rekombinacji (komparator dodatkowy).....	87
12.5.3	RUCA vs BEV w całej populacji wnioskowanej (komparator dodatkowy).....	90
12.6	Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy	95
12.7	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	96
12.7.1	Metodyka.....	96
12.7.1.1	Cel.....	96
12.7.1.1	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	96
12.7.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	96
12.7.2	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	97
12.7.3	Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA	98
	Spis Tabel	102
	Spis Wykresów.....	105
	Piśmiennictwo	106

Wykaz skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AIC	Kryterium informacyjne Akaike
AKL	analiza efektywności klinicznej
ALT	Aminotransferaza alaninowa, ALAT, ALAT, ALAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
aOC	Zaawansowany rak jajnika (z ang. <i>advanced Ovarian Cancer</i>)
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASDK	Katalog Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonnych
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i>)
AW	analiza wrażliwości
BEV	Bewacyzumab
BIRC	Zaślepiąca niezależna komisja centralna (z ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>)
BRCA1	ludzki gen supresorowy zlokalizowany na chromosomie 17 (z ang. <i>BReast CAncer gene 1</i>)
BRCA2	ludzki gen supresorowy zlokalizowany na chromosomie 13 (z ang. <i>BReast CAncer gene 2</i>)
BSC	Najlepsza opieka medyczna (z ang. <i>best supportive care</i>)
CH	Cena hurtowa
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>complete response</i>)
CTCAE	klasyfikacja <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTH	Chemioterapia
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FIGO	System klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworów ginekologicznych (fr. <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>)
FTC	Nowotwór złośliwy jajowodu (z ang. <i>Fallopian Tube Cancer</i>)
hgEOC	Nowotwór jajnika pochodzenia nabłonkowego o wysokim stopniu złośliwości (z ang. <i>high-grade Epithelial Ovarian Cancer</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

HRD	Ocena deficytu rekombinacji homologicznej (z ang. <i>Homologous Recombination Deficiency</i>) Chorzy z mutacjami genów rekombinacji homologicznej
HRP	Chorzy z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (z ang. <i>Homologous Recombination Proficiency</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ISD	Indywidualna dawka początkowa (z ang. <i>individualised starting dose</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
mBRCA	Chorzy z obecnością mutacji w genach <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIR	Niraparyb
NO	Nie osiągnięto
OLA	Olaparyb
PARP	Enzym polimeraza poli (ADP-rybozy)
PBO	Placebo
PDD	Najczęściej stosowana dobową dawką leku (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PFS	Czas wolny od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>)
PgR	receptory progesteronowe
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PL	program lekowy
PPC	Pierwotny nowotwór złośliwy otrzewnej (z ang. <i>PRIMARy Peritoneal Cancer</i>)
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>partial response</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. <i>relative dose intensity</i>)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (z ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RUCA	Rukaparyb
TK	tomografia komputerowa
TTOT	czas trwania leczenia (z ang. <i>time to off treatment</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Streszczenie

Cel

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Rubraca (rukaparyb) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień zaawansowania FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy pharma& Polska sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Rubraca tabletki powlekane 60 tabl. a 200 mg,
- Rubraca tabletki powlekane 60 tabl. a 250 mg,
- Rubraca tabletki powlekane 60 tabl. a 300 mg,

w ramach programu lekowego „B.50. Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”.

Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Rubraca przeprowadzono w oparciu o kalkulator obliczeniowy skonstruowany w programie Mi-

crosoft Excel® 365. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO. Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Rubraca ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią dorosłe pacjentki z zaawansowanym (stopień zaawansowania FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Rubraca (rukaparyb). Na etapie analizy problemu decyzyjnego (APD Rubraca 2024), jako **główny komparator** dla wnioskowanej interwencji w całym zakresie wnioskowanych wskazań wybrano **niraparyb** w monoterapii, uznany za jedyny schemat leczenia podtrzymującego, który będzie w praktyce klinicznej zastępowany przez rukaparyb. Pozostałe schematy leczenia podtrzymującego refundowane w części wnioskowanych wskazań (**olaparyb w monoterapii**, **olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem**, stosowane w ramach programu lekowego oraz **bewacyzumab w monoterapii** stosowany w ramach katalogu chemioterapii), można potraktować jako **komparatory dodatkowe** z zastrzeżeniem, że nie będą one w praktyce zastępowane przez wnioskowaną interwencję, tj. objęcie refundacją produktu Rubraca nie spowoduje zmian w udziałach rynkowych tych terapii.

Na tej podstawie, w analizie ekonomicznej przeprowadzono następujące porównanie:

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- rukaparyb vs niraparyb, w całej populacji wnioskowanej, tj. u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub z brakiem obecności mutacji w genach BRCA1/2, u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRP) (komparator główny),

oraz uzupełniająco porównania z innymi schematami refundowanymi w części lub całości wnioskowanych wskazań:

- rukaparyb vs olaparyb, w podgrupie chorych z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 (komparator dodatkowy),
- rukaparyb vs olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem w podgrupie chorych z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) (komparator dodatkowy),
- rukaparyb vs bewacyzumab, w całej populacji wnioskowanej (komparator dodatkowy).

Ze względu na brak wykazania istotnych różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, analizę przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo, ze względu na niską wiarygodność porównania pośredniego RUCA względem OLA+BEV i BEV oraz niepewność wyników porównania pośredniego RUCA względem NIR i OLA, ocenę ekonomiczną rukaparybu względem każdego z komparatorów uzupełniono o analizę kosztów-konsekwencji.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając bezpośrednio koszty medyczne związane z

rozważanym problemem zdrowotnym: koszty porównywanych interwencji (inhibitory PARP, bewacyzumab) oraz podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia podtrzymującego, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, a także koszty po zakończeniu leczenia podtrzymującego (w okresie wolnym od progresji).

Ceny produktu leczniczego Rubraca (zbytu netto i max CHB w ramach RSS) przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Analizę przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS. Ceny jednostkowe komparatorów określono w oparciu o dane refundacyjne DGL NFZ oraz odnalezione przetargi na dostawy leków. W analizie kosztów uwzględniono rzeczywiste zużycie leków, tj. z uwzględnieniem modyfikacji dawkowania i czasowych przerw w leczeniu z powodu działań niepożądanych; parametry związane z intensywnością dawkowania zaczerpnięto z rejestracyjnych badań RCT dla poszczególnych inhibitorów PARP (*ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PAOLA-1*, *SOLO1*). Rozkład czasu trwania leczenia podtrzymującego określono poprzez dopasowanie krzywych parametrycznych do danych z badania *ATHENA-MONO*, z nałożeniem ograniczeń wynikające z maksymalnej długości leczenia określonej dla poszczególnych schematów w programie lekowym i katalogu chemioterapii.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono jako porównanie całkowitego kosztu leczenia podtrzymującego jednej pacjentki z zastosowaniem wnioskowanej technologii (rukaparyb) oraz komparatora. Wybór podstawowej populacji był uzależniony od zakresu refundowanych wskazań poszczególnych komparatorów, tj. porównanie podstawowe (vs niraparyb) i dodatkowe (vs bewacyzumab) przeprowadzono w całym zakresie wnioskowanych wskazań (populacja ITT), porównanie dodatkowe z olaparybem

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

w monoterapii – w subpopulacji mBRCA, a porównanie dodatkowe vs olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem) - w subpopulacji HRD.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMIT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023).

Wyniki

RUCA vs NIR w całym zakresie wnioskowanych wskazań (komparator główny)

W przypadku uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka średni całkowity koszt leczenia w całej populacji wnioskowanej chorych na zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny, oszacowano na [REDACTED] dla terapii rukaparybem oraz 198,5 tys. zł dla terapii niraparybem, w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę. Koszt leczenia produktem Rubraca jest [REDACTED] w porównaniu do leczenia niraparybem.

Przy braku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, średni całkowity koszt leczenia w całej populacji wnioskowanej oszacowano na [REDACTED] (rukaparyb) oraz 198,5 tys. zł (niraparyb) w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę. Koszt terapii lekiem Rubraca jest [REDACTED] w porównaniu do leczenia niraparybem. Należy podkreślić, że wa-

riant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie miał zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Rubraca.

Progowa cena hurtowa brutto leku Rubraca, przy których inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami wynosi 0 zł, wynosi [REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej –

[REDACTED]

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Dodatkowe porównanie z pozostałymi komparatorami

W analizie z uwzględnieniem RSS, koszt leczenia podtrzymującego z zastosowaniem rukaparybu jest:

- [REDAKTOWANE] w porównaniu do leczenia olaparybem w subpopulacji pacjentek z mutacją genów BRCA1/2,
- [REDAKTOWANE] w porównaniu do leczenia OLA+BEV w subpopulacji pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji,
- [REDAKTOWANE] w porównaniu do leczenia bewacyzumabem w całym zakresie wnioskowanych wskazań.

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Rubraca jest [REDAKTOWANE]

względem niraparybu w leczeniu podtrzymującej pierwszej linii u chorych na zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny. W porównaniu z dodatkowymi potencjalnymi komparatorami, rukaparyb jest [REDAKTOWANE] od olaparybu w monoterapii i w skojarzeniu z bewacyzumabem [REDAKTOWANE] od monoterapii bewacyzumabem.

Terapia podtrzymująca po odpowiedzi na standardowe leczenie zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, daje możliwość wydłużenia okresu wolnego od choroby. Jak wykazano w badaniu rejestracyjnym ATHENA-MONO rukaparyb wydłużał przeżycie wolne od progresji niezależnie od statusu mutacji BRCA. Wnioskowane objęcie refundacją produktu leczniczego Rubraca umożliwiłoby poszerzenie dostępu do skutecznej opcji leczenia chorych oraz prowadzenie leczenia podtrzymującego niezależnie od cech molekularnych nowotworu, stanowiąc skuteczną alternatywę dla obecnie refundowanego w całym zakresie wnioskowanych wskazań niraparybu.

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Rubraca (rukaparyb) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień zaawansowania FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy pharma& Polska sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Rubraca tabletki powlekane 60 tabl. a 200 mg,
- Rubraca tabletki powlekane 60 tabl. a 250 mg,
- Rubraca tabletki powlekane 60 tabl. a 300 mg,

w ramach programu lekowego „B.50. Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (zob. *APD Rubraca 2024*).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Rubraca 2024*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Rubraca ze środków publicznych.

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

2.1 Populacja

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Rubraca ze środków publicznych, populację docelową analizy stanowią chore z zaawansowanym (stopień zaawansowania FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowane kryteria refundacji dla rukaparybu obejmują jego zastosowanie w leczeniu nowo zdiagnozowanego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w monoterapii u pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub bez obecności mutacji w genach *BRCA1/2*, u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub bez potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRP), po spełnieniu kryteriów kwalifikacji:

- histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III-IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (z ang. *high grade*, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej - spełnienie jednego z kryteriów:
 - FIGO III u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach *BRCA1/2* bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytoredukcję LUB
 - FIGO III u chorych po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym LUB
 - FIGO III lub IV po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach *BRCA 1/2* albo bez mutacji LUB
 - FIGO IV
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG;
- całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny;
- wiek powyżej 18 roku życia.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (zob. *APD Rubraca 2024*).

Wnioskowana populacja chorych pokrywa się z populacją, w której obecnie w ramach programu lekowego „B.50. Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)” (*MZ 18/12/2024*) refundowany jest:

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- w całym zakresie wnioskowanych wskazań:
 - niraparyb w monoterapii, u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub z brakiem obecności mutacji w genach BRCA1/2, u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRP),
- w części wnioskowanych wskazań:
 - olaparyb w monoterapii, u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2,
 - olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem, u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD).

Wnioskowana populacja jest również zgodna z populacją rejestracyjnego badania *ATHENA-MONO* (główna publikacja: *Monk 2022*; szczegóły w *AKL Rubraca 2024*), międzynarodowej, wieloośrodkowej próby klinicznej 3 fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, wraz z najlepszą opieką medyczną (BSC), oceniającej leczenie podtrzymujące rukaparybem (RUCA) w monoterapii u pacjentek chorych na raka jajnika uzyskujących odpowiedź całkowitą lub częściową na pierwszoliniową chemioterapię opartą o platyny.

W modelu ekonomicznym możliwe jest przeprowadzenie analizy opcjonalnie dla następujących populacji:

- ITT (cały zakres wnioskowanych wskazań, obejmujący wszystkie pozostałe subpopulacje),
- HRP (populacja bez potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji),
- HRD (populacja z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji, z obecnością lub bez obecności mutacji w genach BRCA1/2),
- mBRCA (populacja z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji, z obecnością mutacji w genach BRCA1/2),
- HRD bez mBRCA (populacja z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji, bez obecności mutacji w genach BRCA1/2).

Wybór podstawowej populacji w modelu był uzależniony od zakresu refundowanych wskazań poszczególnych komparatorów, tj. porównanie podstawowe (vs niraparyb) i dodatkowe (vs bewacyzumab) przeprowadzono w całym zakresie wnioskowanych wskazań (populacja ITT), porównanie dodatkowe z olaparybem w monoterapii – w subpopulacji mBRCA, a porównanie dodatkowe vs olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem) - w subpopulacji HRD.

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi zastosowanie leku Rubraca (rukaparyb) w monoterapii. Rukaparyb jest inhibitorem enzymów z grupy polimeraz poli(ADP-rybozy) (PARP, z ang. *poly(ADP-ribose) polymerase*), w tym PARP-1, PARP-2 i PARP-3, które odgrywają rolę w naprawie DNA. Badania *in vitro* wykazały, że toksyczność wywołana przez rukaparyb wiąże się z hamowaniem aktywności enzymatycznej PARP i zablokowaniem kompleksów PARP-DNA, co skutkuje zwiększeniem uszkodzenia DNA, apoptozą i śmiercią komórki. Rukaparyb wykazał aktywność przeciwnowotworową *in vitro* i *in vivo* w liniach komórek z mutacją BRCA na drodze mechanizmu znanego pod nazwą syntetycznej letalności, zgodnie z którym do śmierci komórki konieczna jest utrata dwóch szlaków naprawy DNA. Zwiększoną cytotoksyczność i aktywność przeciwnowotworową pod wpływem rukaparybu obserwowano w liniach komórek nowotworowych z niedoborami w zakresie genów *BRCA1/2* i innych genów naprawy DNA (*ChPL Rubraca*).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Rubraca 2024*).

Zgodnie ze schematem stosowania produktu Rubraca określonym w ChPL, zalecana dawka produktu leczniczego Rubraca wynosi 600 mg dwa razy na dobę, co daje całkowitą dawkę dobową 1 200 mg (4 tabletki po 300 mg). Pacjentki powinny rozpoczynać przyjmowanie produktu Rubraca nie później niż 8 tygodni od zakończenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Pacjentki mogą kontynuować leczenie do wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnych działań toksycznych lub zakończenia dwuletniego okresu leczenia (*ChPL Rubraca*).

W rejestracyjnym badaniu *ATHENA-MONO*, pacjentki z nowo zdiagnozowanym nowotworem jajnika pochodzenia nabłonkowego o wysokim stopniu złośliwości (hgEOC), nowotworem złośliwym jajowodu (FTC) lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej (PPC), włączone do ramienia ocenianej interwencji, otrzymywały rukaparyb w dawce 600 mg doustnie dwa razy na dobę, począwszy od pierwszego dnia 1. cyklu (wraz z placebo podawanym dożylnie co 4 tygodnie, od pierwszego dnia 2. cyklu), w 28-dniowych cyklach leczenia. Terapię kontynuowano do 24 miesięcy po rozpoczęciu podawania placebo, do wystąpienia progresji choroby, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Rubraca, w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, możliwa jest modyfikacja dawkowania terapii w zależności od raportowanego zdarzenia oraz jego nasilenia (tj. AEs o nasileniu umiarkowanym do silnego (tj. stopień 3. lub 4. wg CTCAE) takich jak neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość). Inne niehematologiczne działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym do silnego, takie jak nudności i wymioty, można opanować poprzez przerwanie leczenia

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

i (lub) redukcję dawki, jeżeli nie będą one odpowiednio kontrolowane za pomocą właściwego leczenia objawowego (*ChPL Rubraca*). Analogiczne modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia AEs uwzględniono w badaniu klinicznym *ATHENA-MONO* (Monk 2022). W tabeli poniżej przedstawiono zalecane modyfikacje dawki rukaparybu.

Tabela 1. Zalecane modyfikacje dawki RUCa w przypadku wystąpienia AEs (*ChPL Rubraca*, *ATHENA-MONO*).

Zmniejszenie dawki	Dawka
Dawka początkowa	600 mg dwa razy na dobę (dwie tabletki 300 mg dwa razy na dobę)
Pierwsze zmniejszenie dawki	500 mg dwa razy na dobę (dwie tabletki 250 mg dwa razy na dobę)
Drugie zmniejszenie dawki	400 mg dwa razy na dobę (dwie tabletki 200 mg dwa razy na dobę)
Trzecie zmniejszenie dawki	300 mg dwa razy na dobę (jedna tabletka 300 mg dwa razy na dobę)

We wczesnej fazie leczenia występuje zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT i AlAT) i zazwyczaj ma ono charakter przemijający. Zwiększenie aktywności AspAT/AlAT stopnia 1. do 3. można opanować bez zmiany dawki rukaparybu lub za pomocą modyfikacji leczenia (przerwanie leczenia i (lub) redukcja dawki). Reakcje stopnia 4 wymagają modyfikacji leczenia (*ChPL Rubraca*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie *Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016)* definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Rubraca 2024*), jako **główny komparator** dla wnioskowanej interwencji w całym zakresie wnioskowanych wskazań wybrano **niraparyb w monoterapii**, uznany za jedyny schemat leczenia podtrzymującego, który będzie w praktyce klinicznej zastępowany przez rukaparyb. Pozostałe schematy leczenia podtrzymującego refundowane w części wnioskowanych wskazań (**olaparyb w monoterapii**, **olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem**, stosowane w ramach programu

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

lekowego **oraz bewacyzumab w monoterapii** stosowany w ramach katalogu chemioterapii), można potraktować jako **komparatory dodatkowe** z zastrzeżeniem, że nie będą one w praktyce zastępowane przez wnioskowaną interwencję, tj. objęcie refundacją produktu Rubraca nie spowoduje zmian w udziałach rynkowych tych terapii. Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Rubraca 2024*).

Na tej podstawie, w analizie ekonomicznej przeprowadzono następujące porównanie:

- **rukaparyb vs niraparyb**, w całej populacji wnioskowanej, tj. u pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub z brakiem obecności mutacji w genach *BRCA1/2*, u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRP) (**komparator główny**),

oraz uzupełniająco porównania z innymi schematami refundowanymi w części lub całości wnioskowanych wskazań:

- **rukaparyb vs olaparyb**, w podgrupie chorych z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* (komparator dodatkowy),
- **rukaparyb vs olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem** w podgrupie chorych z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) (komparator dodatkowy),
- **rukaparyb vs bewacyzumab**, w całej populacji wnioskowanej (komparator dodatkowy).

Zalecana dawka początkowa niraparybu (produkt leczniczy Zejula) w leczeniu podtrzymującym pierwszego rzutu raka jajnika wynosi 200 mg (dwie kapsułki 100 mg), raz na dobę u pacjentek o masie ciała < 77 kg lub z liczbą płytek krwi < 150 000/ μ l, oraz 300 mg (trzy kapsułki 100 mg), raz na dobę u pacjentek o masie ciała \geq 77 kg, z liczbą płytek krwi \geq 150 000/ μ l. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby lub toksyczności (*ChPL Zejula*), przy czym zgodnie z opisem programu lekowego B.50 maksymalny czas leczenia wynosi 36 miesięcy (*MZ 18/12/2024*).

W przypadku olaparybu, zalecana dawka (produkt leczniczy Lynparza) w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem wynosi 300 mg dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg (cztery tabl. powł. 150 mg). W terapii skojarzonej olaparybu z bewacyzumabem, dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie. Olaparyb (w monoterapii oraz w skojarzeniu z BEV) może być stosowany do czasu wystąpienia progresji choroby stwierdzonej w badaniach obrazowych, wystąpienia

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub przez okres do 2 lat przy braku radiologicznych dowodów na występowanie choroby po 2 latach leczenia. Zgodnie z opisem programu B.50, pacjentki z częściową odpowiedzią po 2 latach, które w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia mogą kontynuować stosowanie olaparybu powyżej 2 lat. Natomiast dla bewacyzumabu, zalecany całkowity czas trwania leczenia wynosi maksymalnie 15 miesięcy (*ChPL Lynparza*).

W programie lekowym „B.50. Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)” dla aktualnie objętych terapii określono następujący czas leczenia (*MZ 18/12/2024*):

- leczenie chorych niraparybem na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:
 - 36 miesięcy,
 - do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST,
 - do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności;
- leczenie chorych olaparybem w monoterapii albo w skojarzeniu z bewacyzumabem na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:
 - w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR wg aktualnych kryteriów RECIST) – 24 miesiące,
 - w przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (PR wg aktualnych kryteriów RECIST) – pacjenci z częściową odpowiedzią po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia, mogą kontynuować je powyżej 2 lat,
 - do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST,
 - do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Dla zachowania przejrzystości prezentacji, w tabeli poniżej podsumowano przyjęte schematy dawkowania rukaparybu oraz rozważanych komparatorów.

Tabela 2. Schematy dawkowania ocenianej interwencji (rukaparyb) oraz komparatorów (niraparyb, olaparyb: w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem, bewacyzumab).

Produkt leczniczy	Dawkowanie	Czas trwania terapii	Uwagi dodatkowe
Rukaparyb	Zalecana dawka początkowa 600 mg dwa razy na dobę	Kontynuowanie leczenia do 24 miesięcy (2 lat) lub do wystąpienia progresji choroby lub	Zalecane rozpoczęcie przyjmowania produktu Rubraca nie

Rubraca (rukaparyb) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Produkt leczniczy	Dawkowanie	Czas trwania terapii	Uwagi dodatkowe
	(całkowita dawka dobową 1 200 mg, tj. 4 tabletki po 300 mg). <u>Modyfikacja dawki</u> 3-stopniowa: zmniejszenie mocy tabletki do 250/200 mg i/lub liczby tabletek dziennie (zob. Tabela 1)	niedopuszczalnych działań toksycznych	później niż 8 tygodni od zakończenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny;
	<u>Zalecana dawka początkowa</u> <ul style="list-style-type: none"> 200 mg raz na dobę (2 kaps. po 100 mg) pacjentki o masie ciała ≥ 77 kg, z liczbą płytek krwi $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, 300 mg raz na dobę (3 kaps. po 100 mg) <u>Modyfikacja dawki</u>	Kontynuowanie leczenia do 36 miesięcy (3 lat) lub wystąpienia progresji choroby lub toksyczności	Leczenie inhibitorami PARP należy rozpocząć najpóźniej do 12 tygodni od zakończenia leczenia chemioterapią (PL B.50; MZ 18/12/2024)
Niraparyb	Etap 1: 200 mg raz na dobę (2 kaps. po 100 mg) u pacjentów z dawką początkową 300 mg/d oraz 100 mg raz na dobę (1 kaps. po 100 mg) u pacjentów z dawką początkową 200 mg/d Etap 2: 100 mg raz na dobę (1 kaps. po 100 mg) u pacjentów z dawką początkową 300 mg/d oraz odstawienie leku u pacjentów z dawką początkową 200 mg/d		
Olaparyb	<u>Zalecana dawka początkowa</u> 300 mg dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 600 mg, tj. 4 tabletki po 150 mg) <u>Modyfikacja dawki</u> Etap 1: 250 mg dwa razy na dobę (2 tabletki 150 mg + 2 tabletki 100 mg) Etap 2: 200 mg dwa razy na dobę (4 tabletki 100 mg)	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR wg aktualnych kryteriów RECIST) – 24 miesiące w przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (PR wg aktualnych kryteriów RECIST – pacjenci z częściową v do zaakceptowania toksyczności; 	
Bewacyzumab	15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z olaparybem zalecany całkowity czas trwania leczenia BEV wynosi maksymalnie 15 miesięcy (<i>ChPL Lynparza</i>) w ramach katalogu chemioterapii: zalecane kontynuowanie terapii do wyczerpania 18 cykli albo do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia (<i>MZ 18/12/2024</i>) 	BEV w monoterapii można również stosować w niższej dawce 7,5 mg/kg; dawkę tę stosowano m.in. w historycznym programie B.50 (przed przeniesieniem BEV do katalogu chemioterapii); w załączniku C.82.a do MZ 18/12/2024 nie określono dawkowania dla BEV mono w ramach katalogu chemioterapii, w związku z czym przyjęto, że dawkowanie powinno opierać się na ChPL (15 mg/kg)

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

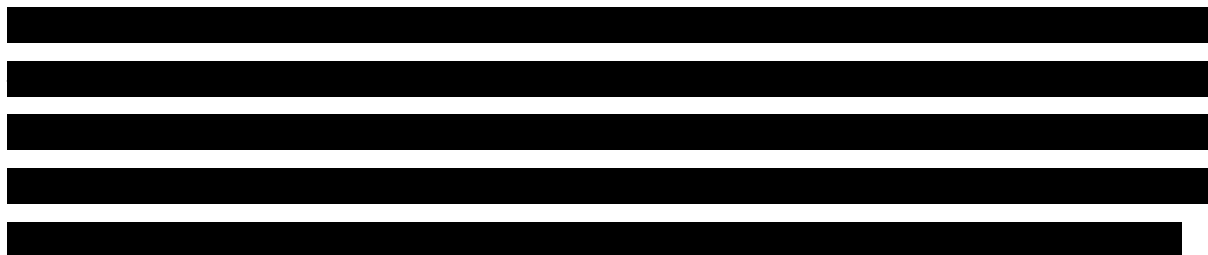
2.4 Efekty zdrowotne

Ze względu na przyjętą w analizie technikę analityczną w formie analizy minimalizacji kosztów (szczegóły opisano w rozdziale 4.1), w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji, zakładając brak różnic w efektywności klinicznej produktu Rubraca oraz komparatora (szczegóły w AKL Rubraca 2024).

