



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Rubraca (rukaparyb)
w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie
chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej
(ICD-10: C56, C57, C48)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.67.2024

Data ukończenia: 17.01.2025

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (pharmaand GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (pharmaand GmbH) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (pharmaand GmbH)

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca Pharma Poland, GSK Services Sp. z o. o).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca Pharma Poland, GSK Services Sp. z o. o) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AstraZeneca Pharma Poland, GSK Services Sp. z o. o).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BEV	Bewacyzumab
BRCA1/2	Geny (BRCA1 i BRCA2), których mutacja prowadzi do niekontrolowanego, nadmiernego podziału ko-mórek i w efekcie do rozwoju raka sutka lub raka jajnika (z ang. BREast CAncer gene)
BSC	Najlepsza opieka wspomagająca
CA125	Marker nowotworowy (z ang. Cancer Cntigen 125)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CFI	czas wolny od chemioterapii
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	odpowiedź całkowita
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
ECOG	Skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (z ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESP	European Society of Pathology
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society of Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIGO	System klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworów ginekologicznych (fr. <i>Fédération Internatio-nale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé

HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRD	Ocena deficytu rekombinacji homologicznej (z ang. Homologous Recombination Deficiency); Chorzy z mutacjami genów rekombinacji homologicznej
HRP	Brak potwierdzonego niedoboru homologicznej rekombinacji
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. Intention To Treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIR	niraparyb
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OLA	olaparyb
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. Overall Response Rate)
OS	Przeżycie całkowite
PARP	inhibitor enzymów z grupy polimeraz poli(ADP-rybozy) [ang. (poly(ADP-ribose) polymerase)]
PBO	placebo
PFS	Przeżycie wolne od progresji
PFS2	przeżycie wolne od drugiej progresji choroby
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PR	odpowiedź częściowe
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)

RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RFS	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. recurrence-free survival)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345))
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RUCA	rukaparyb
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. Serious Adverse Events)
SAP	Statistical Analysis Plan
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
TDT	czas do zakończenia leczenia
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. Treatment-Emergent Adverse Events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TFST	czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej
TSST	czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej
TTD	Czas do zakończenia leczenia (ang. <i>Time-to-Treatment Discontinuation</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane/ stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42

4.3.	Komentarz Agencji	46
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	60
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	60
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	60
5.4.	Komentarz Agencji	61
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	62
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	62
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	62
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.1.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	67
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	69
6.4.	Komentarz Agencji	69
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	70
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	71
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	72
10.	Kluczowe informacje i wnioski	74
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	78
12.	Źródła.....	79
13.	Załączniki.....	81

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopie wniosków wraz z analizami	28.10.2024 r. PLR.4500.3205.2024.14.MKO PLR.4500.3206.2024.12.MKO PLR.4500.3207.2024.12.MKO
---	--

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

Produkty lecznicze:

- Rubraca, Rucaparibum, tabl. powl., 200 mg, 60 tabl., GTIN: 04150152358903;
- Rubraca, Rucaparibum, tabl. powl., 250 mg, 60 tabl., GTIN: 04150152359153;
- Rubraca, Rucaparibum, tabl. powl., 300 mg, 60 tabl., GTIN: 04150152359214;

Wnioskowane wskazanie:

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

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wiedeń

Austria

Wnioskodawca

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wiedeń

Austria

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 28.10.2024 r., znak: PLR.4500.3205.2024.14.MKO, PLR.4500.3206.2024.12.MKO, PLR.4500.3207.2024.12.MKO (data wpływu do AOTMiT 28.10.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Rubraca, Rucaparibum, tabl. powl., 200 mg, 60 tabl., GTIN: 04150152358903;
- Rubraca, Rucaparibum, tabl. powl., 250 mg, 60 tabl., GTIN: 04150152359153;
- Rubraca, Rucaparibum, tabl. powl., 300 mg, 60 tabl., GTIN: 04150152359214;