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Rubraca i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Obecnie produkt leczniczy Rubraca nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 18/12/2024).

Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie produktu Rubraca® (opakowania: 60 tabl. a 200 mg, 60 tabl. a 250 mg, 60 tabl. a 300 mg), w wykazie leków refundowanych, dostępnych w ramach programu lekowego „B.50. Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”.



Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (Ustawa 2023, Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją, produkt leczniczy Rubraca będzie wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie (zob. Tabela 3).

Tabela 3. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Rubraca.

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodne z Ustawą 2023	Kwalifikacja do kryterium
Bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego	Spełnia kryterium. Wnioskowana refundacja w ramach programu lekowego
Ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego: wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy	Nie spełnia kryterium.

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodne z <i>Ustawa 2023</i>	Kwalifikacja do kryterium
z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo	
zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo	Nie spełnia kryterium.
wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;	Nie spełnia kryterium.
50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni	Nie spełnia kryterium.
30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1–3	Nie spełnia kryterium.

W kalkulacjach limitu finansowania założono, że podstawę limitu w grupie będzie wyznaczać [REDACTED]

Obliczone proponowane ceny urzędowe produktu leczniczego Rubraca przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Wnioskowane ceny leku Rubraca, opakowania: 200 mg tabletki powlekane, 250 mg tabletki powlekane, 300 mg tabletki powlekane.

Produkt leczniczy	CZN	UCZ	CH	CHB	Limit finansowania
Rubraca 60 tabl. a 300 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rubraca 60 tabl. a 250 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rubraca 60 tabl. a 200 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Rubraca obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), [REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Rubraca w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej podsumowano w poniższej tabeli.

Rubraca (rukaparyb) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Ze względu na brak wykazania w analizie klinicznej różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami (w porównaniu pośrednim opartym na metaanalizie sieciowej, rukaparyb charakteryzował się zbliżoną skutecznością kliniczną i profilem bezpieczeństwa do NIR i OLA; z kolei porównanie pośrednie z OLA+BEV i BEV charakteryzowało się bardzo niską wiarygodnością ze względu na konieczność wykorzystania wyników innego porównania pośredniego (MAIC) celem oceny interwencji; zob. *AKL Rubraca 2024*), za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu leczniczego Rubraca uznano analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych. Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Rubraca, dla której koszty porównywanych interwencji są równe. Z uwagi na wspomnianą niską wiarygodność porównania pośredniego RUCA względem OLA+BEV i BEV oraz niepewność wyników porównania pośredniego RUCA względem NIR i OLA, ocenę ekonomiczną rukaparybu względem każdego z komparatorów uzupełniono o analizę kosztów-konsekwencji.

Ze względu na brak badań klinicznych, dowodzących wyższość ocenianej interwencji nad technologiami opcjonalnymi, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 24/10/2023*) (stosowne obliczenia zamieszczono w załączniku - Rozdział 12.6).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 24/10/2023*).

Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych rozdziałach analizy.

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

4.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023) oraz wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentki w trakcie terapii raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za oceniane interwencje, w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z PPP.

4.3 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorej, horyzont czasowy powinien być dożywotni. W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok. Jednocześnie, horyzont czasowy modelu powinien być wystarczający, by wykazać trwałe różnice w kosztach i wynikach porównywanych strategii. (AOTMiT 2016).

Ze względu na różnice w maksymalnym czasie stosowania terapii podtrzymującej rukaparybem (do 24 miesięcy), niraparybem (do 36 miesięcy), olaparybem (w zależności od spełnienia kryteriów – 24 miesiące lub możliwość kontynuowania powyżej 24 miesięcy) oraz bewacyzumabem (maksymalnie do 15 miesięcy), w analizie podstawowej przyjęto różny horyzont czasowy dla porównania z poszczególnymi komparatorami, wystarczający do zidentyfikowania różnic w kosztach:

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- horyzont 3-letni dla głównego porównania (vs niraparyb) – zgodnie z maksymalnym czasem stosowania niraparybu; ze względu na brak różnic w skuteczności między RUCA a NIR, koszty ponoszone po 3 roku nie będą różniące, stąd horyzont 3-letni uznano za wystarczający do wykazania różnic w kosztach
- horyzont 5-letni dla dodatkowego porównania vs olaparyb (w monoterapii i w skojarzeniu z bewacyzumabem) – założenie dłuższego horyzontu jest uzasadnione możliwością kontynuacji leczenia OLA u części chorych z odpowiedzią po 2 latach
- horyzont 2-letni dla dodatkowego porównania vs bewacyzumab w monoterapii – zgodnie z maksymalnym czasem stosowania rukaparybu (czas leczenia BEV nie przekracza 2 lat).

W analizie wrażliwości testowano alternatywną długość horyzontu czasowego w zakresie 1-5 lat.

4.4 Długość cyklu modelu

Analizę kosztów przeprowadzono w miesięcznych cyklach obliczeniowych, z zastosowaniem korekty połowy cyklu.

4.5 Dyskontowanie

W modelu obliczeniowym kosztów leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotwór złośliwy jajowodu lub pierwotny nowotwór złośliwy otrzewnej, w analizie przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%.

4.6 Ocena kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniając następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty porównywanych interwencji (rukaparyb; niraparyb; olaparyb; olaparyb + bewacyzumab, bewacyzumab),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- koszty po zakończeniu leczenia w programie (w okresie wolnym od progresji).

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjentki, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty ponoszone w okresie wolnym od progresji choroby, gdyż ze względu na brak różnic w skuteczności, koszty ponoszone po progresji nie są różniące między porównywanymi strategiami leczenia.

W związku z opublikowaniem przez AOTMiT raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT WT.543.5.2024) oraz rekomendacji prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 13/06/2024) w analizie uwzględniono ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej przedstawione w poniższej tabeli. W obliczeniach przyjęto zaproponowane wyceny punktów rozliczeniowych wg Wariantu 3 zatwierdzonego do realizacji przez Ministra Zdrowia.

Tabela 6. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.

Kategoria świadczeń	Średnia cena punktu
SZP – programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagn.)	1,77 zł
SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP	1,84 zł
SZP – katalog produktów do sumowania	1,84 zł
AOS – wizyty ambulatoryjne (W11, W12)	1,77 zł
AOS – ASDK – diagnostyka obrazowa (badania medycyny nuklearnej, tomografia, rezonans)	1,49 zł

Metodykę dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

4.6.1 Koszty leków

4.6.1.1 Ceny jednostkowe leków

Wnioskowana technologia (rukaparyb)

Ceny jednostkowe produktu leczniczego Rubraca (prezentacje: tabl. powł. 300 mg x 60 tabl., 250 mg x 60 tabl., 200 mg x 60 tabl.) przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3):

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 7. Ceny jednostkowe leku Rubraca (rukaparyb; dane od Wnioskodawcy).

Prezentacja	[REDACTED]	[REDACTED]
Rubraca tabl. powł. 300 mg x 60 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]
Rubraca tabl. powł. 250 mg x 60 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]
Rubraca tabl. powł. 200 mg x 60 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie *	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		

Inne inhibitory PARP (niraparyb, olaparyb)

Niraparyb i olaparyb są aktualnie objęte refundacją w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej, dlatego ich ceny efektywne (Zejula, kaps. twarde, 100 mg x 56/84 kaps. oraz Lynparza, tabl. powł., 100/150 mg x 56 tabl.) przyjęto na podstawie aktualnych danych refundacyjnych DGL NFZ oraz przetargów na dostawy leków, odnalezionych w serwisie platformazakupowa.pl.

Ceny przetargowe produktu Zejula są równe urzędowej cenie hurtowej brutto i nie odzwierciedlają realnej ceny efektywnej (instrumentów dzielenia ryzyka). Ponadto, od stycznia 2024 r. obowiązuje nowa

Rubraca (rukaparyb) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

decyzja refundacyjna dla produktu Zejula, zatem mając na uwadze spodziewaną dalszą erozję ceny leku uznano, że dane DGL NFZ za 2023 r. również mogą nie odzwierciedlać aktualnych cen niraparybu. Z tego względu dn. 28 maja 2024 r. złożono zapytanie do NFZ w sprawie udostępnienia danych publicznych i w odpowiedzi pismem z dnia 11 czerwca 2024 r. (znak sprawy: NFZ-DGL.0143.57.2024; 2024.191851.RAEL) uzyskano dane dotyczące liczby zrefundowanych opakowań i wartości refundacji leków Zejula i Lynparza w okresie styczeń-marzec 2024 (dane dla niraparybu – zob. Tabela 8).

Tabela 8. Średni koszt refundacji niraparybu w 2024 r.

Prezentacja	Styczeń 2024	Luty 2024	Marzec 2024	Styczeń-marzec 2024
Wartość refundacji [zł]				
Zejula kaps. 100 mg x 84 kaps.	1 235 042 zł	1 846 621 zł	2 400 254 zł	5 481 917 zł
Zejula kaps. 100 mg x 56 kaps.	2 256 567 zł	3 411 134 zł	3 525 800 zł	9 193 500 zł
Liczba zrefundowanych opakowań				
Zejula kaps. 100 mg x 84 kaps.	68,83	106,27	136,93	312,04
Zejula kaps. 100 mg x 56 kaps.	189,75	294,79	307,04	791,57
Średni koszt refundacji / opakowanie [zł]				
Zejula kaps. 100 mg x 84 kaps.	17 942,50	17 376,07	17 529,24	17 568,23
Zejula kaps. 100 mg x 56 kaps.	11 892,31	11 571,57	11 483,35	11 614,24

W analizie podstawowej przyjęto średnie realne ceny z 2024 r. (17 578,23 zł za 84 kaps. i 11 614,24 zł za 56 kaps. w okresie styczeń-marzec); minimalne i maksymalne ceny miesięczne testowano w analizie wrażliwości.

Ceny poszczególnych prezentacji niraparybu są w przybliżeniu proporcjonalne do zawartości opakowania w miligramach, z tego względu jako jednostkę obliczeniową kosztów niraparybu w modelu przyjęto cenę mg substancji czynnej (zob. Tabela 9).

Tabela 9. Ceny jednostkowe leku Zejula (na podst. danych NFZ).

Prezentacja	Cena za 1 mg efektywna
Zejula, kaps. twarde, 100 mg x 56 kaps.	2,07 zł
Zejula, kaps. twarde, 100 mg x 84 kaps.	2,09 zł
Łącznie*	2,08 zł

* średnia ważona udziałem miligramów w opakowaniach 56/84 kaps. w liczbie zrefundowanych miligramów niraparybu (60%/40%) na podstawie raportu refundacyjnego za 2024 r. (NFZ 03/12/2024)

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W odróżnieniu od niraparybu, odnalezione ceny przetargowe olaparybu są spójne z cenami realnymi wyznaczonymi na podstawie danych otrzymanych od NFZ (różnica <0,1%). W związku z powyższym, w analizie wykorzystano aktualne ceny oferowane przez producenta w przetargach (8 296,82 zł za każdą z prezentacji leku – 56 tabl. a 100 mg i 56 tabl. a 150 mg); ceny w przeliczeniu na jednostkę (tabletkę) zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Ceny jednostkowe leku Lynparza (na podst. przetargów i danych NFZ).

Prezentacja	Cena za 1 tabl. efektywna
Lynparza, tabl. powl., 100 mg x 56 tabl.	148,16 zł
Lynparza, tabl. powl., 150 mg x 56 tabl.	148,16 zł
łącznie *	148,16 zł

* średnia ważona udziałem tabletek 100/150 mg w liczbie zużytych tabletek olaparybu (21%/79%) na podstawie raportu refundacyjnego za 2024 r. (NFZ 03/12/2024)

Ceny jednostkowe (za mg – niraparyb, za tabl. – rukaparyb i olaparyb), wraz z liczbą zużywanych jednostek leku (szczegóły w Rozdziale 4.6.1.2) oraz rozkładem czasu leczenia (zob. Rozdział 4.7), posłużyły do kalkulacji kosztów inhibitorów PARP w miesięcznych cyklach obliczeniowych modelu.

W związku z aktualizacją analizy przeprowadzoną w grudniu 2024 r. w odpowiedzi na pismo OT.423.1.67.2024.3.KP dot. niezgodności analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu (MZ 24/10/2023), dokonano weryfikacji aktualności cen olaparybu i niraparybu w oparciu o dane NFZ za 1 półrocze 2024 r. (NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024); zob. Tabela 11.

Tabela 11. Ceny realne OLA i NIRA na podst. danych NFZ za I półrocze 2024 r..

Substancja czynna	Wartość refundacji (01-06.2024)	Liczba zrefundowanych mg (01-06.2024)	Średni koszt / mg	Średni koszt / tabl.
Niraparyb	33 440 694,35 zł	16 046 100	2,08 zł	208,40 zł
olaparyb	121 987 217,15 zł	114 858 212	1,06 zł	148,13 zł
Źródło	Raport refundacyjny za 01-06.2024 (NFZ 02/09/2024)	Załącznik do Uchwały Rady NFZ (UR NFZ 29/2024)	Iloraz wartości refundacji i liczby zref. mg	Liczba zref. tabletek Lynparza 100 mg i 150 mg obliczona na podst. udziału opak. w wartości refundacji wg raportu ref.

Średni koszt miligramu niraparybu wyniósł 2,08 zł i jest zgodny ze średnim kosztem przyjętym na podstawie danych z pisma NFZ za styczeń-marzec 2024 r. (por. Tabela 9), co wskazuje na stabilizację ceny

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

produktu Zejula po pierwszym kwartale. Podobnie, średni koszt tabletki produktu Lynparza (148,13 zł) jest bardzo zbliżony do przyjętego na podstawie cen przetargowych (148,16 zł; por. Tabela 10) – nieznaczna różnica wynika prawdopodobnie z możliwych niewielkich różnic w dacie odcięcia danych wykorzystanych w raporcie refundacyjnym (NFZ 02/09/2024) oraz statystykach zużycia leków w programach lekowych (UR NFZ 29/2024).

Dodatkowo, wykonana aktualizacja danych przetargowych wskazuje, że dany oferowane w przetargach nie uległy zmianie względem obserwowanych w pierwszej połowie 2024 r.

Podsumowując, ceny przyjęte pierwotnie w analizie zachowują aktualność na dzień aktualizacji analizy (grudzień 2024 r.).

Bewacyzumab

Do oszacowania kosztów jednostkowych bewacyzumabu wykorzystano dane publikowane w komunikacie DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (najbardziej aktualne dane za październik 2024 r.; DGL 30/12/2024). Ze względu na obserwowaną od lipca 2024 r. stabilizację średniej ceny bewacyzumabu, w analizie uwzględniono średni koszt rozliczenia w ostatnich 3 miesiącach (VIII.2024-X.2024); zob. Tabela 12.

Tabela 12. Cena jednostkowa bewacyzumabu.

Substancja czynna	Cena za mg (efektywna)	Źródło
Bewacyzumab	1,35 zł	DGL 30/12/2024

Koszty jednostkowe, wraz z zużyciem substancji czynnych, posłużyły do kalkulacji cyklicznych kosztów porównywanych interwencji. Szczegółowe obliczenia znajdują się w modelu elektronicznym AE i BIA dla produktu leczniczego Rubraca, stanowiącym załącznik do wniosku.

4.6.1.2 Zużycie leków w trakcie trwania terapii podtrzymującej

Jako punkt wyjścia do ustalenia rzeczywistego zużycia leków podczas terapii podtrzymującej przyjęto dawkowanie planowe, tj. maksymalne dawki zalecane w Charakterystykach Produktów Leczniczych i w opisie programu lekowego B.50:

- Zalecana dawka produktu leczniczego Rubraca wynosi 600 mg dwa razy na dobę (4 tabletki po 300 mg), co daje całkowitą dawkę dobową 1 200 mg (*ChPL Rubraca*, wnioskowany program lekowy).

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- Zgodnie z opisem programu B.50, maksymalna całkowita dawka dobową niraparybu wynosi 300 mg, przy czym ewentualne zmniejszanie dawki leku powinno opierać się na aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Zgodnie z *ChPL Zejula*, zalecana dawka początkowa niraparybu to 200 mg (dwie kapsułki 100 mg), raz na dobę, natomiast u pacjentek o masie ciała ≥ 77 kg, z liczbą płytek krwi $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, zalecana dawka początkowa produktu Zejula to 300 mg (trzy kapsułki 100 mg), raz na dobę. Odsetek pacjentek otrzymujących dawki dobowe 200 mg i 300 mg oszacowano odpowiednio na 77% oraz 23%, na podstawie danych z badania rejestracyjnego *PRIMA* dla populacji z dostosowaniem dawki wg powyższych kryteriów masy ciała i liczby płytek krwi (tj. po aktualizacji protokołu badania – pierwotnie w badaniu stosowano ustaloną dawkę dobową 300 mg bez względu na masę ciała i liczbę płytek krwi). W oparciu o powyższe, średnią planową dawkę niraparybu oszacowano na 223 mg na dobę.
- Zalecana dawka olaparybu w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem wynosi 300 mg dwa razy na dobę (4 tabletki po 150 mg), co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg (*ChPL Lynparza*, opis programu B.50).
- Zgodnie z *ChPL Lynparza* i opisem programu B.50, w terapii skojarzonej olaparybem oraz bewacyzumabem w ramach leczenia podtrzymującego pierwszej linii, dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie. Nie odnaleziono danych dotyczących średniej masy ciała polskich chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, w związku z czym do oszacowania dawki bewacyzumabu wykorzystano dane z analizy *real-world* dla niraparybu w leczeniu podtrzymującym pierwszego rzutu u pacjentek z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika (*Liu 2022*), odnalezionej w wyniku przeglądu zasobów internetowych. W oparciu o średnią masę ciała pacjentek, wynoszącą 70,2 kg, obliczono zalecaną maksymalną dawkę bewacyzumabu w wysokości 1 053 mg raz na 3 tygodnie (analiza podstawowa).
- Aktualnie zalecana dawka bewacyzumabu w monoterapii wynosi 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie (*ChPL Avastin*, *ChPL Abevmy*, *ChPL Alymsys*, *ChPL Mvasi*, *ChPL Oyavas*, *ChPL Vegzelma*); dawkę tę przyjęto w analizie podstawowej. W wariacie analizie wrażliwości uwzględniono niską dawkę bewacyzumabu (7,5 mg/kg raz na 3 tyg.), którą stosowano w starszych badaniach RCT (np. *ICON7*) oraz w programie B.50 przed przeniesieniem BEV do katalogu chemioterapii (do kwietnia 2022 r.).

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W analizie kosztów uwzględniono rzeczywiste zużycie leków, tj. z uwzględnieniem modyfikacji dawkowania i czasowych przerw w leczeniu z powodu działań niepożądanych. Miesięczne koszty poszczególnych inhibitorów PARP obliczano w modelu [REDACTED]

- W pierwszym przypadku ([REDACTED]), dzienny koszt leku obliczano jako iloczyn kosztu miligramu substancji czynnej, zalecanej (planowej) dawki dobowej (w mg) oraz względnej intensywności dawki (RDI)
- W drugim przypadku ([REDACTED]), dzienny koszt leku obliczano jako iloczyn kosztu jednej tabletki oraz średniej dobowej liczby zużytych tabletek (zastosowanie RDI w tej sytuacji byłoby niewłaściwe, gdyż wskaźnik ten odnosi się do % zużycia dawki planowej wyrażonej w miligramach, a cena miligramu różnych prezentacji leku jest różna).

Parametry zużycia poszczególnych leków oszacowano w oparciu o następujące źródła:

- RDI dla niraparybu (0,727) zaczerpnięto z badania rejestracyjnego *PRIMA* dla populacji ISD – z dopasowaną dawką początkową 200 mg lub 300 mg (masa ciała ≥ 77 kg, z liczbą płytek krwi $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$), tj. odpowiadająca zalecanemu w *ChPL Zejula* schematowi dawkowania

Tabela 13. Rozkład dawkowania rukaparybu (na podst. niepublikowanych danych z *ATHENA-MONO*).

	300 mg	250 mg	200 mg	Razem
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

- Zgodnie z *ChPL Lynparza*, modyfikacja dawki olaparybu w przypadku działań niepożądanych polega na zmniejszeniu mocy tabletki, bez zmiany liczby stosowanych tabletek (4/dobę).

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W związku z powyższym, średnią dobową liczbę tabletek olaparybu wyznaczono na podstawie udziału czasowych przerw w leczeniu w łącznym czasie leczenia olaparybu w badaniach rejestracyjnych: *SOLO1* dla OLA w monoterapii (100% - 84,7 tyg./87,0 tyg. = 2,7%; dane przedstawione w *EPAR Lynparza 2019*) oraz *PAOLA-1* dla schematu OLA+BEV (100% - 14,6 mies./15,2 mies. = 4,0%; dane przedstawione w *EPAR Lynparza 2020*). Na tej podstawie, liczba tabletek olaparybu na dobę wynosi kolejno $4 \times (1 - 2,7\%) = 3,89$ tabl. dla OLA mono oraz $4 \times (1 - 4,0\%) = 3,84$ tabl. dla OLA+BEV.

- RDI dla bewacyzumabu (0,912 dla skojarzenia z OLA i 0,905 dla monoterapii) zaczerpnięto z badania rejestracyjnego *PAOLA-1* (*Cedillo 2023*).

Parametry zużycia leków wykorzystane w obliczeniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Zestawienie parametrów uwzględnionych w kalkulacjach zużycia porównywanych strategii leczenia podtrzymującego.

Schemat leczenia		Wartość	Źródło
RUCA			
NIR	% pacjentów z dawką planową 200 mg/d	77%	Badanie <i>PRIMA</i> (populacja ISD – z dostosowaną dawką); <i>EPAR Zejula 2020</i>
	% pacjentów z dawką planową 300 mg/d	23%	
	względna intensywność dawki (RDI)	0,727	
OLA	Liczba tabletek/d (planowa i po modyfikacji dawki)	4	<i>ChPL Lynparza</i>
	Udział czasowych przerw w leczeniu w łącznym czasie leczenia	2,7%	Badanie <i>SOLO1</i> ; <i>EPAR Lynparza 2019</i>
OLA+BEV	Liczba tabletek/d (planowa i po modyfikacji dawki)	4	<i>ChPL Lynparza</i>
	Udział czasowych przerw w leczeniu w łącznym czasie leczenia	4,0%	Badanie <i>PAOLA-1</i> ; <i>EPAR Lynparza 2020</i>
	Dawka planowa bewacyzumabu	15 mg/kg = 1 053 mg co 21 dni *	<i>ChPL Lynparza, PAOLA-1</i>
	względna intensywność dawki (RDI) BEV	0,912	<i>PAOLA-1; Cedillo 2023</i>
BEV	Dawka planowa bewacyzumabu	15 mg/kg = 1 053 mg co 21 dni *	<i>ChPL Avastin, PAOLA-1</i>
	względna intensywność dawki (RDI)	0,905	<i>PAOLA-1; Cedillo 2023</i>

* przyjęto średnią masę ciała pacjentek 70,2 kg (*Liu 2022*)

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

4.6.1.3 Zestawienie miesięcznych kosztów inhibitorów PARP

Miesięczne koszty leczenia inhibitorami PARP (w okresie trwania leczenia podtrzymującego), obliczone w oparciu o ceny jednostkowe (zob. Rozdział 4.6.1.1) oraz rzeczywiste zużycie leków (zob. Rozdział 4.6.1.2), podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 15).

Tabela 15. Miesięczny koszt inhibitorów PARP w czasie trwania leczenia podtrzymującego.

Parametr	RUCA	NIR	OLA (mono)	OLA (w skojarzeniu z BEV)
Zalecana (planowa) dawka dobową	1 200 mg (4 tabl.)	223 mg *	600 mg (4 tabl.)	600 mg (4 tabl.)
Dawka rzeczywista (z uwzględnieniem redukcji dawek / czasowych przerw w leczeniu) – liczba zużytych jednostek (tabl./mg)	██████████	162 mg (223 mg x RDI = 0,727)	3,89 tabl.	3,84 tabl.
Cena za jednostkę (tabl./mg)	██████████	2,08 zł / mg	148,16 zł / tabl.	148,16 zł / tabl.
Koszt dzienny	██████████	337,54 zł	576,60 zł	568,68 zł
██████████	██████████	10 273,82 zł	17 550,20 zł	17 309,31 zł

* średnia ważona odsetkiem pacjentów stosujących dawkę początkową 200 mg (77%) i 300 mg (23%)

** 1 miesiąc = 365,25/12 = 30,4375 dni

Analogiczne zestawienie kosztów stosowania bewacyzumabu, w przeliczeniu na cykl 3-tygodniowy odpowiadający jednemu podaniu leku, zawiera Tabela 16.

Tabela 16. Cykliczny (3-tyg.) koszt bewacyzumabu (w monoterapii i w skojarzeniu z olaparybem) w czasie trwania leczenia podtrzymującego.

Parametr	BEV (w skojarzeniu z OLA)	BEV (mono)
Zalecana (planowa) dawka / 1 podanie (cykl 3-tyg.)	1 053 mg	1 053 mg
Dawka rzeczywista (z uwzględnieniem redukcji dawek / czasowych przerw w leczeniu)	960 mg (1 053 x RDI = 0,912)	953 mg (1 053 x RDI = 0,905)
Cena za jednostkę (tabl. / mg)	1,35 zł	1,35 zł
Koszt / cykl 3-tyg.	1 301,17 zł	1 291,18 zł

Przedstawione koszty cykliczne / miesięczne, wraz z rozkładem czasu leczenia poszczególnymi schematami (szczegóły w Rozdziale 4.7), posłużyły do wyznaczenia całkowitych kosztów leczenia podtrzymującego przypadających na jedną pacjentkę.