w ramach programu lekowego: B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”. Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.12.2024 r., znak OT.423.1.67.2024.3.KP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 07.01.2025 r. pismem znak PLR.4500.2306.2023.23.PBA z dnia 07.01.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku 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. [REDACTED], WERSJA 1.0, Kraków 2024;
- Analiza kliniczna dla leku 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. [REDACTED], WERSJA 1.0, Kraków 2024;
- Analiza ekonomiczna dla leku 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. [REDACTED], WERSJA 1.1, Kraków 2025;
- Analiza wpływu na leku 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. [REDACTED], WERSJA 1.1, Kraków 2025;
- Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa OT.423.1.67.2024.3.KP. z dnia 16 grudnia 2024 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Rubraca 200 mg, tabletki powlekane, butelka (HDPE) 60 tabletek – GTIN 04150152358903; Rubraca 250 mg, tabletki powlekane, butelka (HDPE) 60 tabletek – GTIN 04150152359153; Rubraca 300 mg, tabletki powlekane, butelka (HDPE) 60 tabletek – GTIN 04150152359214;
Kod ATC	L01XK03 - inne leki przeciwnowotworowe
Substancja czynna	Rukaparyb
Droga podania	podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Rukaparyb jest inhibitorem enzymów z grupy polimeraz poli(ADP-rybozy) (poly(ADP-ribose) polymerase, PARP), 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 cytotoxycywność i aktywność przeciwnowotworową pod wpływem rukaparybu obserwowano w liniach komórek nowotworowych z niedoborami w zakresie genów BRCA1/2 i innych genów naprawy DNA. Na mysich modelach nowotworów ludzkich (przeszczepy ksenogeniczne) z niedoborem i bez niedoboru w zakresie genów BRCA wykazano, że rukaparyb hamuje wzrost tych nowotworów.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Monoterapia w ramach leczenia podtrzymującego 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 I linii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Kryteria kwalifikacji dla nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej 1) histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: a) w przypadku leczenia olaparybem albo niraparybem albo rukaparybem w monoterapii stopień zaawansowania choroby (FIGO) - spełnienie jednego z poniższych kryteriów: – FIGO III u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach <i>BRCA1/2</i> bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytoredukcji (w przypadku olaparybu albo niraparybu albo rukaparybu), lub – FIGO III u chorych po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym (w przypadku niraparybu albo rukaparybu), lub – FIGO III lub IV po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach <i>BRCA 1/2</i> (w przypadku olaparybu albo niraparybu albo rukaparybu) albo bez mutacji (w przypadku niraparybu albo rukaparybu), lub – FIGO IV (w przypadku olaparybu albo niraparybu albo rukaparybu);

Dawkowanie	Rukaparyb w monoterapii: maksymalna całkowita dawka dobową: 1200 mg.
Czas leczenia w programie	Leczenie chorych rukaparybem na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: <ul style="list-style-type: none"> a) 24 miesiące, b) do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST, c) do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
Kryteria wyłączenia z programu	<ul style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek (olaparyb albo niraparyb albo rukaparyb) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 3) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL; 4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności ogólnej: <ul style="list-style-type: none"> a) w przypadku leczenia nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: do stopnia ≥ 2 według kryteriów ECOG; b) w przypadku leczenia nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: do stopnia ≥ 3 według kryteriów ECOG; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia; 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 7) karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.

Źródło: ChPL Rubraca, Wnioskowy PL: B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 maja 2018 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 marca 2022 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Rubraca jest wskazany do stosowania 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 jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Rubraca

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Rubraca nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Rubraca jest zgodne z aktualnym wskazaniem zarejestrowanym tego produktu. Finansowanie leku w ramach programu lekowego jest zgodne z aktualnym sposobem finansowania innych leków z tej samej grupy (inhibitory PARP).

Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę zapisy art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 roku tj. do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne

działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do nowej grupy limitowej.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Zdaniem analityków Agencji zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wdrożenia.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej

ICD-10: C56 Nowotwór złośliwy jajnika

ICD-10: C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych

Nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56). Surowicze guzy jajnika to nowotwory charakteryzujące się, w lepiej zróżnicowanych postaciach, typem komórek przypominających komórki jajowodu. Surowiczny rak jajnika jest inwazyjnym nowotworem o pochodzeniu nabłonkowym, zawierającym komórki od przypominających nabłonek jajowodów w guzach dobrze zróżnicowanych do komórek anaplastycznych z cechami znacznej atypii jądrowej w guzach o niskim stopniu zróżnicowania.