4.6.2 Koszty podania leków

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjentki po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentce leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1 do NFZ 109/2024/DGL) oraz „Katalogu świadczeń podstawowych” (zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w analizie. Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT (AOT-MiT WT.543.5.2024).

Tabela 17. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (NFZ 109/2024/DGL, NFZ 10/2024/DGL, AOT-MiT WT.543.5.2024).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt
Świadczenia z zakresu programów lekowych				
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,77 zł	861,49 zł
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,77 zł	861,49 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,77 zł	191,44 zł
Świadczenia z zakresu chemioterapii				
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181	1,77 zł	320,37 zł
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,77 zł	690,30 zł

Inhibitory PARP są podawane doustnie, natomiast bewacyzumab wymaga podania we wlewie dożylnym.

Na tej podstawie w analizie podstawowej przyjęto, że:

- rukaparyb, niraparyb i olaparyb w monoterapii będą wydawane pacjentkom ambulatoryjnie w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” rozliczanego raz na 4 tygodnie (co odpowiada w przybliżeniu zużyciu jednego (RUCA, NIR) lub dwóch (OLA) opakowań leku)
- w schemacie OLA+BEV, w okresie stosowania terapii skojarzonej rozliczane będzie (co 3 tygodnie) świadczenie w celu podania BEV „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (w ramach tego świadczenia będzie również wydawany olaparyb), natomiast

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

w okresie stosowania wyłącznie inhibitora PARP olaparyb będzie wydawany w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” rozliczanego raz na 4 tygodnie

- bewacyzumab w monoterapii będzie podawany w ramach hospitalizacji jednodniowej, tj. z rozliczeniem świadczenia „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” za każde podanie (co 3 tygodnie).

W analizie wrażliwości testowano wariant z założeniem 71% udziału podań ambulatoryjnych inhibitorów PARP, na podstawie liczby rozliczonych świadczeń w programie B.50 w pierwszym półroczu 2024 r. (UR NFZ 29/2024). Ze względu na fakt, że dane NFZ obejmują stosowanie wszystkich substancji czynnych, w tym również dożylnego bewacyzumabu (dane w podziale na substancje czynne nie są ogólnie dostępne), odsetek ten jest potencjalnie zaniżony, dlatego wariant ten testowano jedynie w ramach AW.

4.6.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii

Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia rukaparybem w programie lekowym rozliczane będą przy pomocy ryczału diagnostycznego. Zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego (zob. APD Rubraca 2024) pokrywa się z zakresem diagnostyki w przypadku leczenia chorych na raka jajnika, raka jajowodu oraz raka otrzewnej w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)” (zał. B.50. do MZ 18/12/2024). Koszty rocznego ryczału diagnostycznego w tym programie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Koszty ryczału za diagnostykę w programie (NFZ 109/2024/DGL).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt
Diagnostyka w programie- 1 rok leczenia	4 282,40	1,77 zł	7 579,85 zł
Diagnostyka w programie- 2 i kolejne lata leczenia	2 748,40	1,77 zł	4 864,67 zł

Omawiane koszty są tożsame dla wszystkich schematów leczenia z udziałem inhibitora PARP uwzględnionych w modelu.

W przypadku schematu stosowanego w katalogu CTH (monoterapia bewacyzumabem), miesięczny koszt diagnostyki i monitorowania może być rozliczany poprzez świadczenie „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” z katalogu świadczeń wspomagających (Załącznik Nr 1j do zarządzenia NFZ 10/2024/DGL). Wycenę miesięczną świadczenia przedstawiono w tabeli.

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 19. Koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia BEV w monoterapii (NFZ 10/2024/DGL).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1,77 zł	478,61 zł

Koszty ryczałtu za diagnostykę naliczono w każdym miesiącu aktywnego leczenia podtrzymującego. Zestawienie zbiorcze miesięcznych kosztów przedstawia Tabela 20.

Tabela 20. Miesięczne koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia podtrzymującego.

Schemat leczenia	Miesięczny koszt diagnostyki / monitorowania	Źródło
RUCA / OLA / OLA+BEV (1 rok leczenia)	631,65 zł	Zał. 2 do NFZ 109/2024/DGL
RUCA / OLA / OLA+BEV (2+ rok leczenia)	405,39 zł	Zał. 2 do NFZ 109/2024/DGL
BEV	478,61 zł	Zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL

4.6.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej jednej z pacjentek przyjmujących ocenianą interwencję lub komparatory w badaniach klinicznych, odpowiednio:

- dla rukaparybu – badanie *ATHENA-MONO* (Monk 2022),
- dla niraparybu – badanie *PRIMA* (Gonzalez-Martin 2023),
- dla olaparybu w monoterapii – badanie *SOLO1* (Banerjee 2021),
- dla olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem – badanie *PAOLA-1/ENGOT-ov25* (Ray-Coquard 2023),
- dla bewacyzumabu – badanie *PAOLA-1/ENGOT-ov25* (Ray-Coquard 2023).

4.6.4.1 Częstość występowania AEs

Liczby pacjentek oraz odsetki raportowanych AEs podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.

Zdarzenie niepożądane	RUCA, N = 425		NIR, N = 484		OLA, N = 260		OLA+BEV, N = 535		BEV, N = 267	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Małopłytkowość	30	7,1%	192	39,7%	1	0,4%	9	1,7%	1	0,4%
Niedokrwistość	122	28,7%	153	31,6%	51	19,6%	93	17,4%	1	0,4%
Mdłości	8	1,9%	6	1,2%	2	0,8%	13	2,4%	2	0,7%

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Zdarzenie niepożądane	RUCA, N = 425		NIR, N = 484		OLA, N = 260		OLA+BEV, N = 535		BEV, N = 267	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Neutropenia	62	14,6%	103	21,3%	21	8,1%	32	6,0%	8	3,0%
Zaparcie	-	0,0%	2	0,4%	-	0,0%	0	0,0%	1	0,4%
Zmęczenie	21	4,9%	11	2,3%	10	3,8%	28	5,2%	4	1,5%
Ból głowy	2	0,5%	2	0,4%	1	0,4%	2	0,4%	2	0,7%
Bezsenność	-	0,0%	5	1,0%	-	0,0%	-	0,0%	-	0,0%
Ból brzucha	2	0,5%	10	2,1%	4	1,5%	8	1,5%	5	1,9%
Wymioty	6	1,4%	4	0,8%	1	0,4%	8	1,5%	5	1,9%
Ból stawów	-	0,0%	3	0,6%	-	0,0%	3	0,6%	4	1,5%
Nadciśnienie	-	0,0%	35	7,2%	1	0,4%	100	18,7%	81	30,3%
Biegunka	6	1,4%	4	0,8%	8	3,1%	12	2,2%	5	1,9%
Infekcja dróg moczowych	-	0,0%	-	0,0%	2	0,8%	1	0,2%	1	0,4%
Omdlenie	-	0,0%	-	0,0%	1	0,4%	-	0,0%	-	0,0%
Zapalenie pęcherza	-	0,0%	-	0,0%	1	0,4%	-	0,0%	-	0,0%
Wzrost ALT/AST	45	10,6%	-	0,0%	-	0,0%	-	0,0%	-	0,0%
Duszności	6	1,4%	-	0,0%	-	0,0%	-	0,0%	-	0,0%
Limfopenia	-	0,0%	-	0,0%	-	0,0%	38	7,1%	3	1,1%
Leukopenia	-	0,0%	-	0,0%	-	0,0%	10	1,9%	4	1,5%

4.6.4.2 Koszty jednostkowe leczenia AEs

Do każdego z uwzględnionych w modelu zdarzeń niepożądanych przypisano koszt związany z leczeniem pojedynczego wystąpienia. Dla poszczególnych AEs koszt ten oszacowano na podstawie kosztu leczenia ambulatoryjnego, kosztu hospitalizacji.

W przypadku ambulatoryjnego leczenia AEs, koszt leczenia ambulatoryjnego dla wszystkich zdarzeń oszacowano przy pomocy kosztu świadczenia „W12. Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu”, o wycenie jednostkowej 75 pkt (zał. 5a do *NFZ 132/2024/DSOZ*). Średni koszt świadczenia zaktualizowano o aktualnie obowiązujące wyceny punktów rozliczeniowych z Raportu AOTMiT (aktualna wycena punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu wizyt ambulatoryjnych: 1,77 zł; *AOT-MiT WT.543.5.2024*).

W przypadku AEs wymagających hospitalizacji pacjentki, koszty oszacowano poprzez dopasowanie do poszczególnych zdarzeń niepożądanych odpowiednich świadczeń grupowanych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (portal *statystyki.nfz.gov.pl*, dane za 2023 rok) oraz oszacowanie średniego kosztu jednostki hospitalizacji w tej grupie. Średni koszt świadczenia zaktualizowano o aktualnie obowiązujące

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

wyceny punktów rozliczeniowych z Raportu AOTMiT (aktualna wycena punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu hospitalizacji do grup JGP: 1,84 zł; AOT-MiT WT.543.5.2024).

W tabeli poniżej podsumowano uwzględnione w analizie zdarzenia niepożądane oraz przypisane do nich koszty świadczeń.

Tabela 22. Koszty leczenia pojedynczego zdarzenia w ramach JGP (statystyki.nfz.gov.pl, NFZ 132/2024/DSOZ, AOT-MiT WT.543.5.2024).

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia zdarzenia	Źródło oszacowania/komentarz
Małopłytkowość	12 048,97 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI, S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA, S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI
Niedokrwistość	12 048,97 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI, S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA, S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI
Mdłości	4 635,45 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: F16E CHOROBY ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY > 65 R.Ż., F16F CHOROBY ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY < 66 R.Ż.
Neutropenia	12 048,97 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI, S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA, S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI
Zaparcie	4 635,45 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: F16E CHOROBY ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY > 65 R.Ż., F16F CHOROBY ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY < 66 R.Ż.
Zmęczenie	132,75 zł	Koszt świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu
Ból głowy	132,75 zł	Koszt świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu
Bezsennaść	132,75 zł	Koszt świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu
Ból brzucha	3 952,03 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ
Wymioty	4 635,45 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: F16E CHOROBY ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY > 65 R.Ż., F16F CHOROBY ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY < 66 R.Ż.
Ból stawów	9 937,95 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie H88 CHOROBY INFEKCYJNE KOŚCI I STAWÓW
Nadciśnienie	5 324,81 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: E86 NADCIŚNIENIE TĘTNICZE OPORNE I WTÓRNE, E87 CIĘŻKIE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE > 17 R.Ż., E88 NADCIŚNIENIE TĘTNICZE > 17 R.Ż.
Biegunka	4 635,45 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: F16E CHOROBY ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY > 65 R.Ż., F16F CHOROBY ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY < 66 R.Ż.
Infekcja dróg moczowych	3 366,74 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie L07 ZAKAŻENIA NEREK LUB DRÓG MOCZOWYCH

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia zdarzenia	Źródło oszacowania/komentarz
Omdlenie	4 110,50 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie E71 OMDLENIE I ZAPASĆ
Zapalenie pęcherza	2 128,66 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie L29 CHOROBY PĘCZERZA MOCZOWEGO I MOCZOWODU
Wzrost ALT/AST	7 499,97 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie G16 OSTRE CHOROBY WĄTROBY
Duszności	4 230,51 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: D37E INNE CHOROBY UKŁADU ODDECHOWEGO > 65 R.Ż., D37F INNE CHOROBY UKŁADU ODDECHOWEGO < 66 R.Ż.
Limfopenia	12 048,97 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI, S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA, S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI
Leukopenia	12 048,97 zł	Średnia ważona [^] średnich kosztów jednostki hospitalizacji w grupach JGP: S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI, S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA, S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI

[^] za wagi przyjęto liczby hospitalizacji w każdej z uwzględnionych JGP.

4.6.4.3 Średni koszt leczenia AEs na pacjentkę

Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej jednej z pacjentek przyjmujących ocenianą interwencję lub komparatory podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na 1 pacjentkę.

Zdarzenie niepożądane	RUCA		NIR		OLA		OLA+BEV		BEV	
	%	koszt	%	koszt	%	koszt	%	koszt	%	koszt
Małopłytkowość	7,1%	850,52 zł	39,7%	4 779,76 zł	0,4%	46,34 zł	1,7%	202,69 zł	0,4%	45,13 zł
Niedokrwistość	28,7%	3 458,76 zł	31,6%	3 808,87 zł	19,6%	2 363,45 zł	17,4%	2 094,49 zł	0,4%	45,13 zł
Mdłości	1,9%	87,26 zł	1,2%	57,46 zł	0,8%	35,66 zł	2,4%	112,64 zł	0,7%	34,72 zł
Neutropenia	14,6%	1 757,73 zł	21,3%	2 564,14 zł	8,1%	973,19 zł	6,0%	720,69 zł	3,0%	361,02 zł
Zaparcie	0,0%	- zł	0,4%	19,15 zł	0,0%	- zł	0,0%	- zł	0,4%	17,36 zł
Zmęczenie	4,9%	6,56 zł	2,3%	3,02 zł	3,8%	5,11 zł	5,2%	6,95 zł	1,5%	1,99 zł
Ból głowy	0,5%	0,62 zł	0,4%	0,55 zł	0,4%	0,51 zł	0,4%	0,50 zł	0,7%	0,99 zł
Bezsennaść	0,0%	- zł	1,0%	1,37 zł	0,0%	- zł	0,0%	- zł	0,0%	- zł
Ból brzucha	0,5%	18,60 zł	2,1%	81,65 zł	1,5%	60,80 zł	1,5%	59,10 zł	1,9%	74,01 zł
Wymioty	1,4%	65,44 zł	0,8%	38,31 zł	0,4%	17,83 zł	1,5%	69,32 zł	1,9%	86,81 zł
Ból stawów	0,0%	- zł	0,6%	61,60 zł	0,0%	- zł	0,6%	55,73 zł	1,5%	148,88 zł
Nadciśnienie	0,0%	- zł	7,2%	385,06 zł	0,4%	20,48 zł	18,7%	995,29 zł	30,3%	1 615,39 zł
Biegunka	1,4%	65,44 zł	0,8%	38,31 zł	3,1%	142,63 zł	2,2%	103,97 zł	1,9%	86,81 zł

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Zdarzenie niepożądane	RUCA		NIR		OLA		OLA+BEV		BEV	
	%	koszt	%	koszt	%	koszt	%	koszt	%	koszt
Infekcja dróg moczowych	0,0%	- zł	0,0%	- zł	0,8%	25,90 zł	0,2%	6,29 zł	0,4%	12,61 zł
Omdlenie	0,0%	- zł	0,0%	- zł	0,4%	15,81 zł	0,0%	- zł	0,0%	- zł
Zapalenie pęcherza	0,0%	- zł	0,0%	- zł	0,4%	8,19 zł	0,0%	- zł	0,0%	- zł
Wzrost ALT/AST	10,6%	794,11 zł	0,0%	- zł	0,0%	- zł	0,0%	- zł	0,0%	- zł
Duszności	1,4%	59,72 zł	0,0%	- zł	0,0%	- zł	0,0%	- zł	0,0%	- zł
Limfopenia	0,0%	- zł	0,0%	- zł	0,0%	- zł	7,1%	855,81 zł	1,1%	135,38 zł
Leukopenia	0,0%	- zł	0,0%	- zł	0,0%	- zł	1,9%	225,21 zł	1,5%	180,51 zł
Całkowity koszt		7 164,77 zł		11 839,25 zł		3 715,89 zł		5 508,68 zł		2 846,73 zł

Całkowity koszt leczenia AEs oszacowano odpowiednio na 7,2 tys. zł dla rukaparybu, 11,8 tys. zł dla niraparybu, 3,7 tys. zł dla olaparybu, 5,5 tys. zł dla terapii skojarzonej OLA+BEV oraz 2,8 tys. zł dla bewacyzumabu w monoterapii.

W analizie wrażliwości testowano warianty minimalnych i maksymalnych kosztów AEs dla rukaparybu i komparatorów, przyjmując odpowiednio dolne i górne granice 95% CI dla częstości występowania każdego ze zdarzeń.

Koszty leczenia AEs naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

4.6.5 Koszty PFS po zakończeniu leczenia podtrzymującego

Ze względu na różny czas stosowania poszczególnych inhibitorów PARP w programie, czas przebywania w stanie PFS po zakończeniu leczenia podtrzymującego – a zatem i koszty ponoszone w tym okresie – jest różny dla porównywanych technologii. Z tego powodu zasadne było uwzględnienie w analizie kosztów monitorowania po zakończeniu udziału w programie (a przed wystąpieniem progresji choroby). Koszty te obliczono w oparciu o zużycie zasobów zaczerpnięte z analizy *Elsea 2022* (zob. Tabela 24) oraz jednostkowe ceny świadczeń ambulatoryjnych pochodzące z aktualnych katalogów AOS: „Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)” - zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ oraz „Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych” - zał. 5a do NFZ 132/2024/DSOZ; zob. Tabela 25).

Tabela 24. Zużycie zasobów w okresie wolnym od progresji po zakończeniu leczenia podtrzymującego.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Stan zdrowotny	Świadczenie	Częstość / miesiąc	Długość monitorowania	Źródło
PFS po zakończeniu leczenia	Wizyta ambulatoryjna i badania laboratoryjne	0,16	Max 5 lat	<i>Elsa 2022</i>
	Badanie tomografii komputerowej (TK)	0,16	Max 5 lat	<i>Elsa 2022</i>

Tabela 25. Wycena uwzględnionych świadczeń z zakresu AOS.

	wartość punktowa	cena punktu	wartość monetarna	Źródło
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	1,77 zł	132,75 zł	zał. 5a do NFZ 132/2024/DSOZ
TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	233,00	1,49 zł	347,17 zł	zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ
TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436,00	1,49 zł	649,64 zł	zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ

Kalkulację miesięcznego kosztu w przedstawia Tabela 24.

Tabela 26. Miesięczny koszt w okresie wolnym od progresji po zakończeniu leczenia podtrzymującego.

Świadczenie	Częstość / miesiąc	Koszt jednostkowy	Koszt / miesiąc
Wizyta ambulatoryjna	0,16	132,75 zł	21,24 zł
Badanie tomografii komputerowej (TK)	0,16	498,41 zł *	79,74 zł
Razem	-	-	100,98 zł

* w analizie uwzględniono średnią z kosztu badań „TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego” i „TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym” (zob. Tabela 25)

Miesięczny koszt monitorowania choroby w stanie PFS po zakończeniu leczenia podtrzymującego oszacowano na 100,98 zł. Koszt ten naliczono w okresie wyznaczonym poprzez różnicę krzywych PFS i TTOT (zob. Rozdział 4.7).

4.7 Czas trwania leczenia podtrzymującego

Rozkłady czasu trwania porównywanych schematów leczenia podtrzymującego wyznaczono w następujących etapach:

- Ze względu na brak danych dotyczących rozkładu czasu leczenia w badaniu *ATHENA-MONO* (dostępne są jedynie statystyki zbiorcze dla populacji ITT, jak mediana i średnia) oraz silną zależność rozkładu czasu wolnego od progresji (PFS) i rozkładu czasu leczenia (co wynika z faktu, że leczenie podtrzymujące jest kontynuowane jedynie do progresji choroby), punktem wyjścia modelo-

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

wania TTOT było wyznaczenie w pierwszej kolejności rozkładu czasu PFS. W tym celu do publikowanych estymatorów Kaplana-Meiera z badania *ATHENA-MONO* dla każdej z populacji dopasowano modele parametryczne przy użyciu pakietów „IPDfromKM” i „flexsurv” programu R

- Dopasowane krzywe PFS przeskalowano przy założeniu stałego w czasie hazardu względnego TTOT vs PFS
- Otrzymane krzywe TTOT zwalidowano względem dostępnych statystyk (mediany i średniego) czasu leczenia rukaparybem w badaniu *ATHENA-MONO*
- Na długookresowe krzywe TTOT nałożono ograniczenia wynikające z maksymalnej długości leczenia określonej dla poszczególnych schematów w programie lekowym i katalogu chemioterapii.

Szczegóły przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

4.7.1 Modelowanie czasu wolnego od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania *ATHENA-MONO*. W populacji ITT leczenie rukaparybem istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko progresji lub zgonu w porównaniu do placebo, mediany PFS: 20,2 vs 9,2 mies., HR = 0,52 (95% CI: 0,40; 0,68), $p < 0,0001$. 24-miesięczne PFS wyniosło 45,1% vs 25,4%, odpowiednio dla RUCA vs PBO (AKL Rubraca 2024).

Ze względu na brak dostępu do pierwotnych danych przeżycia (indywidualnych danych poszczególnych pacjentów – IPD) z badania *ATHENA-MONO*, wykorzystano publikowane wykresy estymatorów Kaplana-Meiera PFS w ramieniu rukaparybu dla populacji uwzględnionych w modelu (ITT, HRP, HRD, mBRCA, HRD bez mBRCA), dostępne w publikacji *Monk 2022*. Ekstrakcję danych z wykresu oraz rekonstrukcję indywidualnych danych pacjentów (tj. wygenerowanie pseudo-IPD) przeprowadzono z wykorzystaniem interaktywnej aplikacji opartej na dedykowanym pakiecie R „IPDfromKM”, dostępnej na stronie <https://www.trialdesign.org/one-page-shell.html#IPDfromKM> (szczegółowy opis metodyki w *Liu 2021*). Następnie, do wygenerowanych pseudo-IPD dopasowano szereg modeli parametrycznych przeżycia (wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny, log-normalny, gamma, uogólniony gamma, Gompertza), wykorzystując skrypt standardowego pakietu R „flexsurv”.

Wyboru podstawowej krzywej PFS dokonano w oparciu o:

- kryteria statystyczne jakości dopasowania modelu Akaike (AIC);

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- wizualną ocenę wykresów krzywych dopasowanych i empirycznych (estymator Kaplana-Meiera);
- zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji krzywych.

W poniższej tabeli przedstawiono od progresji oraz wartości kryterium AIC (niższe wartości AIC oznaczają lepsze dopasowanie modelu do danych empirycznych, tj. niższy ranking jakości dopasowania modelu).

Tabela 27. Miesięczny koszt w okresie wolnym od progresji po zakończeniu leczenia podtrzymującego.

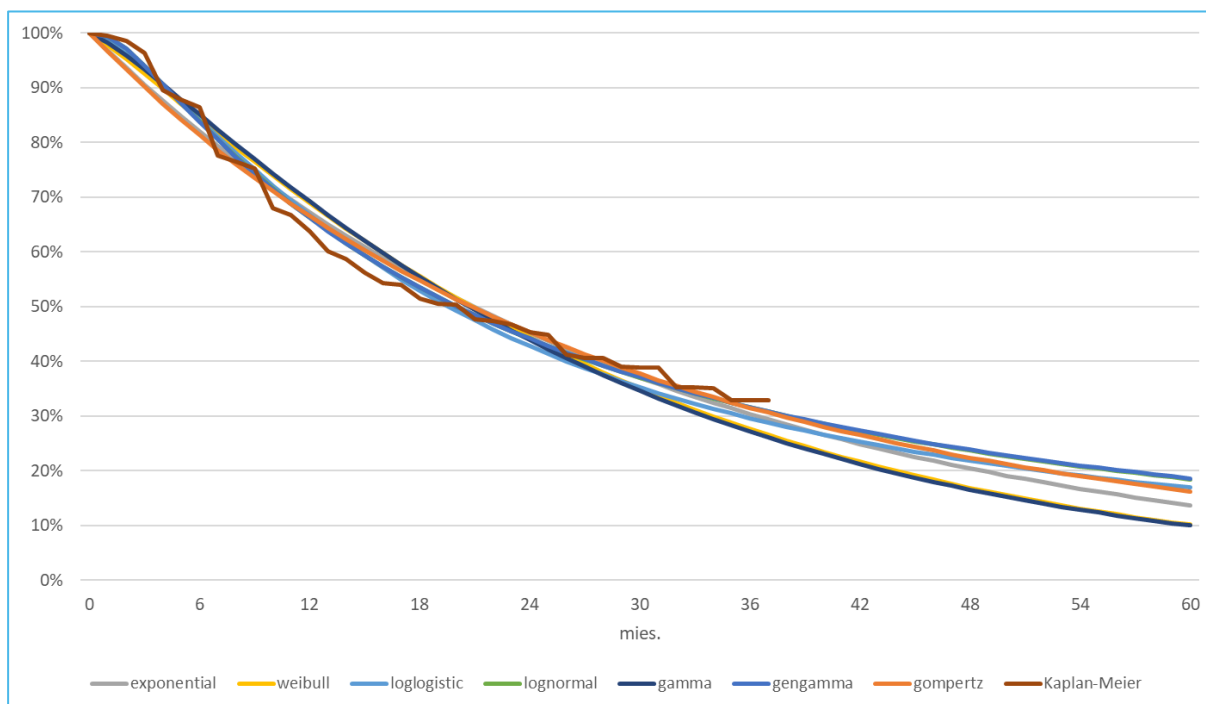
Rozkład PFS	ITT		HRP		HRD		mBRCA		HRD bez mBRCA	
	AIC	Ranking	AIC	Ranking	AIC	Ranking	AIC	Ranking	AIC	Ranking
Wykładniczy	2 011,5	6	969,8	6	753,2	6	309,2	1	444,6	6
Weibulla	2 009,2	5	968,8	5	753,0	5	310,5	4	444,3	5
Log-logistyczny	1 991,7	3	957,6	3	748,1	2	309,5	2	439,5	3
Log-normalny	1 988,0	1	954,1	1	748,0	1	311,3	6	436,2	2
gamma	2 006,0	4	966,6	4	751,9	4	310,3	3	442,9	4
Uogólniony gamma	1 990,0	2	955,3	2	749,7	3	312,0	7	435,2	1
Gompertza	2 013,2	7	971,8	7	755,2	7	311,2	5	446,6	7

Wizualną ocenę wykresów dopasowanych modeli do empirycznej krzywej PFS (estymatora Kaplana-Meiera) w populacji ITT przedstawiono na poniższym wykresie.

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 1. Modele parametryczne dopasowane do danych PFS dla rukaparybu w badaniu ATHENA-MONO (populacja ITT)



Ocena wizualna wskazuje na porównywalną jakość dopasowania i projekcje PFS w horyzoncie 3-letnim. Na podstawie wartości AIC, najlepiej dopasowanymi modelami w populacji ITT były modele logarytmiczne – log-logistyczny i log-normalny oraz model uogólniony gamma, przy czym różnica AIC między modelami była nieistotna. Na przekroju wszystkich populacji najlepiej dopasowanymi rozkładami były modele log-logistyczny i log-normalny. W analizie podstawowej wykorzystano krzywe log-logistyczne, jako jedyne znajdujące się wśród trzech najlepiej dopasowanych krzywych we wszystkich populacjach. Pozostałe krzywe testowano w ramach analizy wrażliwości.

Parametry podstawowego modelu log-logistycznego oraz wykresy krzywych PFS w populacji ITT (cały zakres wnioskowanych wskazań) i wyróżnionych subpopulacjach zamieszczono poniżej (Tabela 28, Wykres 2). Szczegółowe dane dla innych rozkładów są dostępne w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego załączonej do wniosku.

Tabela 28. Parametry podstawowych modeli log-logistycznych PFS w uwzględnionych populacjach.

Populacja	Parametr 1 (<i>shape</i>)	Parametr 2 (<i>scale</i>) *
ITT	1,419	19,556
HRP	1,527	14,232
HRD (z/bez mBRCA)	1,391	27,906

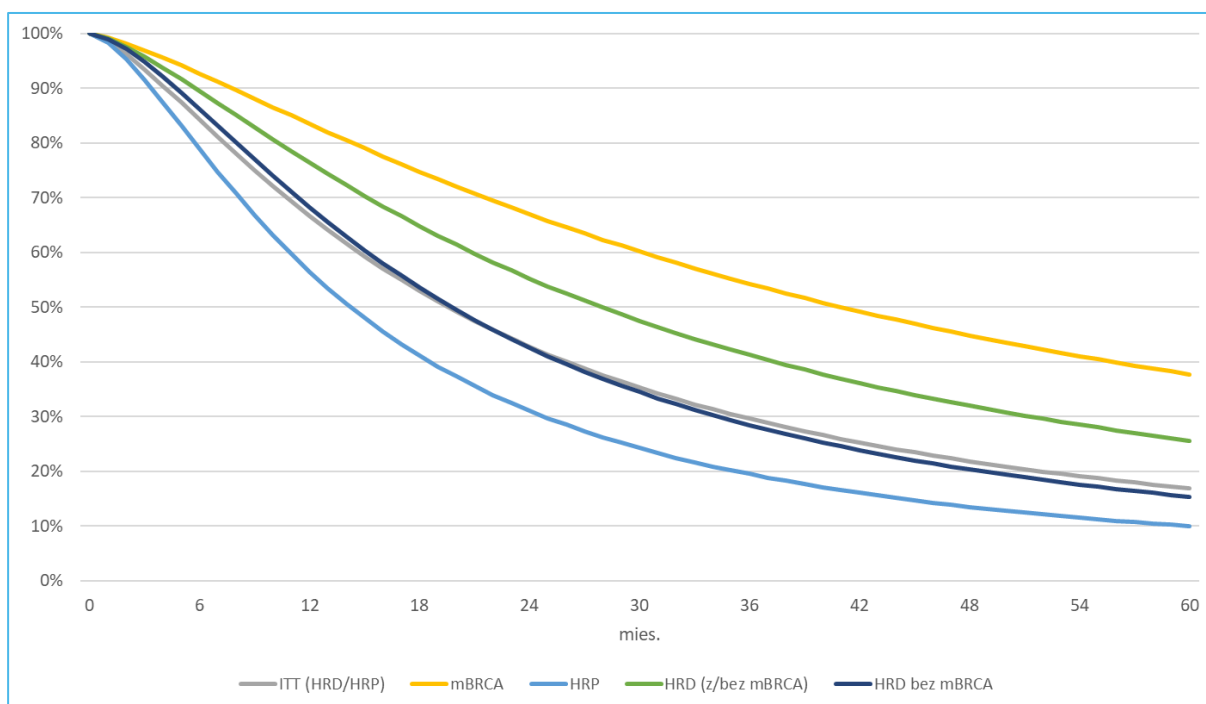
Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Populacja	Parametr 1 (<i>shape</i>)	Parametr 2 (<i>scale</i>) *
mBRCA	1,318	41,006
HRD bez mBRCA	1,536	19,753

* wartości w skali miesięcznej

Wykres 2. Modele log-logistyczne PFS dla populacji uwzględnionych w analizie.



Odsetek pacjentów wolnych od progresji w danym miesiącu t obliczano zgodnie z rozkładem log-logistycznym jako

$$S_{PFS}(t) = \frac{1}{1 + \left(\frac{t}{\text{scale}}\right)^{\text{shape}}}$$

Zgodnie z przyjętą techniką CMA, zakładającą porównywalną skuteczność, rozkład PFS dla komparatorów przyjęto jak dla rukaparybu.

4.7.2 Modelowanie czasu trwania leczenia podtrzymującego (TTOT)

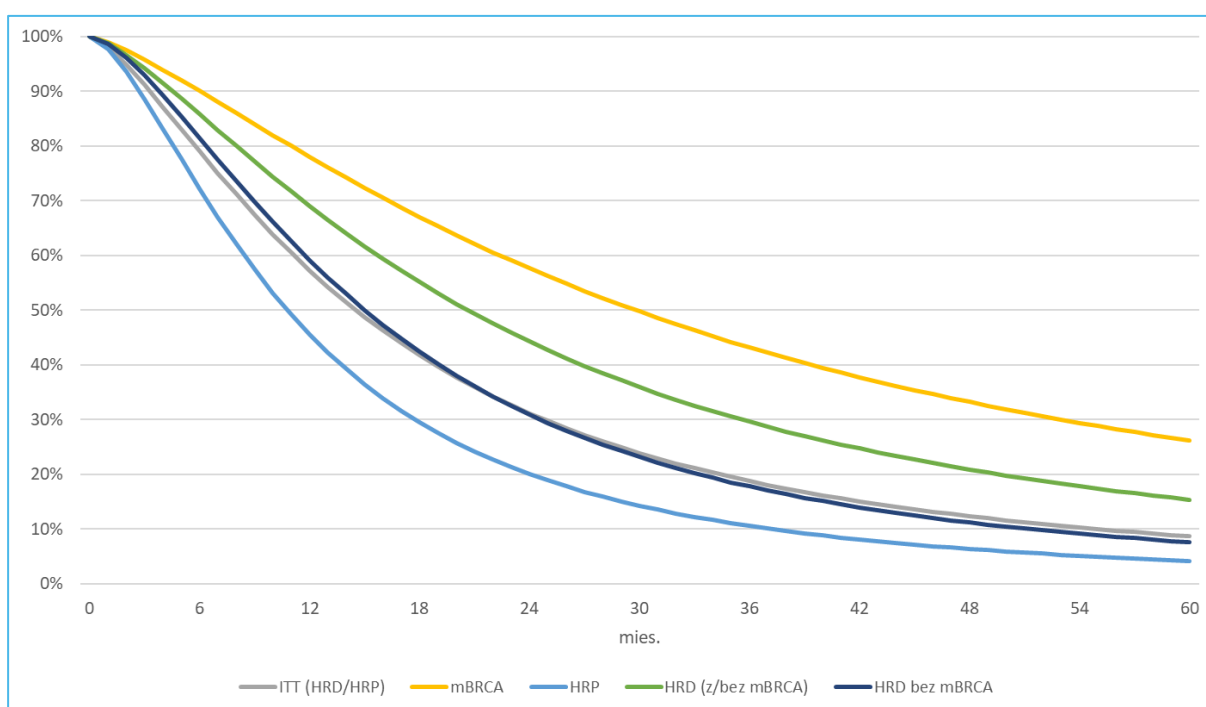
W kolejnym kroku modelowania, dopasowane krzywe PFS (zob. Rozdział 4.7.1) przeskalowano zakładając stały w czasie hazard względny TTOT vs PFS równy 1,37. Hazard ten wyznaczono jako iloraz median: czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS; 20,2 mies.) i czasu trwania leczenia rukaparybem (TTOT; 14,7 mies.) w populacji ITT badania *ATHENA-MONO* (Monk 2022). Wyznaczone tym sposobem podstawowe

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

krzywe TTOT (oparte na modelu log-logistycznym PFS, zob. Rozdział 4.7.1) dla populacji uwzględnionych w modelu przedstawiono na poniższym wykresie. Należy przy tym zaznaczyć, że w przypadku modeli nieposiadających własności proporcjonalnego hazardu (tj. log-normalnego, log-logistycznego, gamma, uogólnionego gamma), krzywe TTOT uzyskane z modeli PFS o tych rozkładach nie zachowują wyjściowego rozkładu. Dla uproszczenia jednak, w dalszej części analizy podstawowe krzywe, utworzone z log-logistycznych modeli PFS, nazywano modelami log-logistycznymi TTOT.

Wykres 3. Modele log-logistyczne czasu leczenia podtrzymującego (bez uwzględnienia maksymalnego czasu leczenia) dla populacji uwzględnionych w analizie.



Walidację projekcji podstawowego modelu w populacji ITT (statystyki czasu leczenia dla podgrup w badaniu *ATHENA-MONO* nie były dostępne) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Walidacja czasu leczenia podtrzymującego rukaparybem na podstawie dopasowanego modelu vs rzeczywiste dane z *ATHENA-MONO*.

Statystyka	Raportowana w badaniu <i>ATHENA-MONO</i>	Wg modelu log-logistycznego, z uwzględnieniem max. 2-letniej terapii
TTOT, mediana [mies.]	14,7 mies. (<i>EPAR Rubraca 2023</i>)	15 mies.
TTOT, średnia [mies.]	14,7 mies. (<i>EPAR Rubraca 2023</i>)	14,9 mies. (14,4 mies. z korektą 1/2 cyklu)

Przeprowadzona walidacja projekcji modelu parametrycznego wykazała wysoką zgodność z rzeczywistymi danymi z badania *ATHENA-MONO*.

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W ostatnim etapie modelowania czasu leczenia podtrzymującego, na krzywą czasu leczenia nałożono ograniczenia związane z maksymalną długością terapii określoną w programie lekowym i katalogu chemioterapii, tj.:

- 24 miesiące dla rukaparybu (wnioskowany program lekowy, *ChPL Rubraca*)
- 36 miesięcy dla niraparybu (opis programu B.50, *ChPL Zejula*)
- 24 miesiące dla rukaparybu u pacjentów z całkowitą odpowiedzią na olaparyb (w monoterapii i skojarzeniu z bewacyzumabem). Jednocześnie, zgodnie z opisem programu B.50 oraz badaniem *SOLO1*, dla strategii OLA oraz OLA+BEV uwzględniono możliwość kontynuacji leczenia olaparybem powyżej 2 lat u pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie po 2 latach. Odsetek pacjentów leczonych przez ponad 24 miesiące przyjęto zgodnie z badaniem *SOLO1* na poziomie 10% (*DiSilvestro 2023*). Miesięczne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia po tym okresie (1,9%) obliczono na podstawie odsetka pozostających na leczeniu przez co najmniej 5 lat (5%; *DiSilvestro 2023*). Przedstawione oszacowania pochodzą z badania dla olaparybu stosowanego w monoterapii. Analogiczne dane dla OLA+BEV nie były dostępne (w badaniu rejestracyjnym *PAOLA-1* nie stosowano przedłużonej terapii olaparybem), w związku z czym dla OLA+BEV przyjęto te same prawdopodobieństwa kontynuacji olaparybu jak dla monoterapii; w analizie wrażliwości testowano scenariusz bez możliwości leczenia powyżej 2 lat
- 22 cykle (uwzględniając fazę leczenia z chemioterapią) dla bewacyzumabu w skojarzeniu z olaparybem. Przyjmując na podstawie danych z badania *PAOLA-1*, że średni czas leczenia BEV z CTH (przed fazą podtrzymującą) wynosi 4 mies. (tj. 6 cykli BEV), maksymalną liczbę cykli bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym ustalono na 16 (22 cykle łącznie - 6 cykli z CTH)
- 18 cykle (uwzględniając fazę leczenia z chemioterapią) dla bewacyzumabu w monoterapii, zgodnie z załącznikiem C.82.a do *MZ 18/12/2024*. Według historycznego opisu programu B.50 z okresu, kiedy bewacyzumab w monoterapii był refundowany w programie lekowym, bewacyzumab z chemioterapią stosowany jest przez 6 cykli; taki sam schemat stosowano w badaniu RCT *ICON7* (*Perren 2011*). Na tej podstawie przyjęto, że maksymalna liczba cykli BEV w fazie podtrzymującej (w monoterapii) wyniesie 12 (18 cykli łącznie - 6 cykli z CTH).

Podsumowanie przyjętych założeń związanych z ograniczeniami czasu leczenia podtrzymującego w poszczególnych schematach przedstawiono w tabeli poniżej.

Rubraca (rukaparyb)

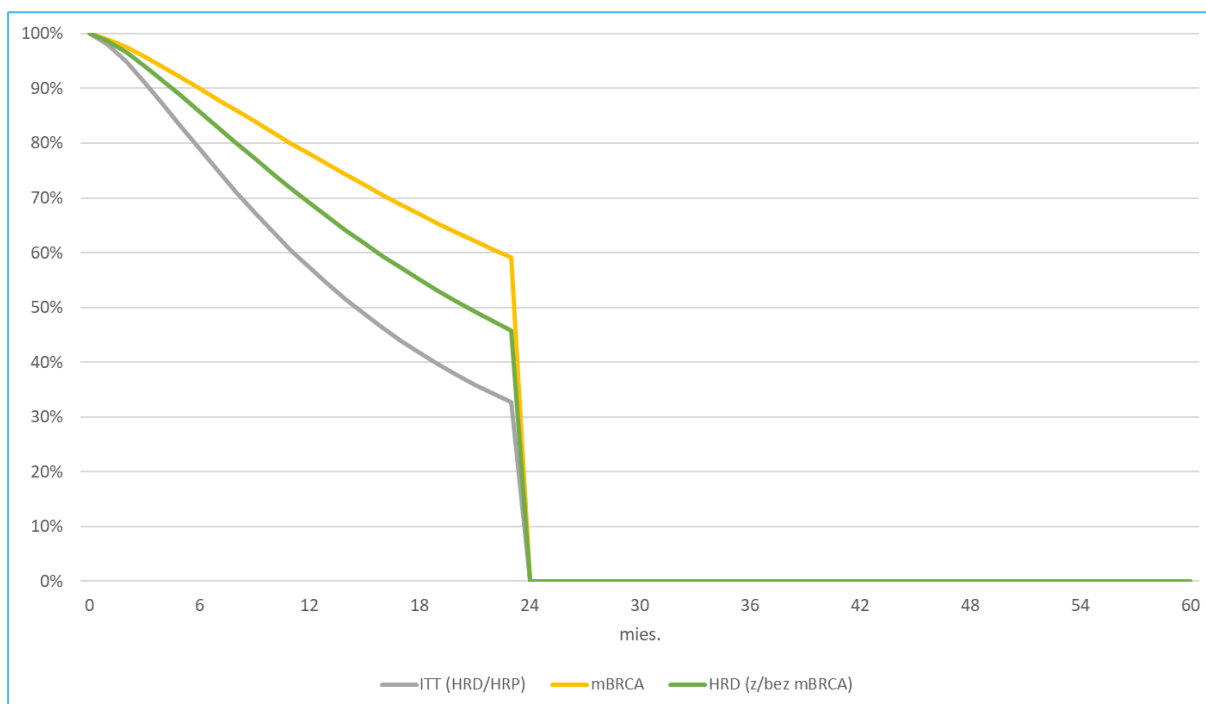
w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 30. Założenia związane z maksymalnym czasem leczenia podtrzymującego w poszczególnych schematach (analiza podstawowa)

	RUCA	NIR	OLA	OLA+BEV		BEV
				OLA	BEV	
max. czas trwania terapii	24 mies.	36 mies.	24 mies.	24 mies.	16 cykli 3-tyg.	12 cykli 3-tyg.
Możliwość kontynuacji ponad max. czas	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie
Odsetek kontynuujących ponad max. czas	Nie	Nie	10%	10%	Nie	Nie
Miesięczne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia po tym okresie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	1,9%	1,9%	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Ostateczne krzywe czasu leczenia podtrzymującego dla porównywanych interwencji, po uwzględnieniu powyższych ograniczeń czasu trwania terapii, przedstawiono na wykresach poniżej dla populacji uwzględnionych w analizie podstawowej dla poszczególnych strategii leczenia.

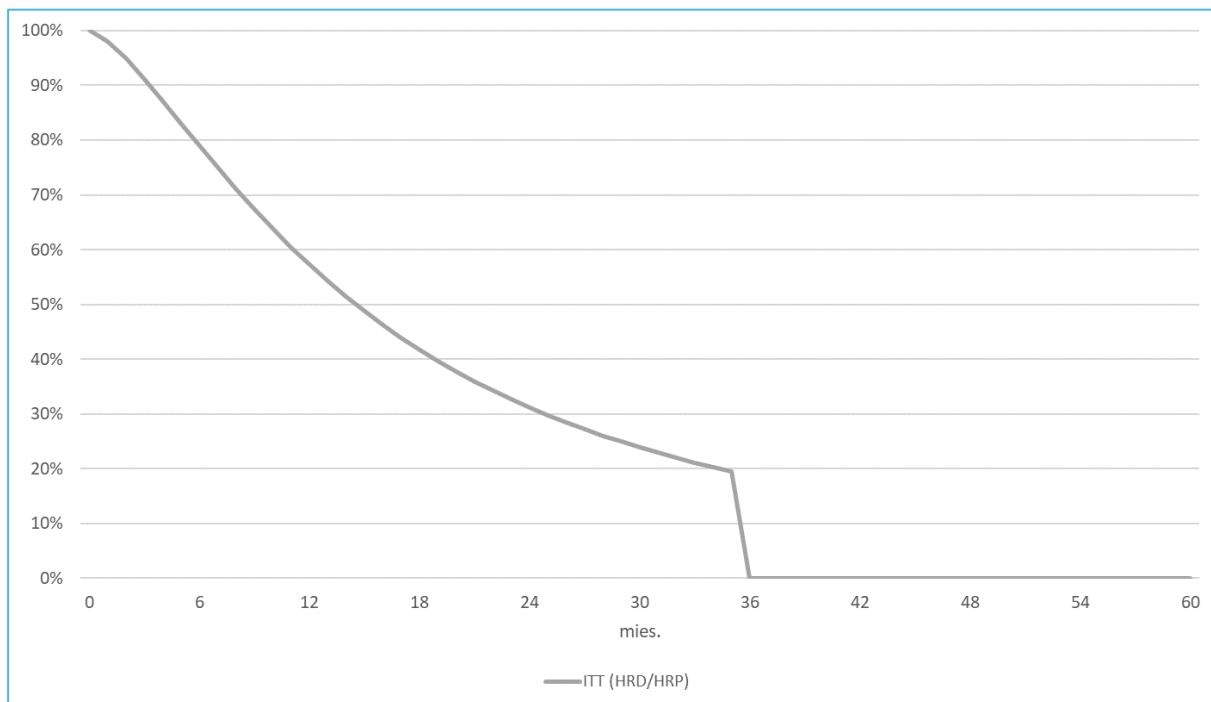
Wykres 4. Rozkład czasu leczenia rukaparybem po uwzględnieniu maksymalnego czasu leczenia.



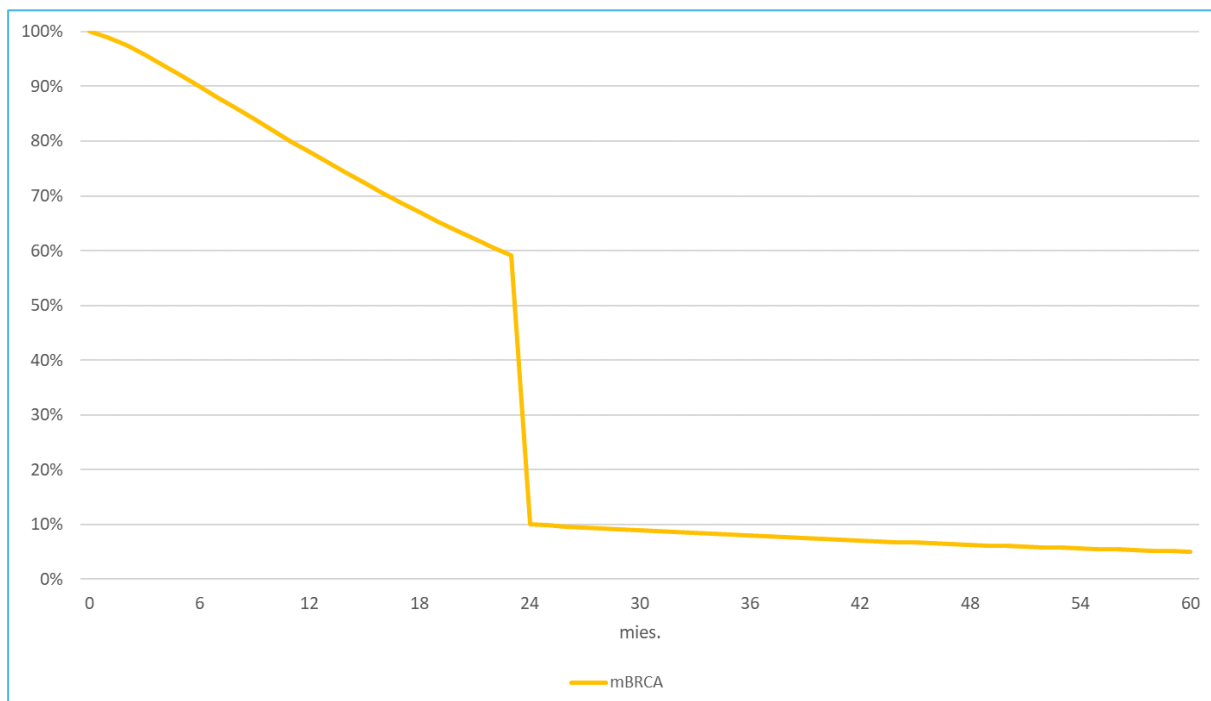
Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 5. Rozkład czasu leczenia niraparybem po uwzględnieniu maksymalnego czasu leczenia.

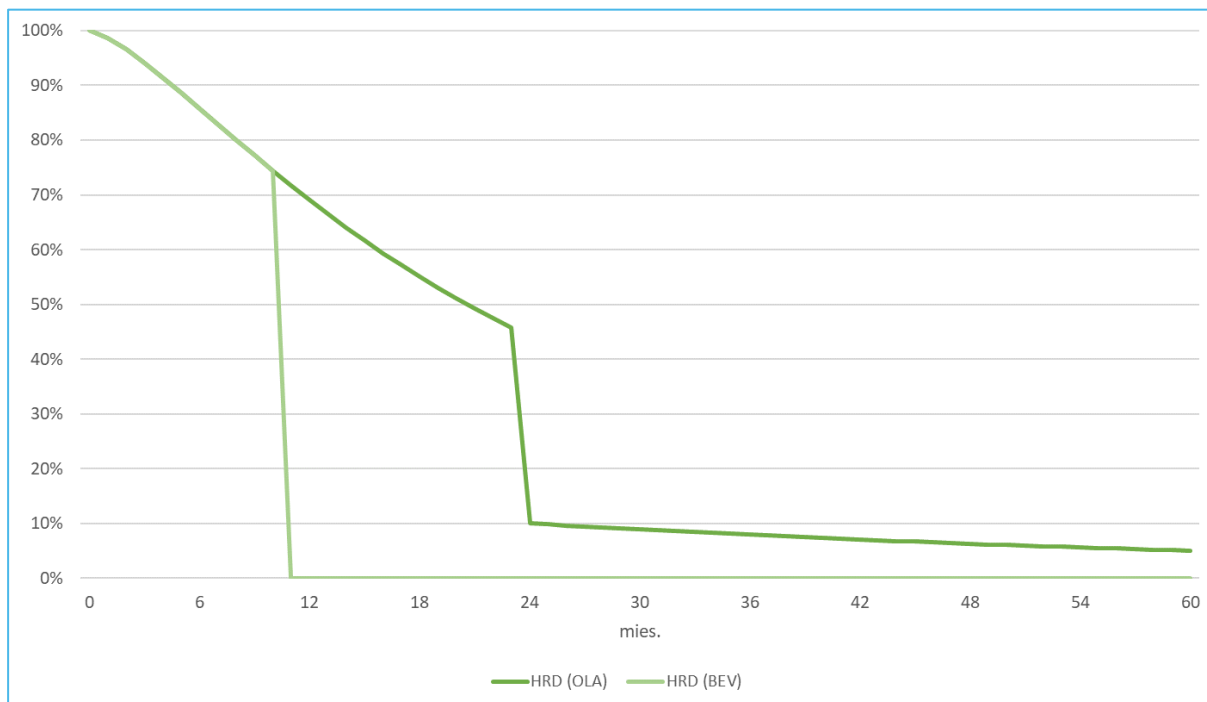


Wykres 6. Rozkład czasu leczenia olaparybem (mono) po uwzględnieniu maksymalnego czasu leczenia.