Pierwotny rak jajowodu jest rzadkim nowotworem, diagnozowanym najczęściej w 4-6 dekadzie życia. Pierwotny surowiczny rak otrzewnej należy do rzadko rozpoznawanych nowotworów.

Etiologia i patogenez

Wczesne objawy raka jajnika (ale również raka jajowodu, czy pierwotnego raka otrzewnej) są w większości przypadków niespecyficzne i przypominają problemy natury gastrycznej, w związku z czym znacząca większość (70%) raków rozpoznawana jest w stanie znacznego zaawansowania, gdy objawami mogą być m. in. obecność guza w przydatkach, obecność płynu w jamie brzusznej i/lub opłucnej oraz podwyższone stężenie markera CA125.

Epidemiologia

Zgodnie z danymi GLOBOCAN w 2022 r. na świecie odnotowano 324 603 przypadków raka jajnika (współczynnik standaryzowany wiekiem względem populacji świata 6,7). W Polsce, zgodnie z danymi raportowanymi przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) nowotwór złośliwy jajnika był szóstym najczęściej stwierdzanym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Zapadalność na ten nowotwór w 2021 r. wynosiła 17,6/105, co stanowiło 4,2% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych u kobiet.

Rokowanie

Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym, o najniższej przeżywalności, co wynika przede wszystkim z trudności we wczesnym rozpoznawaniu oraz niekorzystnej lokalizacji anatomicznej.

Ogółem szacuje się, że 5 lat od rozpoznania raka jajnika przeżywa ok. 40% pacjentek.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, wśród kobiet, u których w Polsce zdiagnozowano nowotwory jajnika w latach 2000-2002 wskaźnik rocznych przeżyć wynosił 71,9% dla kobiet zdiagnozowanych w latach 2003-2005 pozostał na podobnym poziomie - 70,8%. Wskaźnik przeżyć 5-letnich w wymienionych grupach pacjentek wynosił: 50,5% oraz 42,6%.

Rokowanie w raku jajnika jest zależne od obecności mutacji genu BRCA1 i/lub BRCA2 – lepsze rokowanie w przypadku stwierdzenia mutacji oraz nawrotu choroby, gdzie wraz z kolejnymi nawrotami skraca się czas trwania okresu wolnego od progresji choroby jak również trudniej jest uzyskać zadowalającą odpowiedź na terapię.

Ponadto rokowanie zależy od stopnia klinicznego zaawansowania w momencie rozpoznania. Zestawienie przeżyć 5-letnich dla poszczególnych stadiów oraz stopnia zróżnicowania histologicznego wg raportu FIGO przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Odsetek przeżyć 5-letnich w poszczególnych stadiach zaawansowania i stopnia zróżnicowania

Wg stopnia zaawansowania							
FIGO I		FIGO II		FIGO III		FIGO IV	
IA	89,6%	IIA	70,7%	IIIA	46,7%	IV	18,6%
IB	86,1%	IIB	65,5%	IIIB	41,5%		
IC	83,4%	IIC	71,4%	IIIC	32,5%		
Wg stopnia zróżnicowania (grade)							
G1		G2		G3		GX	
57,2%		31,0%		28,5%		31,0%	

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczba pacjentów oraz kwoty refundacji związane z rozliczeniem substancji czynnych stosowanych w ramach programu lekowego B.50 Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48) oraz B.80 Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48) (<https://statystyki.nfz.gov.pl/>)