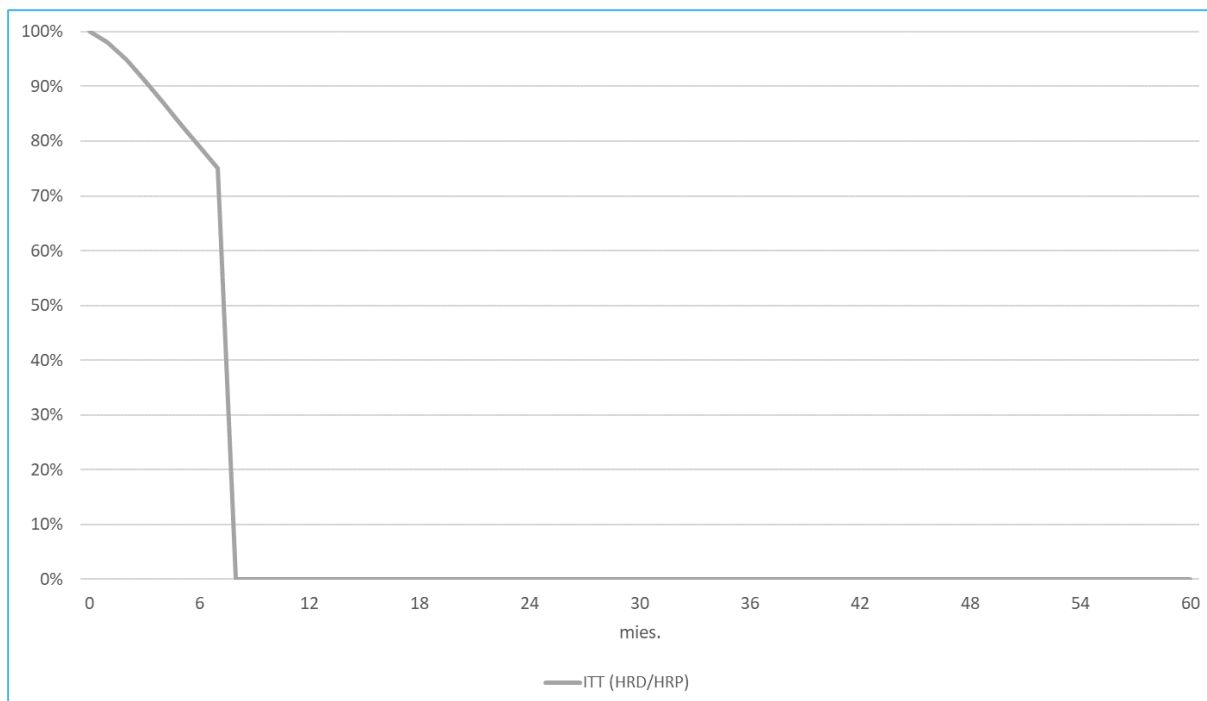
**Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskoróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 7. Rozkład czasu leczenia OLA+BEV po uwzględnieniu maksymalnego czasu leczenia.



Wykres 8. Rozkład czasu leczenia bewacyzumabem (mono) po uwzględnieniu maksymalnego czasu leczenia.

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Przedstawione rozkłady czasu leczenia, wraz z oszacowaniem miesięcznych kosztów w trakcie trwania terapii podtrzymującej (zob. Rozdział 4.6), stanowiły podstawę obliczeń średnich kosztów pełnej terapii jednej pacjentki.

5 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie

5.1 Analiza podstawowa

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej dla głównego porównania (rukaparyb vs niraparyb).

Tabela 31. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa, rukaparyb vs niraparyb (cały zakres wnioskowanych wskazań).

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	3 lata	zgodnie z AOTMiT 2016 (horyzont wystarczający, by wykazać trwałe różnice w kosztach i wynikach porównywanych strategii)
Długość cyklu obliczeniowego	1 miesiąc	Założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5%	AOTMiT 2016
Koszty i zużyte zasoby		
Cena jednostkowa produktu Rubraca	[redacted]	Zgodnie w wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją
Cena jednostkowa produktu Zejula	17 578,23 zł za opakowanie 100 mg x 84 kaps. 11 614,24 zł za opakowanie 100 mg x 56 kaps.	Średnia realna cena w 2024 r. (styczeń-marzec), na podst. danych otrzymanych od NFZ
Udział poszczególnych opakowań w zużyciu leku Rubraca	[redacted]	[redacted]
Udział poszczególnych opakowań w liczbie zużytych mg leku Zejula	60% (opakowanie 100 mg x 56 kaps.) / 40% (opakowanie 100 mg x 84 kaps.)	Na podst. NFZ 03/12/2024
[redacted]	[redacted]	[redacted]
% pacjentów stosujących dawkę początkową 200 mg/d i 300 mg/d niraparybu	77% (200 mg) / 23% (300 mg)	Badanie PRIMA (populacja ISD – z dostosowaną dawką); EPAR Zejula 2020
Względna intensywność dawki (RDI) niraparybu	0,727	
Koszt podania inhibitora PARP	191,44 zł co 4 tyg.	Zał. 1 do NFZ 109/2024/DGL
Koszt diagnostyki i monitorowania	631,65 zł / miesiąc (1 rok) 405,39 zł / miesiąc (2+ rok)	Zał. 2 do NFZ 109/2024/DGL

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	7 164,77 zł (rukaparyb)	Częstość AEs: badania <i>ATHENA-MONO</i> (Monk 2022) i <i>PRIMA</i> (Gonzalez-Martin 2023)
	11 839,25 zł (niraparyb)	Koszty zdarzeń: zał. 5a do NFZ 132/2024/DSOZ, portal statystyki.nfz.gov.pl
Koszt monitorowania po zakończeniu leczenia w programie	100,98 zł / miesiąc	Zużycie zasobów: <i>Elsa 2022</i> Wycena świadczeń: zał. 1b i 5a do NFZ 132/2024/DSOZ
Czas trwania leczenia podtrzymującego		
Parametry krzywej log-logistycznej PFS	Shape: 1,419 Scale: 19,556 (populacja ITT)	Dopasowanie do danych PFS z <i>ATHENA-MONO</i> (pseudo-IPD wygenerowanych metodą opisaną w Liu 2021), z użyciem pakietu R „flexsurv”
Hazard względny (TTOT vs PFS)	1,37	Oszacowanie własne na podst. <i>ATHENA-MONO</i> (Monk 2022)
Maksymalny czas leczenia	Rukaparyb: 24 miesiące Niraparyb: 36 miesięcy	Wnioskowany program lekowy, <i>ChPL Rubraca</i> (rukaparyb) Opis programu B.50 (MZ 18/12/2024), <i>ChPL Zejula</i> (niraparyb)

Założenia i parametry modelu dla porównania z dodatkowymi komparatorami omówiono szczegółowo w metodyce (zob. Rozdział 4).

5.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Testowane scenariusze analizy wrażliwości dla porównania z głównym komparatorem (niraparybem) zamieszczono w poniższej tabeli.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (MZ 24/10/2023), w tabeli poniżej przedstawiono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej.

Tabela 32. Zestawienie założeń scenariuszy analizy wrażliwości (rukaparyb vs niraparyb).

Scenariusz	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
AW 1: bez dyskontowania kosztów	tak (5%)	nie (0%)	AOTMiT 2016
AW 2: horyzont = 1 rok		1 rok	Założenie własne (horyzont pośredni)
AW 3: horyzont = 2 lata		2 lata	Założenie własne (horyzont max czasu leczenia RUCA)
AW 4: horyzont = 5 lat	3 lata	5 lat	Założenie własne (celem weryfikacji czy podstawowy horyzont 3-letni był wystarczający)
AW 5: cena punktu za świadczenia w programie lekowym-10%	1,77 zł	1,593 zł	Arbitralny zakres zmienności $\pm 10\%$

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Scenariusz	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
AW 6: cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%	1,77 zł	1,947 zł	
[REDAKTOWANE]	■	■	Arbitralny zakres zmienności ±5%
[REDAKTOWANE]	■	■	
AW 9: NIR- RDI (min)	0,727	0,689	95% CI dla RDI w badaniu <i>PRIMA</i> (EPAR <i>Zejula 2020</i>)
AW 10: NIR- RDI (max)	0,727	0,765	
AW 11: odsetek z dawką NIR 200 mg (min)	77%	72%	95% CI dla podst. odsetka w badaniu <i>PRIMA</i> (EPAR <i>Zejula 2020</i>)
AW 12: odsetek z dawką NIR 200 mg (max)	77%	82%	
AW 13: dawki planowe leków	Dawki rzeczywiste leków (z uwzględnieniem redukcji dawkowania i czasowych przerw w leczeniu)	4 tabl. po 300 mg/d (rukaparyb) RDI = 100% (niraparyb)	Założenie własne celem oceny wpływu modyfikacji dawkowania na wyniki
AW 14: krzywa czasu leczenia: wykładnicza	Log-logistyczna	wykładnicza	Alternatywne modele parametryczne dopasowane do danych z <i>ATHENA-MONO</i>
AW 15: krzywa czasu leczenia: Weibulla		Weibulla	
AW 16: krzywa czasu leczenia: log-normalna		log-normalna	
AW 17: krzywa czasu leczenia: gamma		gamma	
AW 18: krzywa czasu leczenia: uogólniony gamma		uogólniony gamma	
AW 19: krzywa czasu leczenia: Gompertza		Gompertza	
AW 20: krzywa czasu leczenia: Kaplan-Meier		Kaplan-Meier	
AW 21: leczenie zgodne z krzywą PFS	HR TTOT vs PFS = 1,37	HR TTOT vs PFS = 1	Założenie czasu leczenia równego czasowi do progresji (+ ograniczenie na max. czas terapii)
AW 22: porównanie pełnych terapii	Czas leczenia zgodny z krzywą TTOT	Maksymalny czas leczenia, tj. 2 lata (rukaparyb) i 3 lata (niraparyb)	Scenariusz porównujący koszty leczenia pacjentów, którzy ukończyli pełny kurs leczenia
AW 23: HR TTOT vs PFS na podst. <i>SOLO1</i>	HR TTOT vs PFS = 1,37	HR TTOT vs PFS = 1,75	Alternatywny HR obliczony na podst. krzywych KM PFS i TTOT dla olaparybu w badaniu <i>SOLO1</i> (<i>DiSilvestro 2023</i>)
AW 24: % z ambulatoryjnym podaniem inhibitorów PARP na podst. NFZ	100% z ambulatoryjnym podaniem inhibitorów PARP	71% z ambulatoryjnym podaniem inhibitorów PARP	Na podst. <i>UR NFZ 29/2024</i>
AW 25: bez korekty połowy cyklu dla kosztów	Z korektą połowy cyklu	Bez korekty połowy cyklu	Założenie własne
AW 26: cena jednostkowa NIR- min	11 614,24 zł (opak. 100 mg × 56 kaps.)	11 483,35 zł (opak. 100 mg × 56 kaps.)	Minimalne i maksymalne ceny miesięczne w 2024 r. wg danych otrzymanych od NFZ
	17 568,23 zł (opak. 100 mg × 84 kaps.)	17 376,07 zł (opak. 100 mg × 84 kaps.)	
AW 27: cena jednostkowa NIR- max	100 mg × 84 kaps.)	11 892,31 zł (opak. 100 mg × 56 kaps.)	

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Scenariusz	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
		17 942,50 zł (opak. 100 mg × 84 kaps.)	
AW 28: RUCA- częstości AEs (min)	Zob. Tabela 21	95% LCL	Minimalne i maksymalne częstości AEs zgodnie z 95%LCL i 95%UCL dla poszczególnych zdarzeń w <i>ATHENA-MONO</i>
AW 29: RUCA- częstości AEs (min)		95% UCL	
AW 30: NIRA- częstości AEs (min)	Zob. Tabela 21	95% LCL	Minimalne i maksymalne częstości AEs zgodnie z 95%LCL i 95%UCL dla poszczególnych zdarzeń w <i>PRIMA</i>
AW 31: NIRA- częstości AEs (min)		95% UCL	

Dla porównania z dodatkowymi komparatorami wykonano dodatkowe scenariusze (AW 32 – vs OLA mono i OLA+BEV oraz AW 33 – vs BEV mono; zob. Tabela 33), nie uwzględniono natomiast scenariuszy dotyczących wyłącznie parametrów niraparybu (AW 9-12,26-27).

Tabela 33. Zestawienie założeń dodatkowych scenariuszy analizy wrażliwości (rukaparyb vs inne komparatory).

Scenariusz	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
AW 32: bez uwzględnienia kontynuacji leczenia OLA > 2 lat	Kontynuacja OLA > 2 lat u 10% pacjentek	Kontynuacja OLA > 2 lat u 0% pacjentek	Dla OLA+BEV scenariusz uzasadniony brakiem możliwości przedłużonej terapii w badaniu <i>PAOLA-1</i>
AW 33: alternatywna dawka BEV mono (7,5 mg/kg)	15 mg/kg mc	7,5 mg/kg mc	Dawka historycznie stosowana w programie B.50; obecnie w ChPL rekomenduje się wyższą dawkę 15 mg/kg

Wyniki analizy wrażliwości względem głównego komparatora przedstawiono w Rozdziale 5.2, a wyniki AW względem dodatkowych komparatorów – w załączniku (Rozdział 12.5).

6 Walidacja modelu

6.1 Walidacja wewnętrzna

Walidację modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów.

6.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania rukaparybu w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień zaawansowania FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (wyniki w Rozdziale 12.2).

6.3 Walidacja zewnętrzna

Celem walidacji zewnętrznej jest porównanie długookresowych wyników modelu z dostępnymi informacjami z badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej. Ze względu na charakter niniejszej analizy (minimalizacja kosztów), przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było zasadne.

7 Wyniki analizy podstawowej - RUCA vs NIR (komparator główny) w całym zakresie wnioskowanych wskazań

7.1 Analiza minimalizacji kosztów

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania produktu leczniczego Rubraca (rukaparyb) i leczenia niraparybem w całej populacji wnioskowanej (ITT), z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez RSS dla produktu Rubraca, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Analiza minimalizacji kosztów, RUCA vs NIR, w populacji ITT, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

	Rukaparyb	Niraparyb	Różnica
Z uwzględnieniem RSS			
Leki	██████████	173 790 zł	██████████
Podanie/wydanie leków	2 958 zł	3 520 zł	-562 zł
Diagnostyka i monitorowanie	7 911 zł	9 006 zł	-1 095 zł

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

	Rukaparyb	Niraparyb	Różnica
Zdarzenia niepożądane	7 165 zł	11 839 zł	-4 674 zł
PFS po zakończeniu leczenia	578 zł	306 zł	272 zł
Koszty całkowite	██████████	198 462 zł	██████████
Bez uwzględnienia RSS			
Leki	██████████	173 790 zł	██████████
Podanie/wydanie leków	2 958 zł	3 520 zł	-562 zł
Diagnostyka i monitorowanie	7 911 zł	9 006 zł	-1 095 zł
Zdarzenia niepożądane	7 165 zł	11 839 zł	-4 674 zł
PFS po zakończeniu leczenia	578 zł	306 zł	272 zł
Koszty całkowite	██████████	198 462 zł	██████████

W przypadku uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, średni całkowity koszt leczenia jednej pacjentki w całym zakresie wnioskowanych wskazań oszacowano na ██████████ dla terapii rukaparybem oraz 198,5 tys. zł dla terapii niraparybem. Koszt leczenia podtrzymującego z zastosowaniem produktu Rubraca jest ██████████ w porównaniu do leczenia niraparybem.

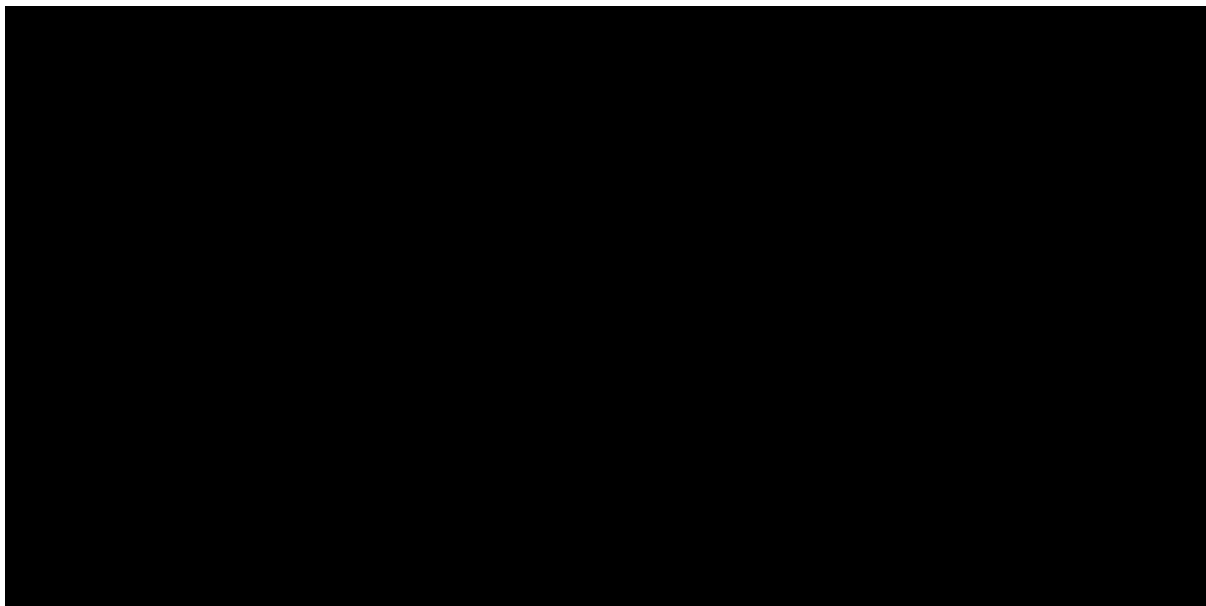
Przy braku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, średni koszt leczenia podtrzymującego rukaparybem jest ██████████ (na 1 pacjentkę) w porównaniu do leczenia niraparybem. Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzielalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Rubraca.

Szczegółową strukturę kosztów całkowitych oraz inkrementalnych w populacji ITT (wariant z uwzględnieniem RSS) przedstawiono dodatkowo na wykresach (Wykres 9, Wykres 10).

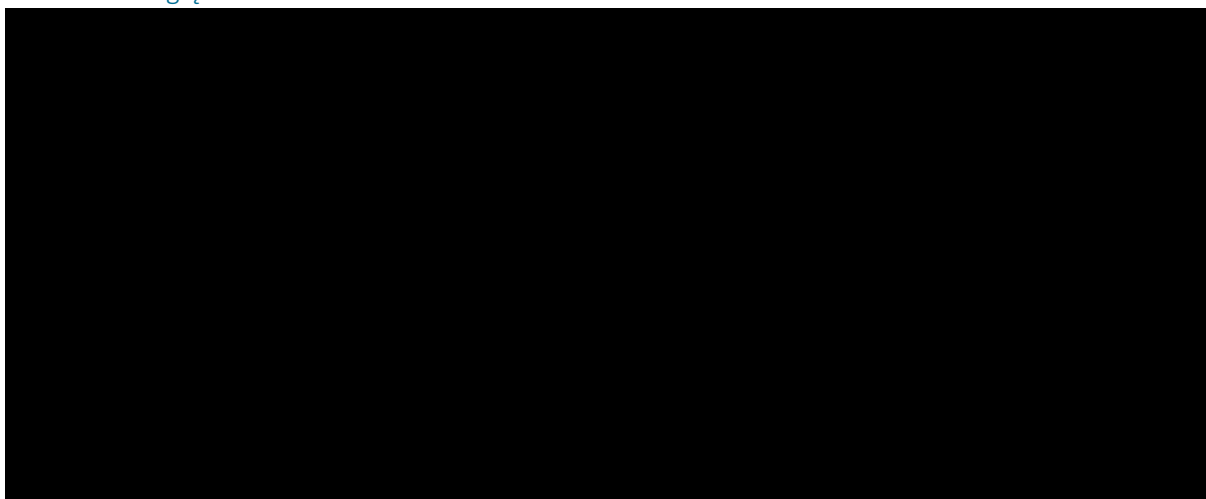
Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 9. Analiza minimalizacji kosztów, koszty całkowite RUCA vs NIR w populacji ITT; z uwzględnieniem RSS.



Wykres 10. Analiza minimalizacji kosztów, koszty inkrementalne RUCA vs NIR w populacji ITT; z uwzględnieniem RSS.



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki CMA w podziale na subpopulacje uwzględnione w modelu, tj. u pacjentek z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRP), u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 (HRD z mBRCA) oraz u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji z brakiem obecności mutacji w genach BRCA1/2 (HRD bez mBRCA), z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia proponowanego RSS.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania rukaparybu i niraparybu w całej populacji wnioskowanej (ITT), w wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (Tabela 37) oraz bez uwzględnienia RSS (Tabela 38).

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości, RUCA vs NIR; w populacji ITT, z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]			Różnica kosztów RUCA vs NIR	Progowa cena zbytu netto Rubraca tabletki powlekane [zł]		
	Rukaparyb	w tym koszt Rubraca	Niraparyb		60 tabl. a 200 mg	60 tabl. a 250 mg	60 tabl. a 300 mg
podstawowy	██████	██████	198 462 zł	██████	██████	██████	██████
AW 1: bez dyskontowania kosztów	██████	██████	203 979 zł	██████	██████	██████	██████
AW 2: horyzont = 1 rok	██████	██████	117 446 zł	██████	██████	██████	██████
AW 3: horyzont = 2 lata	██████	██████	170 535 zł	██████	██████	██████	██████
AW 4: horyzont = 5 lat	██████	██████	198 925 zł	██████	██████	██████	██████
AW 5: cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%	██████	██████	197 209 zł	██████	██████	██████	██████
AW 6: cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%	██████	██████	199 715 zł	██████	██████	██████	██████
██	██████	██████	198 462 zł	██████	██████	██████	██████
██	██████	██████	198 462 zł	██████	██████	██████	██████
AW 9: NIR- RDI (min)	██████	██████	189 428 zł	██████	██████	██████	██████
AW 10: NIR- RDI (max)	██████	██████	207 496 zł	██████	██████	██████	██████
AW 11: odsetek z dawką NIR 200 mg (min)	██████	██████	202 634 zł	██████	██████	██████	██████
AW 12: odsetek z dawką NIR 200 mg (max)	██████	██████	194 290 zł	██████	██████	██████	██████
AW 13: dawki planowe leków	██████	██████	263 723 zł	███	██████	██████	██████
AW 14: krzywa czasu leczenia: wykładnicza	██████	██████	200 208 zł	██████	██████	██████	██████
AW 15: krzywa czasu leczenia: Weibulla	██████	██████	202 245 zł	██████	██████	██████	██████

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

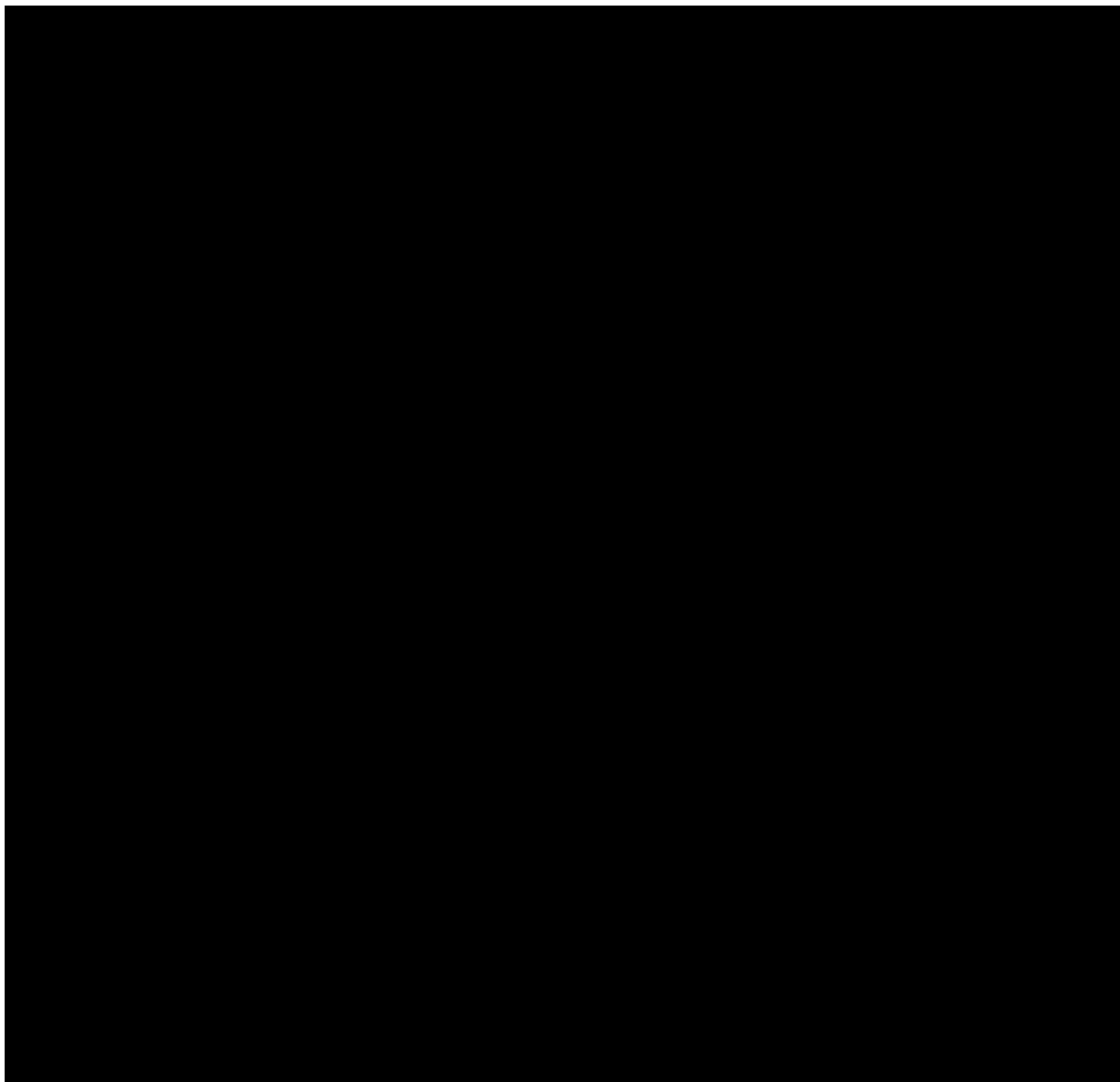


Różnice kosztów RUCA vs NIR w wariacie z uwzględnieniem proponowanego RSS zobrazowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 11. Analiza minimalizacji kosztów, koszty całkowite RUCA vs NIR w populacji ITT; z uwzględnieniem RSS.



Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości, RUCA vs NIR; w populacji ITT, bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]			Różnica kosztów RUCA vs NIR	Progowa cena zbytu netto Rubraca tabletki powlekane [zł]		
	Rukaparyb	w tym koszt Rubraca	Niraparyb		60 tabl. a 200 mg	60 tabl. a 250 mg	60 tabl. a 300 mg
podstawowy	██████	██████	198 462 zł	██████	██████	██████	██████
AW 1: bez dyskontowania kosztów	██████	██████	203 979 zł	██████	██████	██████	██████
AW 2: horyzont = 1 rok	██████	██████	117 446 zł	██████	██████	██████	██████
AW 3: horyzont = 2 lata	██████	██████	170 535 zł	██████	██████	██████	██████
AW 4: horyzont = 5 lat	██████	██████	198 925 zł	██████	██████	██████	██████
AW 5: cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%	██████	██████	197 209 zł	██████	██████	██████	██████
AW 6: cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%	██████	██████	199 715 zł	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	198 462 zł	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	198 462 zł	██████	██████	██████	██████
AW 9: NIR- RDI (min)	██████	██████	189 428 zł	██████	██████	██████	██████
AW 10: NIR- RDI (max)	██████	██████	207 496 zł	██████	██████	██████	██████
AW 11: odsetek z dawką NIR 200 mg (min)	██████	██████	202 634 zł	██████	██████	██████	██████
AW 12: odsetek z dawką NIR 200 mg (max)	██████	██████	194 290 zł	██████	██████	██████	██████
AW 13: dawki planowe leków	██████	██████	263 723 zł	██████	██████	██████	██████
AW 14: krzywa czasu leczenia: wykładnicza	██████	██████	200 208 zł	██████	██████	██████	██████
AW 15: krzywa czasu leczenia: Weibulla	██████	██████	202 245 zł	██████	██████	██████	██████
AW 16: krzywa czasu leczenia: log-normalna	██████	██████	200 778 zł	██████	██████	██████	██████
AW 17: krzywa czasu leczenia: gamma	██████	██████	202 455 zł	██████	██████	██████	██████

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

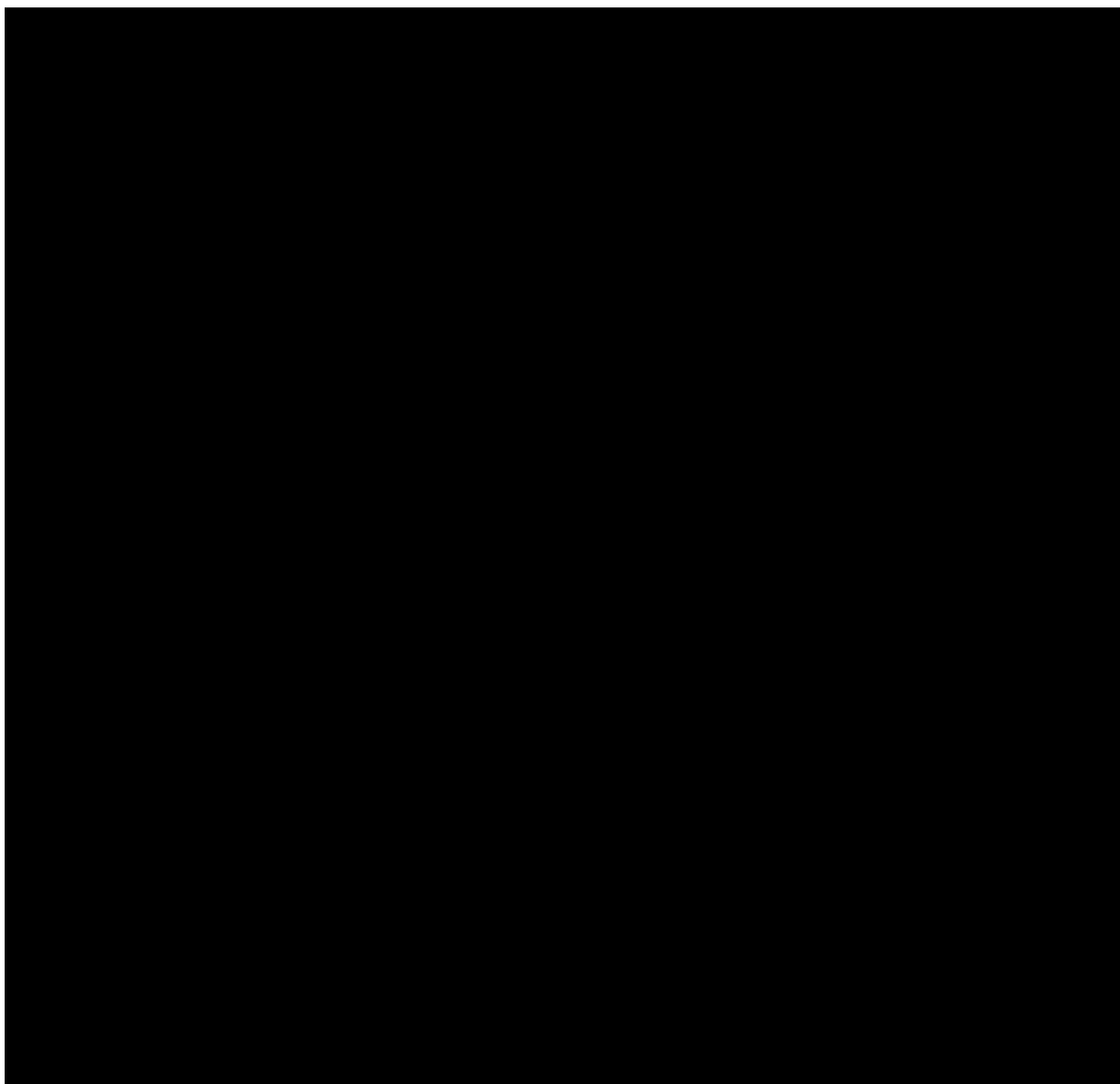
Warto zaznaczyć, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Rubraca.

Różnice kosztów RUCA vs NIR w wariacie bez uwzględnienia proponowanego RSS zobrazowano dodatkowo na poniższym wykresie

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 12. Analiza minimalizacji kosztów, koszty całkowite RUCA vs NIR w populacji ITT; bez uwzględnienia RSS.



Wyniki AW dla dodatkowych potencjalnych komparatorach przedstawiono w załączniku 12.5.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

9 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Rubraca w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień zaawansowania FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Produkt leczniczy Rubraca nie jest obecnie finansowany ze środków budżetowych.

Jako główny komparator dla wnioskowanej interwencji w całym zakresie wnioskowanych wskazań wybrano niraparyb w monoterapii, inhibitor PARP refundowany w ramach programu lekowego „B.50. Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)” (MZ 18/12/2024) we wskazaniach zgodnych z wnioskowanymi dla rukaparybu. Biorąc pod uwagę jednakowy zakres wskazań, zbliżony mechanizm działania oraz brak różnic w skuteczności RUCA i NIR, należy oczekiwać, że niraparyb będzie w praktyce jedynym schematem leczenia podtrzymującego zastępowanym przez wnioskowaną technologię, z tego względu powinien stanowić główny komparator w analizie ekonomicznej. Inne potencjalne technologie opcjonalne refundowane w części wnioskowanych wskazań (olaparyb w monoterapii w subpopulacji z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*, olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD), stosowane w ramach programu lekowego oraz bewacyzumab w monoterapii stosowany w ramach katalogu chemioterapii), potraktowano jako komparatory dodatkowe, gdyż nie będą one w praktyce zastępowane przez wnioskowaną interwencję, tj. objęcie refundacją produktu Rubraca nie spowoduje zmian w udziałach rynkowych tych terapii.

W związku z brakiem wykazania istotnych różnic w efektywności klinicznej między ocenianą interwencją a komparatorami (AKL Rubraca 2024), w analizie przyjęto technikę minimalizacji kosztów.

W ramach analizy kosztów uwzględniono koszty porównywanych interwencji (rukaparyb; niraparyb; olaparyb; olaparyb + bewacyzumab, bewacyzumab), a także koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz dodatkowo koszty po zakończeniu leczenia w programie (w okresie wolnym od progresji).

W analizie podstawowej z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Rubraca, wnioskowana interwencja jest

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej –

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych, a także dodatkowe przeszukiwanie na portalach internetowych zagranicznych agencji HTA (Rozdział 12.2). W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych publikowanych badań, które spełniały zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu badań ekonomicznych. Jedynie w raporcie NICE z oceny wniosku refundacyjnego produktu Rubraca w Anglii i Walii przedstawiono opis analizy ekonomicznej wnioskodawcy (*NICE ID5100 2024*). Analizę przeprowadzono w populacji pacjentów bez mutacji w genach BRCA1/2 (podzielonej dodatkowo na dwie subpopulacje: z HRD bez mBRCA oraz bez HRD), tj. zawężonej względem wskazań wnioskowanych w warunkach polskich. Komparatorami dla rukaparybu były: brak leczenia podtrzymującego, bewacyzumab w monoterapii oraz (wyłącznie w subpopulacji z HRD) bewacyzumab w skojarzeniu z olaparybem. W odróżnieniu od niniejszego modelu, nie przeprowadzono natomiast porównania z niraparybem; porównanie z olaparybem w monoterapii nie było z kolei zasadne ze względu na brak stosowania OLA u pacjentów bez obecności mutacji guza BRCA1/2. Analizę w warunkach brytyjskich przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności, wykorzystując wyniki badania *ATHENA-MONO* i porównania pośredniego (MAIC i standardowego nieskorygowanego ITC) z OLA+BEV i BEV na podstawie badań *ATHENA-MONO* i *PAOLA-1*. Wyniki analizy wskazują na kosztową efektywność rukaparybu względem bewacyzumabu (niższy koszt i wyższy efekt zdrowotny,

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

tj. rukaparyb stanowił strategię dominującą nad BEV). Wyniki dla porównania z rutynową obserwacją (brak leczenia podtrzymującego) były bardziej niejednoznaczne – o ile w podgrupie z HRD bez mBRCA, ICUR dla rukaparybu (<5 000 £/QALY) mieścił się znacznie poniżej progu WTP (20 000-30 000 £/QALY), o tyle w subpopulacji bez HRD wynik znajdował się na granicy opłacalności (ICUR = 20 000 £/QALY) względem niższego progu WTP w warunkach brytyjskich. Z kolei w porównaniu ze schematem OLA+BEV, rukaparyb był strategią mniej kosztowną i mniej skuteczną, co oznacza, że obliczony współczynnik ICUR odnosił się do komparatora (vs rukaparyb). Wartość ICUR kilkakrotnie przekraczała próg opłacalności (152 tys. £ vs 20-30 tys. £), co oznacza, że OLA+BEV nie jest efektywny kosztowo względem rukaparybu w warunkach brytyjskich (tj. rukaparyb jest opłacalny względem OLA+BEV). Ze względu na różnice w zakresie: populacji, zakresu komparatorów oraz technice analitycznej (CMA vs CUA), wyniki modelu ocenianego przez NICE trudno jednak bezpośrednio odnieść do wyników niniejszej analizy. O ile przeprowadzenie CUA dla porównania z brakiem leczenia podtrzymującego nie budzi wątpliwości w świetle wykazania istotnie wyższej skuteczności rukaparybu względem placebo w badaniu *ATHENA-MONO*, o tyle ocena istotności statystycznej i klinicznej różnic względem schematów z bewacyzumabem jest utrudniona ze względu na zacierzenie w dokumencie *NICE ID5100 2024* wyników porównania pośredniego oraz wyników zdrowotnych uzyskanych w modelu ekonomicznym.

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 10.

10 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy przedstawiono w punktach poniżej:

- Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących rukaparyb z uwzględnionymi komparatorami, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego (*AKL Rubraca 2024*), co definiuje charakter analizy ekonomicznej jako ocenę minimalizacji kosztów. Ze względu na ograniczenia metodologiczne, wyniki porównania pośredniego są mniej wiarygodne względem porównania *head-to-head*, co może wpływać na wyniki analizy. Ponadto porównanie pośrednie z dodatkowymi komparatorami (OLA+BEV i BEV) charakteryzowało się bardzo niską wiarygodnością ze względu na konieczność wykorzystania wyników innego porównania pośredniego (MAIC) celem oceny interwencji
- Ze względu na brak danych dot. szczegółowego rozkładu czasu leczenia rukaparybem, modelowanie TTOT przeprowadzono przyjmując jako punkt wyjścia krzywe czasu wolnego od progresji,

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

które następnie skorygowano hazardem względnym oraz maksymalnym czasem leczenia określonym dla poszczególnych leków. Z tego względu przyjęte krzywe czasu leczenia są obarczone niepewnością, jednak przeprowadzona walidacja wykazała bardzo wysoką zgodność mediany i średniego czasu leczenia w przyjętym modelu log-logistycznym z wynikami raportowanymi w badaniu *ATHENA-MONO*.

11 Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Rubraca jest [REDACTED] [REDACTED] względem niraparybu w leczeniu podtrzymującej pierwszej linii u chorych na zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny. W porównaniu z dodatkowymi potencjalnymi komparatorami, rukaparyb jest [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].

Terapia podtrzymująca po odpowiedzi na standardowe leczenie zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, daje możliwość wydłużenia okresu wolnego od choroby. Jak wykazano w badaniu rejestracyjnym *ATHENA-MONO* rukaparyb wydłużał przeżycie wolne od progresji niezależnie od statusu mutacji *BRCA*. Wnioskowane objęcie refundacją produktu leczniczego Rubraca umożliwiłoby poszerzenie dostępu do skutecznej opcji leczenia chorych oraz prowadzenie leczenia podtrzymującego niezależnie od cech molekularnych nowotworu, stanowiąc skuteczną alternatywę dla obecnie refundowanego w całym zakresie wnioskowanych wskazań niraparybu.

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

12 Załączniki

12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

12.2 Wyniki podstawowej analizy minimalizacji kosztów z dodatkowymi potencjalnymi komparatorami

12.2.1 RUCA vs OLA w podgrupie chorych z mutacją genów BRCA1/2 (komparator dodatkowy)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania produktu leczniczego Rubraca (rukaparyb) i leczenia olaparybem w populacji pacjentek z mutacją genów BRCA1/2, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez RSS, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Analiza minimalizacji kosztów, RUCA vs OLA, w populacji mBRCA, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

	Rukaparyb	Olaparyb	Różnica
Z uwzględnieniem RSS			
Leki	[REDACTED]	359 757 zł	[REDACTED]
Podanie/wydanie leków	3 785 zł	4 266 zł	-481 zł
Diagnostyka i monitorowanie	9 811 zł	10 747 zł	-936 zł
Zdarzenia niepożądane	7 165 zł	3 716 zł	3 449 zł
PFS po zakończeniu leczenia	1 717 zł	1 486 zł	231 zł
Koszty całkowite	[REDACTED]	379 972 zł	[REDACTED]
Bez uwzględnienia RSS			
Leki	[REDACTED]	359 757 zł	[REDACTED]
Podanie/wydanie leków	3 785 zł	4 266 zł	-481 zł

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

	Rukaparyb	Olaparyb	Różnica
Diagnostyka i monitorowanie	9 811 zł	10 747 zł	-936 zł
Zdarzenia niepożądane	7 165 zł	3 716 zł	3 449 zł
PFS po zakończeniu leczenia	1 717 zł	1 486 zł	231 zł
Koszty całkowite	██████████	379 972 zł	██████████

W przypadku uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka średni całkowity koszt leczenia w podgrupie pacjentek z mutacją genów BRCA1/2 oszacowano na ██████████ dla terapii rukaparybem oraz ██████████ dla terapii olaparybem, w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę. Koszt leczenia produktem Rubraca jest ██████████ w porównaniu do leczenia olaparybem.

Przy braku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, średni całkowity koszt leczenia pacjentek z mutacją genów BRCA1/2 oszacowano na ██████████ (rukaparyb) oraz ██████████ (olaparyb) w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Koszt terapii lekiem Rubraca jest ██████████ w porównaniu do leczenia olaparybem.

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Rubraca.

12.2.2 RUCA vs OLA+BEV w podgrupie chorych z mutacją genów BRCA1/2 lub niedoborem homologicznej rekombinacji (komparator dodatkowy)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania produktu leczniczego Rubraca (rukaparyb) oraz terapii skojarzonej olaparybem i bewacyzumabem w populacji pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD), z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez RSS, przedstawiono w poniższej tabeli.

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 40. Analiza minimalizacji kosztów, RUCA vs OLA+BEV, w populacji HRD (z/bez mBRCA), z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

	Rukaparyb	Olaparyb + bewacyzumab	Różnica
Z uwzględnieniem RSS			
Leki	██████████	341 683 zł	██████████
Podanie/wydanie leków	3 414 zł	13 714 zł	-10 299 zł
Diagnostyka i monitorowanie	8 973 zł	9 909 zł	-936 zł
Zdarzenia niepożądane	7 165 zł	5 509 zł	1 656 zł
PFS po zakończeniu leczenia	1 352 zł	1 121 zł	231 zł
Koszty całkowite	██████████	371 935 zł	██████████
Bez uwzględnienia RSS			
Leki	██████████	341 683 zł	██████████
Podanie/wydanie leków	3 414 zł	13 714 zł	-10 299 zł
Diagnostyka i monitorowanie	8 973 zł	9 909 zł	-936 zł
Zdarzenia niepożądane	7 165 zł	5 509 zł	1 656 zł
PFS po zakończeniu leczenia	1 352 zł	1 121 zł	231 zł
Koszty całkowite	██████████	371 935 zł	██████████

W przypadku uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka średni całkowity koszt leczenia w podgrupie HRD (z lub bez mutacji w genach *BRCA1/2*) oszacowano na ██████████ dla terapii rukaparybem oraz ██████████ dla terapii skojarzonej olaparybem i bewacyzumabem, w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Koszt leczenia produktem Rubraca jest ██████████ w porównaniu do leczenia OLA+BEV.

Przy braku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, średni całkowity koszt leczenia pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji oszacowano na ██████████ (rukaparyb) oraz ██████████ (OLA+BEV) w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę. Koszt terapii lekiem Rubraca jest ██████████ w porównaniu do leczenia olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem.

W kolejnej tabeli podsumowano koszty całkowite terapii rukaparybem w porównaniu z terapią skojarzoną OLA+BEV w podgrupach HRD z mBRCA oraz HRD bez mBRCA, z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia proponowanego RSS.

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 41. Analiza minimalizacji kosztów, RUCA vs OLA+BEV, koszty całkowite względem podgrup, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

	Rukaparyb	Olaparyb + bewacyzumab	Różnica
Z uwzględnieniem RSS			
HRD (z mBRCA)	████████	405 484 zł	████████
HRD (bez mBRCA)	████████	336 723 zł	████████
Bez uwzględnienia RSS			
HRD (z mBRCA)	████████	405 484 zł	████████
HRD (bez mBRCA)	████████	336 723 zł	████████

12.2.3 RUCA vs BEV w całej populacji wnioskowanej (komparator dodatkowy)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania produktu leczniczego Rubraca (rukaparyb) i leczenia bewacyzumabem w populacji wnioskowanej, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez RSS, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Analiza minimalizacji kosztów, RUCA vs BEV, w populacji ITT, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

	Rukaparyb	Bewacyzumab	Różnica
Z uwzględnieniem RSS			
Leki	████████	12 561 zł	████████
Podanie/wydanie leków	2 958 zł	6 586 zł	-3 628 zł
Diagnostyka i monitorowanie	7 911 zł	3 150 zł	4 761 zł
Zdarzenia niepożądane	7 165 zł	2 847 zł	4 318 zł
PFS po zakończeniu leczenia	181 zł	950 zł	-769 zł
Koszty całkowite	████████	26 095 zł	████████
Bez uwzględnienia RSS			
Leki	████████	12 561 zł	████████
Podanie/wydanie leków	2 958 zł	6 586 zł	-3 628 zł
Diagnostyka i monitorowanie	7 911 zł	3 150 zł	4 761 zł
Zdarzenia niepożądane	7 165 zł	2 847 zł	4 318 zł
PFS po zakończeniu leczenia	181 zł	950 zł	-769 zł
Koszty całkowite	████████	26 095 zł	████████

W przypadku uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka średni całkowity koszt leczenia w populacji wnioskowanej oszacowano na ██████████ dla terapii rukaparybem

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

oraz [REDAKTOWANE] dla terapii bewacyzumabem, w przeliczeniu na jedną leczoną pacjentkę. Koszt leczenia produktem Rubraca jest [REDAKTOWANE] w porównaniu do leczenia bewacyzumabem.

Przy braku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, średni całkowity koszt leczenia w całej populacji wnioskowanej oszacowano na [REDAKTOWANE] (rukaparyb) oraz [REDAKTOWANE] (bewacyzumab) w przeliczeniu na jedną pacjentkę. Koszt terapii lekiem Rubraca jest [REDAKTOWANE] w porównaniu do leczenia BEV.

W kolejnej tabeli podsumowano koszty całkowite terapii rukaparybem w porównaniu z bewacyzumabem u pacjentek z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRP), u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 (HRD z mBRCA) oraz u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji z brakiem obecności mutacji w genach BRCA1/2 (HRD bez mBRCA).

Tabela 43. Analiza minimalizacji kosztów, RUCA vs BEV, koszty całkowite względem podgrup, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

	Rukaparyb	Bewacyzumab	Różnica
Z uwzględnieniem RSS			
HRP	[REDAKTOWANE]	25 002 zł	[REDAKTOWANE]
HRD (z mBRCA)	[REDAKTOWANE]	27 950 zł	[REDAKTOWANE]
HRD (bez mBRCA)	[REDAKTOWANE]	26 539 zł	[REDAKTOWANE]
Bez uwzględnienia RSS			
HRP	[REDAKTOWANE]	25 002 zł	[REDAKTOWANE]
HRD (z mBRCA)	[REDAKTOWANE]	27 950 zł	[REDAKTOWANE]
HRD (bez mBRCA)	[REDAKTOWANE]	26 539 zł	[REDAKTOWANE]

12.3 Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

12.3.1 RUCA vs NIR w całym zakresie wnioskowanych wskazań (komparator główny)

Tabela 44. Analiza kosztów-konsekwencji, RUCA vs NIR, w populacji ITT.

	Rukaparyb	NIR	Źródło
Zestawienie składowych kosztów			
Leki	[REDAKTOWANE]	173 790 zł	Zgodnie z założeniami opisanymi w analizie minimalizacji kosztów (analiza podstawowa)
Podanie/wydanie leków	2 958 zł	3 520 zł	

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

	Rukaparyb	NIR	Źródło
Diagnostyka i monitorowanie	7 911 zł	9 006 zł	
Zdarzenia niepożądane	7 165 zł	11 839 zł	
PFS po zakończeniu leczenia	578 zł	306 zł	
Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych			
Czas przeżycia całkowitego (OS), mediana (95% CI) [mies.]	data odcięcia danych 23.03.2022: 38,8 (38,8; NO)	46,6	RUCA: badanie ATHENA-MONO (EPAR Rubraca 2023) NIR: badanie PRIMA (Monk 2024)
	data odcięcia danych 09.03.2023: NO (NO; NO)		
Odsetek z 1-letnim OS (95% CI)	93% (90%; 95%)	94%	
Odsetek z 2-letnim OS (95% CI)	77% (72%; 81%)	81%	RUCA: badanie ATHENA-MONO (EPAR Rubraca 2023)
Odsetek z 3-letnim OS (95% CI)	67%	63%	NIR: badanie PRIMA (Monk 2024)
Odsetek z 4-letnim OS (95% CI)	b.d.	48%	
Odsetek z 5-letnim OS (95% CI)	b.d.	42%	
OS, HR vs placebo	0,83 (0,53; 1,17)	0,63 (0,38; 1,03)	RUCA: badanie ATHENA-MONO (Kristeleit 2024) NIR: badanie PRIME (Li 2023)
Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS), mediana (95% CI) [mies.]	20,2 (15,2;24,7) – ocena badaczy 25,9 (16,8; NO) – ocena BIRC	27,6 (19,4;NO) – ocena badaczy (badanie PRIME) 11,4 (bd.) – ocena badaczy (badanie PRIMA) 24,8 (19,2; NO) – ocena BIRC (badanie PRIME)	RUCA: badanie ATHENA-MONO (Monk 2022) NIR: badania PRIME (Li 2023) i PRIMA (Mirza 2023)
PFS, HR vs placebo (ocena badaczy)	0,52 (0,40; 0,68)	0,47 (0,36; 0,62) – badanie PRIME 0,68 (0,48; 0,96) – badanie PRIMA	RUCA: badanie ATHENA-MONO (Monk 2022) NIR: badania PRIME (Li 2023) i PRIMA (Mirza 2023)
PFS, HR vs placebo (ocena BIRC)	0,47 (0,36; 0,63)	0,45 (0,34; 0,60) – badanie PRIME 0,69 (0,48; 0,98) – badanie PRIMA	RUCA: badanie ATHENA-MONO (Monk 2022) NIR: badania PRIME (Li 2023) i PRIMA (Mirza 2023)

12.3.2 RUCA vs OLA w podgrupie chorych z mutacją genów BRCA1/2 (komparator dodatkowy)

Tabela 45. Analiza kosztów-konsekwencji, RUCA vs OLA, w populacji mBRCA.

	Rukaparyb	OLA	Źródło
Zestawienie składowych kosztów			
Leki	██████████ ██████████	359 757 zł	

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

	Rukaparyb	OLA	Źródło
Podanie/wydanie leków	3 785 zł	4 266 zł	
Diagnostyka i monitorowanie	9 811 zł	10 747 zł	Zgodnie z założeniami opisanymi w analizie minimalizacji kosztów (analiza podstawowa)
Zdarzenia niepożądane	7 165 zł	3 716 zł	
PFS po zakończeniu leczenia	1 717 zł	1 486 zł	
Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych			
Czas przeżycia całkowitego (OS), mediana (95% CI) [mies.]	Bd.	NO	RUCA: badanie ATHENA-MONO (EPAR Rubraca 2023) OLA: badanie SOLO-1 (DiSilvestro 2023)
OS, HR vs placebo	1,51 (0,47; 4,86)	0,55 (0,40; 0,76)	RUCA: badanie ATHENA-MONO (EPAR Rubraca 2023) OLA: badanie SOLO-1 (DiSilvestro 2023)
Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS), mediana (95% CI) [mies.]	NO	NO	RUCA: badanie ATHENA-MONO (Monk 2022) OLA: badanie SOLO-1 (Moore 2018)
PFS, HR vs placebo (ocena badaczy)	0,40 (0,21; 0,75)	0,30 (0,23; 0,41)	RUCA: badanie ATHENA-MONO (Monk 2022) OLA: badanie SOLO-1 (Moore 2018)
PFS, HR vs placebo (ocena BIRC)	0,48 (0,23; 1,00)	0,28 (0,20; 0,39)	RUCA: badanie ATHENA-MONO (Monk 2022) OLA: badanie SOLO-1 (Moore 2018)

12.3.3 RUCA vs OLA+BEV w podgrupie chorych z mutacją genów BRCA1/2 lub niedoborem homologicznej rekombinacji (komparator dodatkowy)

Tabela 46. Analiza kosztów-konsekwencji, RUCA vs OLA+BEV, w populacji HRD (z/bez mBRCA).

	Rukaparyb	OLA+BEV	Źródło
Zestawienie składowych kosztów			
Leki		341 683 zł	
Podanie/wydanie leków	3 414 zł	13 714 zł	Zgodnie z założeniami opisanymi w analizie minimalizacji kosztów (analiza podstawowa)
Diagnostyka i monitorowanie	8 973 zł	9 909 zł	
Zdarzenia niepożądane	7 165 zł	5 509 zł	
PFS po zakończeniu leczenia	1 352 zł	1 121 zł	

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

	Rukaparyb	OLA+BEV	Źródło
Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych			
Czas przeżycia całkowitego (OS), mediana (95% CI) [mies.]	data odcięcia danych 23.03.2022: NO (NO; NO) data odcięcia danych 09.03.2023: NO (NO; NO)	75,2	RUCA: badanie ATHENA-MONO (EPAR Rubraca 2023) OLA+BEV: badanie PAOLA-1 (Ray-Coquard 2023)
Odsetek z 2-letnim OS (95% CI)	85% (79%; 90%)	90%	RUCA: badanie ATHENA-MONO (EPAR Rubraca 2023) OLA+BEV: badanie PAOLA-1 (Ray-Coquard 2023)
Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS), mediana (95% CI) [mies.]	28,7 (23,0; NO) – ocena badaczy NO (28,7; NO) – ocena BIRC	37,2	RUCA: badanie ATHENA-MONO (Monk 2022) OLA+BEV: badanie PAOLA-1 (Ray-Coquard 2019)

12.3.4 RUCA vs BEV w całej populacji wnioskowanej (komparator dodatkowy)

Tabela 47. Analiza kosztów-konsekwencji, RUCA vs BEV, w populacji ITT (HRP/HRD)

	Rukaparyb	BEV	Źródło
Zestawienie składowych kosztów			
Leki		12 561 zł	
Podanie/wydanie leków	2 958 zł	6 586 zł	Zgodnie z założeniami opisanymi w analizie minimalizacji kosztów (analiza podstawowa)
Diagnostyka i monitorowanie	7 911 zł	3 150 zł	
Zdarzenia niepożądane	7 165 zł	2 847 zł	
PFS po zakończeniu leczenia	181 zł	950 zł	
Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych			
Czas przeżycia całkowitego (OS), mediana (95% CI) [mies.]	data odcięcia danych 23.03.2022: 38,8 (38,8; NO) data odcięcia danych 09.03.2023: NO (NO; NO)	51,6	RUCA: badanie ATHENA-MONO (EPAR Rubraca 2023) BEV: badanie PAOLA-1 (Ray-Coquard 2023)
Odsetek z 2-letnim OS (95% CI)	77% (72%; 81%)	78%	RUCA: badanie ATHENA-MONO (EPAR Rubraca 2023) BEV: badanie PAOLA-1 (Ray-Coquard 2023)
Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS), mediana (95% CI) [mies.]	20,2 (15,2;24,7) – ocena badaczy 25,9 (16,8; NO) – ocena BIRC	16,6	RUCA: badanie ATHENA-MONO (Monk 2022) BEV: badanie PAOLA-1 (Ray-Coquard 2019)

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

12.4 Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Rubraca względem dodatkowych potencjalnych komparatorów

Wyniki analizy progowej dla ceny leku Rubraca w porównaniu do przyjętych w analizie komparatorów dodatkowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Wyniki analizy progowej produktu Rubraca; analiza podstawowa RUCA vs komparatory dodatkowe.

	Rubraca 200 mg	Rubraca 250 mg	Rubraca 300 mg
RUCA vs OLA w populacji mBRCA			
Cena zbytu netto	██████	██████	██████
Cena hurtowa	██████	██████	██████
Cena hurtowa brutto	██████	██████	██████
RUCA vs OLA+BEV, w populacji HRD (z/bez mBRCA)			
Cena zbytu netto	██████	██████	██████
Cena hurtowa	██████	██████	██████
Cena hurtowa brutto	██████	██████	██████
RUCA vs BEV, w populacji ITT			
Cena zbytu netto	██████	██████	██████
Cena hurtowa	██████	██████	██████
Cena hurtowa brutto	██████	██████	██████



Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

12.5 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z dodatkowymi potencjalnymi komparatorami

12.5.1 RUCA vs OLA w podgrupie chorych z mutacją genów BRCA1/2 (komparator dodatkowy)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania rukaparybu i olaparybu w populacji chorych z mutacją genów BRCA1/2 (mBRCA), w wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (Tabela 49) oraz bez uwzględnienia RSS (Tabela 50).

Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości, RUCA vs OLA, w populacji mBRCA, z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]			Różnica kosztów RUCA vs OLA	Progowa cena zbytu netto Rubraca tabletki powlekane [zł]		
	Rukaparyb	w tym koszt Rubraca	Olaparyb		60 tabl. a 200 mg	60 tabl. a 250 mg	60 tabl. a 300 mg
Podstawowy	████████	████████	379 972 zł	████████	████████	████████	████████
AW 1: bez dyskontowania kosztów	████████	████████	393 048 zł	████████	████████	████████	████████
AW 2: horyzont = 1 rok	████████	████████	201 841 zł	████████	████████	████████	████████
AW 3: horyzont = 2 lata	████████	████████	337 518 zł	████████	████████	████████	████████
AW 4: horyzont = 3 lata	████████	████████	355 740 zł	████████	████████	████████	████████
AW 5: cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%	████████	████████	378 471 zł	████████	████████	████████	████████
AW 6: cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%	████████	████████	381 474 zł	████████	████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████	379 972 zł	████████	████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████	379 972 zł	████████	████████	████████	████████
AW 13: dawki planowe leków	████████	████████	389 975 zł	████████	████████	████████	████████
AW 14: krzywa czasu leczenia: wykładnicza	████████	████████	375 023 zł	████████	████████	████████	████████
AW 15: krzywa czasu leczenia: Weibulla	████████	████████	381 591 zł	████████	████████	████████	████████

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości, RUCA vs OLA, w populacji mBRCA, bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]			Różnica kosztów RUCA vs OLA	Progowa cena zbytu netto Rubraca tabletki powlekane [zł]		
	Rukaparyb	w tym koszt Rubraca	Olaparyb		60 tabl. a 200 mg	60 tabl. a 250 mg	60 tabl. a 300 mg
Podstawowy	██████	██████	379 972 zł	██████	██████	██████	██████
AW 1: bez dyskontowania kosztów	██████	██████	393 048 zł	██████	██████	██████	██████
AW 2: horyzont = 1 rok	██████	██████	201 841 zł	██████	██████	██████	██████
AW 3: horyzont = 2 lata	██████	██████	337 518 zł	██████	██████	██████	██████
AW 4: horyzont = 3 lata	██████	██████	355 740 zł	██████	██████	██████	██████
AW 5: cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%	██████	██████	378 471 zł	██████	██████	██████	██████
AW 6: cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%	██████	██████	381 474 zł	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	379 972 zł	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	379 972 zł	██████	██████	██████	██████
AW 13: dawki planowe leków	██████	██████	389 975 zł	██████	██████	██████	██████
AW 14: krzywa czasu leczenia: wykładnicza	██████	██████	375 023 zł	██████	██████	██████	██████
AW 15: krzywa czasu leczenia: Weibulla	██████	██████	381 591 zł	██████	██████	██████	██████
AW 16: krzywa czasu leczenia: log-normalna	██████	██████	377 146 zł	██████	██████	██████	██████
AW 17: krzywa czasu leczenia: gamma	██████	██████	381 963 zł	██████	██████	██████	██████
AW 18: krzywa czasu leczenia: uogólniony gamma	██████	██████	380 556 zł	██████	██████	██████	██████

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

12.5.2 RUCA vs OLA+BEV w podgrupie chorych z mutacją genów BRCA1/2 lub niedoborem homologicznej rekombinacji (komparator dodatkowy)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania leczenia rukaparybem i terapii skojarzonej olaparybem i bewacyzumabem w populacji chorych z mutacją genów BRCA1/2 lub niedoborem homologicznej rekombinacji, w wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (Tabela 51) oraz bez uwzględnienia RSS (Tabela 52).

Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości, RUCA vs OLA+BEV, w populacji HRD (z/bez mBRCA), z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]			Różnica kosztów RUCA vs OLA+BEV	Progowa cena zbytu netto Rubraca tabletki powlekane [zł]		
	Rukaparyb	w tym koszt Rubraca	Olaparyb + bewacyzumab		60 tabl. a 200 mg	60 tabl. a 250 mg	60 tabl. a 300 mg
Podstawowy	██████	██████	371 935 zł	██████	██████	██████	██████
AW 1: bez dyskontowania kosztów	██████	██████	383 639 zł	██████	██████	██████	██████
AW 2: horyzont = 1 rok	██████	██████	219 324 zł	██████	██████	██████	██████
AW 3: horyzont = 2 lata	██████	██████	330 424 zł	██████	██████	██████	██████
AW 4: horyzont = 3 lata	██████	██████	348 275 zł	██████	██████	██████	██████
AW 5: cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%	██████	██████	369 573 zł	██████	██████	██████	██████
AW 6: cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%	██████	██████	374 298 zł	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	371 935 zł	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	371 935 zł	██████	██████	██████	██████
AW 13: dawki planowe leków	██████	██████	387 287 zł	██████	██████	██████	██████
AW 14: krzywa czasu leczenia: wykładnicza	██████	██████	367 042 zł	██████	██████	██████	██████
AW 15: krzywa czasu leczenia: Weibulla	██████	██████	375 605 zł	██████	██████	██████	██████

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości, RUCA vs OLA+BEV, w populacji HRD (z/bez mBRCA), bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]			Różnica kosztów RUCA vs OLA+BEV	Progowa cena zbytu netto Rubraca tabletki powlekane [zł]		
	Rukaparyb	w tym koszt Rubraca	Olaparyb + bewacyzumab		60 tabl. a 200 mg	60 tabl. a 250 mg	60 tabl. a 300 mg
Podstawowy			371 935 zł				
AW 1: bez dyskontowania kosztów			383 639 zł				
AW 2: horyzont = 1 rok			219 324 zł				
AW 3: horyzont = 2 lata			330 424 zł				
AW 4: horyzont = 3 lata			348 275 zł				
AW 5: cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%			369 573 zł				
AW 6: cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%			374 298 zł				
			371 935 zł				
			371 935 zł				
AW 13: dawki planowe leków			387 287 zł				
AW 14: krzywa czasu leczenia: wykładnicza			367 042 zł				
AW 15: krzywa czasu leczenia: Weibulla			375 605 zł				
AW 16: krzywa czasu leczenia: log-normalna			371 418 zł				
AW 17: krzywa czasu leczenia: gamma			376 782 zł				
AW 18: krzywa czasu leczenia: uogólniony gamma			372 465 zł				

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wariant	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]			Różnica kosztów RUCA vs OLA+BEV	Progowa cena zbytu netto Rubraca tabletki powlekane [zł]		
	Rukaparyb	w tym koszt Rubraca	Olaparyb + bewacyzumab		60 tabl. a 200 mg	60 tabl. a 250 mg	60 tabl. a 300 mg
AW 19: krzywa czasu leczenia: Gompertza			366 359 zł				
AW 20: krzywa czasu leczenia: Kaplan-Meier			367 512 zł				
AW 21: leczenie zgodne z krzywą PFS			399 188 zł				
AW 22: porównanie pełnych terapii			452 134 zł				
AW 23: HR TTOT vs PFS na podst. SOLO1			371 935 zł				
AW 24: % z ambulatoryjnym podaniem inhibitorów PARP na podst. NFZ			373 936 zł				
AW 25: bez korekty połowy cyklu dla kosztów			381 283 zł				
AW 28: RUCA- częstości AEs (min)			371 935 zł				
AW 29: RUCA- częstości AEs (max)			371 935 zł				
AW 30: OLA+BEVA- częstości AEs (min)			370 326 zł				
AW 31: OLA+BEVA- częstości AEs (max)			373 557 zł				
AW 32: bez uwzględnienia kontynuacji leczenia OLA > 2 lat			330 774 zł				

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej –

12.5.3 RUCA vs BEV w całej populacji wnioskowanej (komparator dodatkowy)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania rukaparybu i bewacyzumabu w całej populacji wnioskowanej (ITT), w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (Tabela 53) oraz bez uwzględnienia RSS (Tabela 54).

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskoróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości, RUCA vs BEV, w populacji ITT, z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]			Różnica kosztów RUCA vs BEV	Progowa cena zbytu netto Rubraca tabletki powlekane [zł]		
	Rukaparyb	w tym koszt Rubraca	Bewacyzumab		60 tabl. a 200 mg	60 tabl. a 250 mg	60 tabl. a 300 mg
Podstawowy	████████	████████	26 095 zł	████████	████████	████████	████████
AW 1: bez dyskontowania kosztów	████████	████████	26 126 zł	████████	████████	████████	████████
AW 2: horyzont = 1 rok	████████	████████	25 465 zł	████████	████████	████████	████████
AW 3: horyzont = 3 lata	████████	████████	26 492 zł	████████	████████	████████	████████
AW 4: horyzont = 5 lat	████████	████████	26 955 zł	████████	████████	████████	████████
AW 5: cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%	████████	████████	25 121 zł	████████	████████	████████	████████
AW 6: cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%	████████	████████	27 068 zł	████████	████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████	26 095 zł	████████	████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████	26 095 zł	████████	████████	████████	████████
AW 13: dawki planowe leków	████████	████████	27 413 zł	████████	████████	████████	████████
AW 14: krzywa czasu leczenia: wykładnicza	████████	████████	25 377 zł	████████	████████	████████	████████
AW 15: krzywa czasu leczenia: Weibulla	████████	████████	25 991 zł	████████	████████	████████	████████
AW 16: krzywa czasu leczenia: log-normalna	████████	████████	26 155 zł	████████	████████	████████	████████
AW 17: krzywa czasu leczenia: gamma	████████	████████	26 194 zł	████████	████████	████████	████████
AW 18: krzywa czasu leczenia: uogólniony gamma	████████	████████	26 152 zł	████████	████████	████████	████████
AW 19: krzywa czasu leczenia: Gompertza	████████	████████	25 222 zł	████████	████████	████████	████████
AW 20: krzywa czasu leczenia: Kaplan-Meier	████████	████████	26 266 zł	████████	████████	████████	████████
AW 21: leczenie zgodne z krzywą PFS	████████	████████	26 831 zł	████████	████████	████████	████████

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wariant	Koszt terapii 1 pacjentki [zł]			Różnica kosztów RUCA vs BEV	Progowa cena zbytu netto Rubraca tabletki powlekane [zł]		
	Rukaparyb	w tym koszt Rubraca	Bewacyzumab		60 tabl. a 200 mg	60 tabl. a 250 mg	60 tabl. a 300 mg
AW 1: bez dyskontowania kosztów	██████	██████	26 126 zł	██████	██████	██████	██████
AW 2: horyzont = 1 rok	██████	██████	25 465 zł	██████	██████	██████	██████
AW 3: horyzont = 3 lata	██████	██████	26 492 zł	██████	██████	██████	██████
AW 4: horyzont = 5 lat	██████	██████	26 955 zł	██████	██████	██████	██████
AW 5: cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%	██████	██████	25 121 zł	██████	██████	██████	██████
AW 6: cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%	██████	██████	27 068 zł	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	26 095 zł	██████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	26 095 zł	██████	██████	██████	██████
AW 13: dawki planowe leków	██████	██████	27 413 zł	██████	██████	██████	██████
AW 14: krzywa czasu leczenia: wykładnicza	██████	██████	25 377 zł	██████	██████	██████	██████
AW 15: krzywa czasu leczenia: Weibulla	██████	██████	25 991 zł	██████	██████	██████	██████
AW 16: krzywa czasu leczenia: log-normalna	██████	██████	26 155 zł	██████	██████	██████	██████
AW 17: krzywa czasu leczenia: gamma	██████	██████	26 194 zł	██████	██████	██████	██████
AW 18: krzywa czasu leczenia: uogólniony gamma	██████	██████	26 152 zł	██████	██████	██████	██████
AW 19: krzywa czasu leczenia: Gompertza	██████	██████	25 222 zł	██████	██████	██████	██████
AW 20: krzywa czasu leczenia: Kaplan-Meier	██████	██████	26 266 zł	██████	██████	██████	██████
AW 21: leczenie zgodne z krzywą PFS	██████	██████	26 831 zł	██████	██████	██████	██████
AW 22: porównanie pełnych terapii	██████	██████	29 070 zł	██████	██████	██████	██████
AW 23: HR TTOT vs PFS na podst. SOLO1	██████	██████	26 095 zł	██████	██████	██████	██████

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

12.6 Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy

W odniesieniu do wnioskowanej interwencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023); zob. Tabela 55. Ze względu na różne wskazania refundacyjne technologii opcjonalnych, obliczenia przeprowadzono oddzielnie dla całego zakresu wnioskowanych wskazań (ITT) oraz subpopulacji HRD i mBRCA. W związku z tym, że technologia wnioskowana jest porównywana jednocześnie ze wszystkimi technologiami opcjonalnymi, w odróżnieniu od analizy podstawowej w obliczeniach przyjęto wspólny horyzont dla każdej interwencji (5-letni).

Tabela 55. Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy.

Koszt	Populacja ITT	Populacja HRD	Populacja mBRCA
Koszt stosowania wnioskowanej technologii (Rubraca)	████████	████████	████████
w tym koszt leku:	████████	████████	████████
Koszt / wynik zdrowotny * / współczynnik CUR dla technologii opcjonalnej: NIR	198 925 zł / 1,65 QALY / 120 410 zł	237 538 zł / 2,00 QALY / 118 522 zł	273 531 zł / 2,37 QALY / 115 563 zł
Koszt / wynik zdrowotny * / współczynnik CUR dla technologii opcjonalnej: OLA	- (jedynie częściowa refundacja)	- (jedynie częściowa refundacja)	379 972 zł / 2,37 QALY / 160 533 zł
Koszt / wynik zdrowotny * / współczynnik CUR dla technologii opcjonalnej: OLA+BEV	- (jedynie częściowa refundacja)	371 935 zł / 2,00 QALY / 185 580 zł	405 484 zł / 2,37 QALY / 171 312 zł
Koszt / wynik zdrowotny * / współczynnik CUR dla technologii opcjonalnej: BEV	26 955 zł / 1,65 QALY / 16 316 zł	28 437 zł / 2,00 QALY / 14 189 zł	29 552 zł / 2,37 QALY / 12 485 zł
Koszt stosowania technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku CUR **	26 955 zł	28 437 zł	29 552 zł
Cena zbytu netto (CZN) Rubraca, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania			
Rubraca 300 mg	████████	████████	████████
Rubraca 250 mg	████████	████████	████████
Rubraca 200 mg	████████	████████	████████
Urzędowa cena zbytu (UCZ) Rubraca, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania			
Rubraca 300 mg	████████	████████	████████
Rubraca 250 mg	████████	████████	████████

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Koszt	Populacja ITT	Populacja HRD	Populacja mBRCA
Rubraca 200 mg	■	■	■

* wyniki zdrowotne (QALY) wyznaczono w oparciu o krzywą PFS, użyteczność w stanie PFS zaczerpniętą z badania PAOLA-1 (Zhu 2024) oraz stopę dyskontowania efektów 3,5%/rok, w horyzoncie 5-letnim

** technologią opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania była monoterapia bewacyzumabem w każdej z rozważanych populacji

12.7 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

12.7.1 Metodyka

12.7.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

12.7.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono kryteria włączenia oraz wykluczenia analizowanych publikacji.

Tabela 56. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	leczeniu zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej (leczenie 1. linii)	inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	produkt leczniczy Rubraca (rukaparyb)	inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	dowolny	-
Metodyka	raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim	niezgodna z kryteriami włączenia

12.7.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów publikacji, pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 23 lipca 2024 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *PubMed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości, przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Rubraca w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej – *PubMed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	Rubraca OR rucaparib	636
#2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic evaluation"	1 710 297
#3	#1 AND #2	29

Tabela 58. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Rubraca w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	Rubraca OR rucaparib	179
#2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic evaluation"	98 043
#3	#1 AND #2	9

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 38 publikacji, które zostały podane analizie.

12.7.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

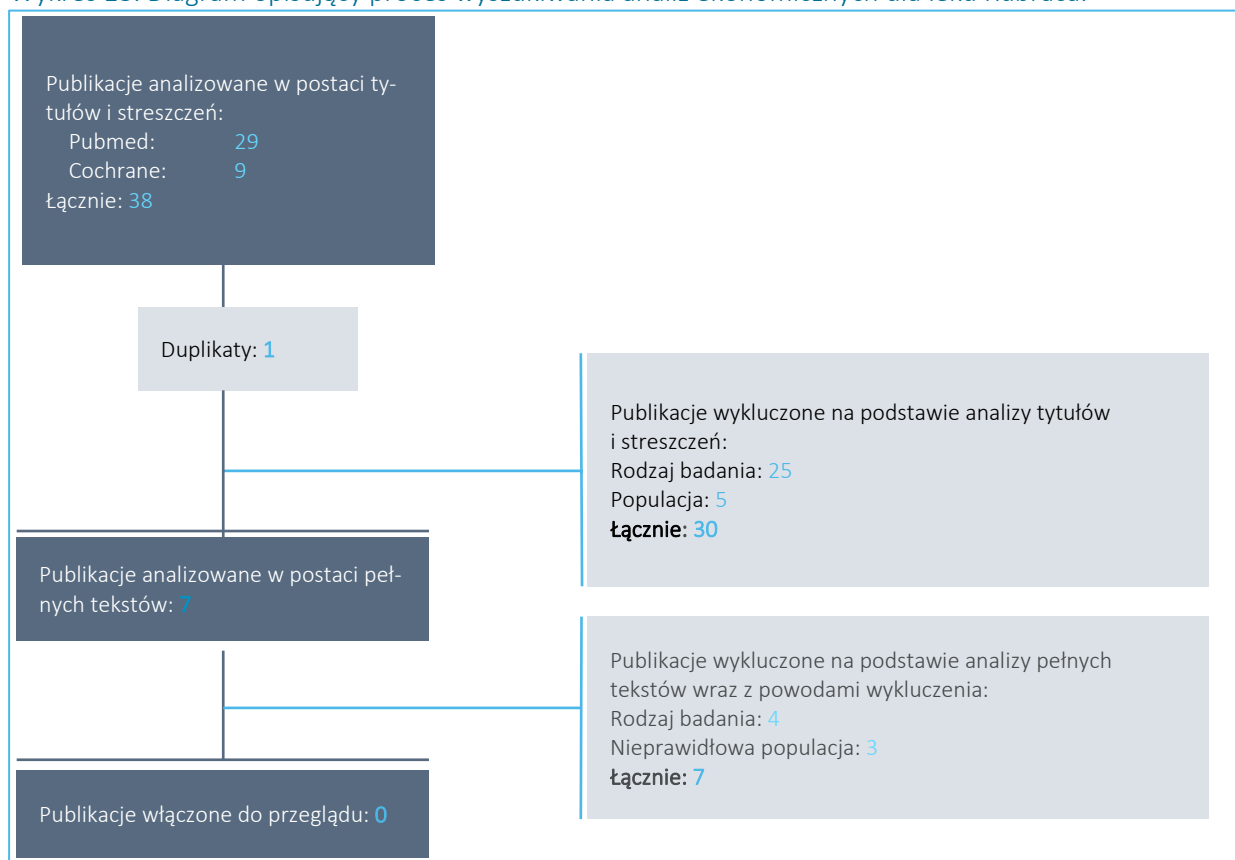
W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 38 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe zostały przeanalizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 13. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Rubraca.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań, które spełniały zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu badań ekonomicznych.