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024**
Cały B.80								
Kwota refundacji [mln zł]	8,796	29,285	43,030	62,026	23,818	-	-	-
Liczba pacjentów	216	315	423	498	426	-	-	-
Cały B.50								
Kwota refundacji [mln zł]	27,979	27,910	29,134	29,177	88,725	185,915	279,000	169,353
Liczba pacjentów	912	943	945	976	1691	2086	2434	2521
niraparib* w ramach PL B.50								
Kwota refundacji [mln zł]	-	-	-	-	-	29,055	72,191	40,014
Liczba pacjentów ogółem	-	-	-	-	-	484	953	874
Liczba pacjentów nowo włączanych						484	632	Bd.
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024**
Cały B.80								
Kwota refundacji [mln zł]	8,796	29,285	43,030	62,026	23,818	-	-	-
Liczba pacjentów	216	315	423	498	426	-	-	-
Cały B.50								
Kwota refundacji [mln zł]	27,979	27,910	29,134	29,177	88,725	185,915	279,000	169,353
Liczba pacjentów	912	943	945	976	1691	2086	2434	2521
niraparib* w ramach PL B.50								
Kwota refundacji [mln zł]	-	-	-	-	-	29,055	72,191	40,014

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024**
Liczba pacjentów ogółem	-	-	-	-	-	484	953	874
Liczba pacjentów nowo włączanych						484	632	Bd.

* niraparib wszedł na wykaz leków refundowanych 01.2022

** na podstawie opinii NFZ do projektu opisu programu lekowego B.50 z dn. 07.10.2024. Kwotę refundacji i liczbę pacjentów łącznie dla całego PL B.50 podano jako sumę dla niraparybu i olaparybu;

Wystąpiono o opinię dotyczącą liczebności populacji wnioskowanej do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, w których wskazano potencjalne liczebności populacji. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Liczebność populacji wskazana w opiniach ekspertów

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dz. Onkologii Klinicznej	15 000	2 700	15% [405 – komentarz analityka Agencji]	odliczono chore z rakiem G1, które nie otrzymają CT z uwagi na wiek i stan ogólny, które nie osiągną CR/PR po chemioterapii, oraz zostaną włączone do leczenia olaparybem lub niraparybem
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej	-	Ok. 3800 nowych rozpoznań rocznie (C56, C57, C48)	Ok. 60% nowo rozpoznanych pacjentek – pacjentki w stopniu III, IV FIGO, odpowiadające na leczenie pochodnymi platyn [2280 – komentarz analityka Agencji]	KRN, 2021. Szacunki własne

3.4. Rekomendowane/ stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- Polska Unia Onkologii (PUO), <http://www.puo.pl/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), <https://esgo.org/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG), <https://www.ptgin.pl/>
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO), <https://ptgo.pl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.01.2025 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów, zawierających rekomendacje dotyczące terapii pacjentek z OC (EOC, rakiem endometrioidalnym), pierwotnym rakiem otrzewnej oraz rakiem jajowodów, które wskazują, iż w leczeniu podtrzymującym zastosowanie znajdują inhibitory PARP – rukaparyb, niraparyb, olaparyb oraz bewacyzumab. Odnalezione zalecenia różnią się sposobem wyróżniania podgrup chorych, dla których zalecane są poszczególne preparaty. W trakcie wyboru należy brać pod uwagę: zastosowane wcześniej leczenie, statusu mutacji genów BRCA 1/2 oraz występowanie zaburzeń rekombinacji homologicznej/niestabilności genomowej.

Rukaparyb zalecany jest do stosowania u chorych, które uzyskały częściową (PR, z ang. partial response) lub całkowitą (CR, z ang. complete response) odpowiedź na leczenie chemioterapią (CTH) opartą na związkach platyny. Zgodnie z wytycznymi ASCO 2022 w ramach tej populacji leczenie rukaparybem należy rozpocząć u chorych niezależnie od statusu mutacji genów BRCA 1/2 i niezależnie od statusu HRD. Zgodnie z zaleceniami ESMO/ESGO/ESP 2024, rukaparyb jest zalecany w grupie chorych bez mutacji genów BRCA i z ujemnym wynikiem testu niestabilności genomowej i chorych bez mutacji genów BRCA i z nieznanym wynikiem testu niestabilności genomowej. Wytyczne NCCN zalecają, aby leczenie rukaparybem stosować u pacjentek niezależnie od statusu mutacji genów BRCA 1/2 pod warunkiem, że nie stosowano u nich leczenia bewacyzumabem oraz w przypadku chorych z mutacjami zarodkowymi lub somatycznymi genów BRCA 1/2, u których stosowano leczenie bewacyzumabem w ramach leczenia pierwotnego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2024 v3 (USA)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia chorych na OC, pierwotnego raka otrzewnej oraz raka jajowodów</u> W przypadku chorych na raka jajnika pochodzenia nabłonkowego /raka jajowodów/pierwotnego raka otrzewnej, w ramach leczenia podtrzymującego po zastosowaniu schematu chemioterapii opartym na pochodnej platyny, u których nie stosowano leczenia bewacyzumabem w ramach leczenia pierwotnego zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych z nieznanym statusem mutacji genów BRCA 1/2 lub brakiem mutacji (BRCA 1/2-wt): <ul style="list-style-type: none"> - jeśli uzyskano CR: obserwację [2A]; - jeśli uzyskano CR lub PR: niraparyb [2A] lub olaparyb [2A] lub rukaparyb [2A] lub terapie wskazywane dla choroby przetrwałej/nawracającej [2A]; - jeśli uzyskano SD: terapie wskazywane dla choroby przetrwałej/nawracającej [2A]; w przypadku chorych z mutacjami zarodkowymi lub somatycznymi genów BRCA 1/2: <ul style="list-style-type: none"> - jeśli uzyskano SD: terapie wskazywane dla choroby przetrwałej/nawracającej [2A]; - jeśli uzyskano CR lub PR: niraparyb [1] lub olaparyb [1] lub rukaparyb [2A] lub terapie wskazywane dla choroby przetrwałej/nawracającej [2A] lub obserwację w wybranych przypadkach u pacjentek w stadium IIA z CR [2A]; <p>W przypadku chorych na raka jajnika pochodzenia nabłonkowego /raka jajowodów/pierwotnego raka otrzewnej, w ramach leczenia podtrzymującego po zastosowaniu schematu chemioterapii opartym na pochodnej platyny, u których stosowano leczenie bewacyzumabem w ramach leczenia pierwotnego zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych z nieznanym statusem mutacji genów BRCA 1/2 lub BRCA 1/2-wt: <ul style="list-style-type: none"> - jeśli uzyskano CR lub PR: <ul style="list-style-type: none"> w przypadku HRP lub nieznanego ich statusu: bewacyzumab [2A]; w przypadku HRD: bewacyzumab + olaparyb [1] lub bewacyzumab + niraparyb [2A, jeśli olaparyb jest nietolerowany] lub bewacyzumab [2A]; - jeśli uzyskano SD: terapie wskazywane dla choroby przetrwałej/nawracającej [2A]; w przypadku chorych z mutacjami zarodkowymi lub somatycznymi genów BRCA 1/2: <ul style="list-style-type: none"> - jeśli uzyskano SD lub wystąpiła progresja choroby: terapie wskazywane dla choroby przetrwałej/nawracającej [2A]; - jeśli uzyskano CR lub PR: bewacyzumab + olaparyb [1] lub bewacyzumab + niraparyb [2A, jeśli olaparyb jest nietolerowany] lub niraparyb [2A] lub olaparyb [2A] lub rukaparyb [2A] lub terapie wskazywane dla choroby przetrwałej/nawracającej [2A]; <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u> kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości; zgoda wśród członków NCCN; kategoria 3 – rekomendacja na podstawie jakiegokolwiek dowodu; duża niezgoda wśród członków NCCN</p>
<p>ESGO-ESMO-ESP 2024 (Europa)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia nowozdiagnozowanego lub nawrotowego OC</u> Zalecenia dotyczące wyboru pacjentek kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem oraz leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP lub skojarzeniem inhibitorów PARP z bewacyzumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> W procesie podejmowania decyzji dotyczących opcji leczenia podtrzymującego powinny być brane pod uwagę charakterystyka molekularna guza, czynniki osobnicze oraz związane z chorobą [II, B; konsensus: 100% (36) tak, 0% (0) nie, 0% (0) wstrzymuje się - 36 głosujących] Zaleca się stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z CTH oraz jako terapii podtrzymującej niezależnie od jakiegokolwiek biomarkera [I, A; konsensus: 89% (33) tak, 8% (3) nie, 3% (1) wstrzymuje się - 37 głosujących]; Bewacyzumab powinien być podawany w skojarzeniu z CTH platyna + paklitaxel oraz jako terapia podtrzymująca przez maksymalnie 15 miesięcy [I, A; konsensus: 97% (33) tak, 0% (0) nie, 3% (1) wstrzymuje się - 34 głosujących]; Mięsakorak powinien być leczony jak rak jajnika wysokiego stopnia złośliwości [IV, A; konsensus: 100% (36) tak, 0% (0) nie, 0% (0) wstrzymuje się - 36 głosujących];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Rak jajnika niskiego stopnia złośliwości powinien być leczony schematem chemioterapii z paklitaksemem/karboplatiną ± bewacyzumab [II, A]. Chemioterapia, po której następuje terapia podtrzymująca za pomocą terapii hormonalnej, jest opcją w przypadku guzów w stadium III i IV [IV, B; konsensus: 85,4% (35) tak, 12,2% (5) nie, 2,4% (1) wstrzymuje się - 41 głosujących]; • Chore na raka jajnika wysokiego stopnia złośliwości/nowotwór endometrium wysokiego stopnia złośliwości oraz z obecnością mutacji genów BRCA lub dodatnim wynikiem testu niestabilności genomowej (potwierdzonym testem walidowanym) uzyskujące CR/ PR/brak dowodów na obecność choroby (NED) po CTH opartej na platynie ± bewacyzumab powinny otrzymać inhibitory PARP ± bewacyzumab [I, A; konsensus: 100% (37) tak, 0% (0) nie, 0% (0) wstrzymuje się - 37 głosujących]; • Chore na raka jajnika wysokiego stopnia złośliwości/nowotwór endometrium wysokiego stopnia złośliwości bez mutacji genów BRCA i z ujemnym wynikiem testu niestabilności genomowej (potwierdzonym testem walidowanym) mogą otrzymać CTH opartej na platynie ± bewacyzumabem, a następnie mogą być pod-dane leczeniu podtrzymującemu bewacyzumabem lub leczeniu podtrzymującemu niraparybem lub rukaparybem, jeśli osiągnęły CR/PR/NED [I, B]. Brak terapii podtrzymującej może być opcją [I, C; konsensus: 97% (36) tak, 0% (0) nie, 3% (1) wstrzymuje się - 37 głosujących]; • Chore na raka jajnika wysokiego stopnia złośliwości/nowotwór endometrium wysokiego stopnia złośliwości bez mutacji genów BRCA i z nieznanym wynikiem testu niestabilności genomowej (GIS) mogą otrzymać CTH opartej na platynie + bewacyzumab, a następnie mogą być poddane terapii podtrzymującej bewacyzumabem lub terapii podtrzymującej niraparybem lub rukaparybem, jeśli osiągnęły CR/PR/NED [I, B; konsensus: 97% (35) tak, 0% (0) nie, 3% (1) wstrzymuje się - 36 głosujących]; • W przypadku stosowania jako terapia podtrzymująca u pacjentów w stanie CR/PR/NED po CTH opartej na platynie olaparyb (samodzielnie lub w skojarzeniu z bewacyzumabem) i rukaparyb są zalecane przez okres 2 lat, a niraparyb jest zalecany przez okres 3 lat [I, A; konsensus: 97% (34) tak, 0% (0) nie, 3% (1) wstrzymuje się - 35 głosujących]; <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u></p> <p>I – dowody naukowe pochodzące z co najmniej jednego dużego badania randomizowanego z kontrolą, dobrą jakością metodologiczną lub metaanalizy badań randomizowanych bez wykazanej heterogeniczności</p> <p>II – dowody naukowe pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych badań randomizowanych z podejrzeniem niższej jakości metodologicznej lub metaanaliz badań randomizowanych, w której wykazano heterogeniczność</p> <p>III – dowody naukowe pochodzące z prospektywnych badań kohortowych</p> <p>IV – dowody naukowe pochodzące z retrospektywnych badań kohortowych lub z badań kliniczno-