12.7.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Dodatkowo 23 lipca 2024 r. wykonano przegląd zagranicznych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Rubraca w terapii podtrzymującej pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD Rubraca 2024):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) / Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA);*
- *Haute Autorite de Sante (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)/ Canada's Drug Agency (CDA-AMC);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zasobów internetowych wymienionych powyżej agencji HTA odnaleziono jedną analizę ekonomiczną rukaparybu w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny, wykonaną w ramach wniosku o finansowanie produktu Rubraca w Anglii i Walii (*NICE ID5100 2024*). Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę odnalezionego opracowania.

Tabela 59. Charakterystyka metodyki i wyniki analizę ekonomiczną ocenioną przez NICE (*NICE ID5100 2024*).

Metodyka	Porównanie	Wynik
<p>Populacja: rak jajnika, jajowodu i pierwotny rak otrzewnej, z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny, bez obecności szkodliwej mutacji guza BRCA (tBRCA);</p> <p>Analizę przeprowadzono w subpopulacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z HRD (ze znaczną ($\geq 16\%$) genomową utratą heterozygotyczności – LOH^{high}), bez obecności szkodliwej mutacji guzaBRCA (tj. tBRCA typu dzikiego) – populacja <u>non-tBRCA/LOH^{high}</u> • bez HRD (z małą (<16%) genomową utratą heterozygotyczności – LOH^{low}), bez obecności szkodliwej mutacji guzaBRCA (tj. tBRCA typu dzikiego) – populacja <u>non-tBRCA/LOH^{low}</u> <p>Sposób modelowania: 4-stanowy model podzielonego przeżycia (PSM), z stanami: PFS (z podstanami: w trakcie i bez leczenia podtrzymującego), pierwsza progresja, druga progresja, zgon;</p>	<p>Populacja <u>non-tBRCA/LOH^{high}</u></p> <p>Rukaparyb vs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BEV (monoterapia) • BEV+OLA • Obserwacja (brak aktywnego leczenia podtrzymującego) <p>Populacja <u>non-tBRCA/LOH^{low}</u></p> <p>Rukaparyb vs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BEV (monoterapia) • Obserwacja (brak aktywnego leczenia podtrzymującego) 	<p>Populacja z HRD bez mBRCA (<u>non-tBRCA/LOH^{high}</u>)</p> <p>RUCA vs obserwacja; ICER = 4 637 £/QALY</p> <p>RUCA vs BEV (mono); rukaparyb – strategia dominująca</p> <p>RUCA vs BEV+OLA; rukaparyb – mniej kosztowny i mniej skuteczny, ICER dla BEV+OLA vs RUCA = 151 624 £/QALY</p> <p>Populacja bez HRD (<u>non-tBRCA/LOH^{low}</u>)</p> <p>RUCA vs obserwacja; ICER = 20 170 £/QALY</p> <p>RUCA vs BEV (mono); rukaparyb – strategia dominująca</p> <p>Wnioski: rukaparyb jest efektywny kosztowo względem każdego z komparatorów w populacji z HRD oraz efektywny kosztowo względem BEV w populacji bez HRD; w porównaniu z brakiem leczenia podtrzymującego w populacji bez HRD, rukaparyb jest opłacalny przy progu opłacalności 30 000 £ oraz na granicy opłacalności przy progu 20 000 £</p>

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Metodyka	Porównanie	Wynik
Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika (NHS); Horyzont: 40 lat (dożywni), z miesięcznym cyklem modelu; Dyskontowanie: 3,5% koszty i efekty; Użyteczności: dane EQ-5D z badania <i>ATHENA-MONO</i> ; Źródło danych klinicznych: badanie <i>ATHENA-MONO</i> (RUCa i obserwacja), <i>PAOLA-1</i> (BEV i BEV+OLA); Próg opłacalności: 20 000 £; 30 000 £		

Analizę przeprowadzono w populacji pacjentów bez mutacji w genach BRCA1/2 (podzielonej dodatkowo na dwie subpopulacje: z HRD bez mBRCA oraz bez HRD), tj. zawężonej względem wskazań wnioskowanych w warunkach polskich. Komparatorami dla rukuparybu były: brak leczenia podtrzymującego, bewacyzumab w monoterapii oraz (wyłącznie w subpopulacji z HRD) bewacyzumab w skojarzeniu z olaparybem. W odróżnieniu od niniejszego modelu, nie przeprowadzono natomiast porównania z niraparybem; porównanie z olaparybem w monoterapii nie było z kolei zasadne ze względu na brak stosowania OLA u pacjentów bez obecności szkodliwej mutacji guza BRCA. Analizę w warunkach brytyjskich przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności, wykorzystując wyniki badania *ATHENA-MONO* i porównania pośredniego (MAIC i standardowego nieskorygowanego ITC) z OLA+BEV i BEV na podstawie badań *ATHENA-MONO* i *PAOLA-1*. Wyniki analizy wskazują na kosztową efektywność rukuparybu względem bewacyzumabu (niższy koszt i wyższy efekt zdrowotny, tj. rukuparyb stanowił strategię dominującą nad BEV). Wyniki dla porównania z rutynową obserwacją (brak leczenia podtrzymującego) były bardziej niejednoznaczne – o ile w podgrupie z HRD bez mBRCA, ICUR dla rukuparybu (<5 000 £/QALY) znajdował się znacznie poniżej progu WTP (20 000-30 000 £/QALY), o tyle w subpopulacji bez HRD wynik znajdował się na granicy opłacalności (ICUR = 20 000 £/QALY) względem niższego progu WTP w warunkach brytyjskich. Z kolei w porównaniu ze schematem OLA+BEV, rukuparyb był strategią mniej kosztowną i mniej skuteczną, co oznacza, że obliczony współczynnik ICUR odnosił się do komparatora (vs rukuparyb). Wartość ICUR kilkukrotnie przekraczała próg opłacalności (152 tys. £ vs 20-30 tys. £), co oznacza że BEV+OLA nie jest efektywny kosztowo względem rukuparybu (tj. rukuparyb jest opłacalny względem OLA+BEV).

Ponadto w dokumencie *IQWiG 2024* odnaleziono oszacowanie rocznych kosztów terapii rukuparybem w zestawieniu z leczeniem w monoterapii: bewacyzumabem, olaparybem, niraparybem oraz leczeniem skojarzonym olaparybem i bewacyzumabem, dorosłych chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka

Rubrica (rukuparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny.

Tabela 60. Zestawienie rocznych kosztów terapii RUCA vs BEV, OLA, NIR, OLA+BEV (IQWiG 2024).

Terapia	Roczne koszty leczenia ¹	Komentarz komisji analitycznej IQWiG
Rukaparyb	56 995,24 €	Roczne koszty terapii są wiarygodne
Bewacyzumab	60 994,97 €	Roczne koszty terapii są wiarygodne (w rzędzie wielkości). Należy zwrócić uwagę na następujące kwestie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ górna granica kosztu niraparybu opiera się na dawkowaniu dla określonej populacji chorych; ▪ w przypadku bewacyzumabu można oszacować koszty dodatkowych niezbędnych świadczeń ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego; ▪ roczne koszty leczenia bewacyzumabem nie uwzględniają kosztów podatku pomocniczego. Są one wymienione wyłącznie osobno.
Olaparyb ²	58 206,16 €	
Niraparyb ⁴	46 717,31 € lub 70 075,96 €	
Olaparyb + bewacyzumab ³	119 201,13 €	

1 informacja dostarczona IQWiG przez firmę;

2 podgrupa chorych z mutacją genów BRCA 1/2;

3 w podgrupie chorych z mutacją genów BRCA1/2 lub niedoborem homologicznej rekombinacji HRD;

4 zalecana dawka początkowa niraparybu to 200 mg na dobę, natomiast u pacjentek o masie ciała ≥ 77 kg, z liczbą płytek krwi $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, zalecana dawka początkowa to 300 mg na dobę.

W odnalezionej analizie IQWiG 2024 roczne koszty terapii rukaparybem oszacowano na 56 995,24 € (dane dostarczone przez firmę). Koszty te zostały uznane przez komisję analityczną IQWiG za wiarygodne.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Spis Tabel

Tabela 1. Zalecane modyfikacje dawki RUCA w przypadku wystąpienia AEs (<i>ChPL Rubraca, ATHENA-MONO</i>).....	17
Tabela 2. Schematy dawkowania ocenianej interwencji (rukaparyb) oraz komparatorów (niraparyb, olaparyb: w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem, bewacyzumab).	19
Tabela 3. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Rubraca.....	21
Tabela 4. Wnioskowane ceny leku Rubraca, opakowania: 200 mg tabletki powlekane, 250 mg tabletki powlekane, 300 mg tabletki powlekane.....	22
Tabela 5. Wnioskowane warunki finansowania produktu leczniczego Rubraca.....	23
Tabela 6. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.....	27
Tabela 7. Ceny jednostkowe leku Rubraca (rukaparyb; dane od Wnioskodawcy).	28
Tabela 8. Średni koszt refundacji niraparybu w 2024 r.	29
Tabela 9. Ceny jednostkowe leku Zejula (na podst. danych NFZ).	29
Tabela 10. Ceny jednostkowe leku Lynparza (na podst. przetargów i danych NFZ).	30
Tabela 11. Ceny realne OLA i NIRA na podst. danych NFZ za I półrocze 2024 r..	30
Tabela 12. Cena jednostkowa bewacyzumabu.	31
Tabela 13. Rozkład dawkowania rukaparybu (na podst. niepublikowanych danych z <i>ATHENA-MONO</i>).	33
Tabela 14. Zestawienie parametrów uwzględnionych w kalkulacjach zużycia porównywanych strategii leczenia podtrzymującego.....	34
Tabela 15. Miesięczny koszt inhibitorów PARP w czasie trwania leczenia podtrzymującego.....	35
Tabela 16. Cykliczny (3-tyg.) koszt bewacyzumabu (w monoterapii i w skojarzeniu z olaparybem) w czasie trwania leczenia podtrzymującego.	35
Tabela 17. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego (<i>NFZ 109/2024/DGL, NFZ 10/2024/DGL, AOT-MiT WT.543.5.2024</i>).	36
Tabela 18. Koszty ryczałtu za diagnostykę w programie (<i>NFZ 109/2024/DGL</i>).....	37
Tabela 19. Koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia BEV w monoterapii (<i>NFZ 10/2024/DGL</i>).....	38
Tabela 20. Miesięczne koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia podtrzymującego.....	38
Tabela 21. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.	38
Tabela 22. Koszty leczenia pojedynczego zdarzenia w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl, NFZ 132/2024/DSOZ, AOT-MiT WT.543.5.2024</i>).	40
Tabela 23. Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na 1 pacjentkę.....	41
Tabela 24. Zużycie zasobów w okresie wolnym od progresji po zakończeniu leczenia podtrzymującego.....	42
Tabela 25. Wycena uwzględnionych świadczeń z zakresu AOS.	43
Tabela 26. Miesięczny koszt w okresie wolnym od progresji po zakończeniu leczenia podtrzymującego.	43
Tabela 27. Miesięczny koszt w okresie wolnym od progresji po zakończeniu leczenia podtrzymującego.	45

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 28. Parametry podstawowych modeli log-logistycznych PFS w uwzględnionych populacjach.	46
Tabela 29. Walidacja czasu leczenia podtrzymującego rukaparybem na podstawie dopasowanego modelu vs rzeczywiste dane z <i>ATHENA-MONO</i>	48
Tabela 30. Założenia związane z maksymalnym czasem leczenia podtrzymującego w poszczególnych schematach (analiza podstawowa).....	50
Tabela 31. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa, rukaparyb vs niraparyb (cały zakres wnioskowanych wskazań).	53
Tabela 32. Zestawienie założeń scenariuszy analizy wrażliwości (rukaparyb vs niraparyb).	54
Tabela 33. Zestawienie założeń dodatkowych scenariuszy analizy wrażliwości (rukaparyb vs inne komparatory).	56
Tabela 34. Analiza minimalizacji kosztów, RUCA vs NIR, w populacji ITT, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.	57
Tabela 35. Analiza minimalizacji kosztów, RUCA vs NIR, koszty całkowite względem podgrup, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.	60
Tabela 36. Wyniki analizy progowej produktu Rubraca; analiza podstawowa RUCA vs NIR w populacji ITT.	60
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości, RUCA vs NIR; w populacji ITT, z uwzględnieniem RSS.	62
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości, RUCA vs NIR; w populacji ITT, bez uwzględnienia RSS.	66
Tabela 39. Analiza minimalizacji kosztów, RUCA vs OLA, w populacji mBRCA, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.	74
Tabela 40. Analiza minimalizacji kosztów, RUCA vs OLA+BEV, w populacji HRD (z/bez mBRCA), z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.	76
Tabela 41. Analiza minimalizacji kosztów, RUCA vs OLA+BEV, koszty całkowite względem podgrup, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.	77
Tabela 42. Analiza minimalizacji kosztów, RUCA vs BEV, w populacji ITT, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.	77
Tabela 43. Analiza minimalizacji kosztów, RUCA vs BEV, koszty całkowite względem podgrup, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.	78
Tabela 44. Analiza kosztów-konsekwencji, RUCA vs NIR, w populacji ITT.	78
Tabela 45. Analiza kosztów-konsekwencji, RUCA vs OLA, w populacji mBRCA.	79
Tabela 46. Analiza kosztów-konsekwencji, RUCA vs OLA+BEV, w populacji HRD (z/bez mBRCA).	80
Tabela 47. Analiza kosztów-konsekwencji, RUCA vs BEV, w populacji ITT (HRP/HRD)	81
Tabela 48. Wyniki analizy progowej produktu Rubraca; analiza podstawowa RUCA vs komparatory dodatkowe.	82
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości, RUCA vs OLA, w populacji mBRCA, z uwzględnieniem RSS.	83
Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości, RUCA vs OLA, w populacji mBRCA, bez uwzględnienia RSS.	85
Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości, RUCA vs OLA+BEV, w populacji HRD (z/bez mBRCA), z uwzględnieniem RSS.	87

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości, RUCA vs OLA+BEV, w populacji HRD (z/bez mBRCA), bez uwzględnienia RSS.	89
Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości, RUCA vs BEV, w populacji ITT, z uwzględnieniem RSS.	91
Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości, RUCA vs BEV, w populacji ITT, bez uwzględnienia RSS.	92
Tabela 55. Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy.	95
Tabela 56. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	96
Tabela 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Rubraca w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej – <i>PubMed</i>	97
Tabela 58. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Rubraca w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej – <i>Cochrane Library</i>	97
Tabela 59. Charakterystyka metodyki i wyniki analizę ekonomiczną ocenioną przez NICE (<i>NICE ID5100 2024</i>). .	99
Tabela 60. Zestawienie rocznych kosztów terapii RUCA vs BEV, OLA, NIR, OLA+BEV (<i>IQWiG 2024</i>).	101

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Spis Wykresów

Wykres 1. Modele parametryczne dopasowane do danych PFS dla rukaparybu w badaniu <i>ATHENA-MONO</i> (populacja ITT)	46
Wykres 2. Modele log-logistyczne PFS dla populacji uwzględnionych w analizie.....	47
Wykres 3. Modele log-logistyczne czasu leczenia podtrzymującego (bez uwzględnienia maksymalnego czasu leczenia) dla populacji uwzględnionych w analizie	48
Wykres 4. Rozkład czasu leczenia rukaparybem po uwzględnieniu maksymalnego czasu leczenia.....	50
Wykres 5. Rozkład czasu leczenia niraparybem po uwzględnieniu maksymalnego czasu leczenia.....	51
Wykres 6. Rozkład czasu leczenia olaparybem (mono) po uwzględnieniu maksymalnego czasu leczenia.....	51
Wykres 7. Rozkład czasu leczenia OLA+BEV po uwzględnieniu maksymalnego czasu leczenia.....	52
Wykres 8. Rozkład czasu leczenia bewacyzumabem (mono) po uwzględnieniu maksymalnego czasu leczenia.....	52
Wykres 9. Analiza minimalizacji kosztów, koszty całkowite RUCA vs NIR w populacji ITT; z uwzględnieniem RSS.	59
Wykres 10. Analiza minimalizacji kosztów, koszty inkrementalne RUCA vs NIR w populacji ITT; z uwzględnieniem RSS.....	59
Wykres 11. Analiza minimalizacji kosztów, koszty całkowite RUCA vs NIR w populacji ITT; z uwzględnieniem RSS.	65
Wykres 12. Analiza minimalizacji kosztów, koszty całkowite RUCA vs NIR w populacji ITT; bez uwzględnienia RSS.	69
Wykres 13. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Rubraca.....	98

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Piśmiennictwo

- AKL Rubraca 2024** Aestimo s.c. Rubraca (rukaparyb) w leczeniu dorosłych pacjentek z zaawansowanym (FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Analiza kliniczna. Kraków, 2024
- AOTMiT 13/06/2024** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej
- AOT-MiT WT.543.5.20 24** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139)
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APD Rubraca 2024** Aestimo s.c. Rubraca (rukaparyb) w leczeniu dorosłych pacjentek z zaawansowanym (FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2024
- Banerjee 2021** Banerjee S, Moore KN, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (*SOLO1/GOG 3004*): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(12):1721-1731. doi:10.1016/S1470-2045(21)00531-3
- Cedillo 2023** Cedillo S, Garí C, Aceituno S, et al. Cost-effectiveness of olaparib plus bevacizumab versus bevacizumab monotherapy in the maintenance of patients with homologous recombination deficiency-positive advanced ovarian cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2024;34(2):277-284. doi:10.1136/ijgc-2023-004786
- ChPL Abevmy** Charakterystyka produktu leczniczego *Abevmy*. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abevmy>. Data ostatniego dostępu: 08.05.2024 r.
- ChPL Alymsys** Charakterystyka produktu leczniczego *Alymsys*. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alysys>. Data ostatniego dostępu: 08.05.2024 r.
- ChPL Avastin** Charakterystyka produktu leczniczego *Avastin*. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin>. Data ostatniego dostępu: 08.05.2024 r.
- ChPL Lynparza** Charakterystyka produktu leczniczego *Lynparza*. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Lynparza>. Data ostatniego dostępu: 08.05.2024 r.
- ChPL Mvasi** Charakterystyka produktu leczniczego *Mvasi*. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mvasi>. Data ostatniego dostępu: 08.05.2024 r.

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- ChPL Oyavas** Charakterystyka produktu leczniczego *Oyavast*. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oyavas>. Data ostatniego dostępu: 08.05.2024 r.
- ChPL Rubraca** Charakterystyka produktu leczniczego *Rubraca*. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Rubraca>. Data ostatniego dostępu: 08.05.2024 r.
- ChPL Vegzelma** Charakterystyka produktu leczniczego *Vegzelma*. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vegzelma>. Data ostatniego dostępu: 08.05.2024 r.
- ChPL Zejula** Charakterystyka produktu leczniczego *Zejula*. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Zejula>. Data ostatniego dostępu: 08.05.2024 r.
- DGL 30/12/2024** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2024 r.
<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8717.html>
- DiSilvestro 2023** DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisianskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, McNamara J, Lowe ES, Ah-See ML, Moore KN; *SOLO1* Investigators. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The *SOLO1*/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20;41(3):609-617. doi: 10.1200/JCO.22.01549. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36082969; PMCID: PMC9870219.
- Elsa 2022** Elsa D, Fan L, Mihai A, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Olaparib in Combination with Bevacizumab Compared with Bevacizumab Monotherapy for the First-Line Maintenance Treatment of Homologous Recombination Deficiency-Positive Advanced Ovarian Cancer. *Pharmacoeconomics Open*. 2022;6(6):811-822. doi:10.1007/s41669-022-00338-2
- EPAR Lynparza 2019** Assessment report, Lynparza, EMA/330530/2019. Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0023. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- EPAR Lynparza 2020** Assessment report, Lynparza, EMA/523504/2020. Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0035. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0035-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- EPAR Rubraca 2023** Assessment report, Rubraca, EMA/CHMP/503870/2023. Procedure No. EMEA/H/C/004272/II/0036. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rubraca-h-c-4272-ii-0036-assessment-report-variation_en.pdf
- EPAR Zejula 2020** Assessment report, Zejula, EMA/531223/2020. Procedure No. EMEA/H/C/004249/II/0019. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zejula-h-c-003943-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- González-Martín 2023** González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Progression-free survival and safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomised phase 3 *PRIMA*/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *European Journal of Cancer*. 2023;189:112908. doi:10.1016/j.ejca.2023.04.024

Rubraca (rukaparyb) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- IQWiG 2024** IQWiG. Rucaparib (Owarialkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-134. Version: 1.0. Stand: 08.03.2024 IQWiG-Berichte – Nr. 1744. DOI: 10.60584/A23-134
- Kristeleit 2024** Kristeleit et. al. Interim Post-Progression Data and Updated Survival in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer in ATHENA-MONO. Society Of Gynecologic Oncology Annual Meeting 2024.
Dostępne pod adresem: <https://sgo.planion.com/Web.User/AbstractDet?AC-COUNT=SGO&ABSID=462105&CONF=AM2024&CKEY=>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024
- Li 2023** Li N, Zhu J, Yin R, Wang J, Pan L, Kong B, Zheng H, Liu J, Wu X, Wang L, Huang Y, Wang K, Zou D, Zhao H, Wang C, Lu W, Lin A, Lou G, Li G, Qu P, Yang H, Zhang Y, Cai H, Pan Y, Hao M, Liu Z, Cui H, Yang Y, Yao S, Zhen X, Hang W, Hou J, Wang J, Wu L. Treatment With Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2023; 9(9):1230-1237
- Liu 2021** Liu N, Zhou Y, Lee JJ. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2021 Jun 1;21(1):111. doi: 10.1186/s12874-021-01308-8. PMID: 34074267; PMCID: PMC8168323.
- Liu 2022** Liu J, Thaker P, Song J, et al. Starting dose of niraparib as first-line maintenance among patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer in a real- world database (352). *Gynecologic Oncology.* 2022;166:S180. doi:10.1016/S0090-8258(22)01574-8
- Mirza 2023** Mirza MR, González-Martín A, Graybill WS, O'Malley DM, Gaba L, Stephanie Yap OW, Guerra EM, Rose PG, Baurain JF, Ghamande SA, Denys H, Prendergast E, Pisano C, Follana P, Baumann K, Calvert PM, Korach J, Li Y, Malinowska IA, Gupta D, Monk BJ. Prospective evaluation of the tolerability and efficacy of niraparib dosing based on baseline body weight and platelet count: Results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Cancer* 2023; 129(12):1846-1855
- Monk 2024** Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Mirza MR, McCormick CC, Lorusso D, Moore RG, Freyer G, O'Ceirbhail RE, Heitz F, O'Malley DM, Redondo A, Shahin MS, Vulsteke C, Bradley WH, Haslund CA, Chase DM, Pisano C, Holman LL, Pérez MJR, DiSilvestro P, Gaba L, Herzog TJ, Bruchim I, Compton N, Shtessel L, Malinowska IA, González-Martín A. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Ann Oncol.* 2024 Nov;35(11):981-992. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2241. Epub 2024 Sep 14. PMID: 39284381.
- Monk 2022** Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, Coleman RL, Lorusso D, Bessette P, Ghamande S, Christopoulou A, Provencher D, Prendergast E, Demirkiran F, Mikheeva O, Yeku O, Chudecka-Glaz A, Schenker M, Littell RD, Safra T, Chou HH, Morgan MA, Drochýtek V, Barlin JN, Van Gorp T, Ueland F, Lindahl G, Anderson C, Collins DC, Moore K, Marme F, Westin SN, McNeish IA, Shih D, Lin KK, Goble S, Hume S, Fujiwara K, Kristeleit RS. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol* 2022; 40(34):3952-3964
- MZ 18/12/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- NFZ 132/2024/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 132/2024/DSOZ z dnia 31.12.2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 109/2024/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 109/2024/DGL z dnia 7.11.2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
- NFZ 10/2024/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 10/2024/DGL z dnia 26.01.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- NFZ 03/12/2024** Raport refundacyjny Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.12.2024 r. dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–wrzesień 2024 r.
<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8708.html>
- NFZ 02/09/2024** Raport refundacyjny Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 02.09.2024 r. dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2024 r.
<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8668.html>
- NICE ID5100 2024** Single Technology Appraisal. Rucaparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy [ID5100]. Committee Papers. National Institute for Health and Care Excellence 2024.
<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10999/documents/committee-papers>
- Perren 2011** Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2484-96. doi: 10.1056/NEJMoa1103799. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012 Jan 19;366(3):284. PMID: 22204725.
- Ray-Coquard 2023** Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the *PAOLA-1/ENGOT-ov25* trial. *Annals of Oncology.* 2023;34(8):681-692. doi:10.1016/j.annonc.2023.05.005
- Ray-Coquard 2019** Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Mäenpää J, Selle F, Sehouli J, Lorusso D, Guerra Alía EM, Reinthaller A, Nagao S, Lefevre-Plesse C, Canzler U, Scambia G, Lortholary A, Marmé F, Combe P, de Gregorio N, Rodrigues M, Buderath P, Dubot C, Burges A, You B, Pujade-Lauraine E, Harter P; *PAOLA-1* Investigators. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Dec 19;381(25):2416-2428. doi: 10.1056/NEJMoa1911361. PMID: 31851799.
- UR NFZ 29/2024** Uchwała Rady NFZ nr 29/2024/IV z dnia 09.10.2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
<https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html>
- Ustawa 2023** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. *Dz.U.* 2023 poz. 1938.
- Zhu 2024** Zhu Y, Yang Q, Liu K, Cao H, Zhu H. Olaparib plus bevacizumab as a first-line maintenance treatment for patients with advanced ovarian cancer by molecular status: an updated *PAOLA-1* based cost-effectiveness analysis. *J Gynecol Oncol.* 2024;35(1):e2. doi:10.3802/jgo.2024.35.e2

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny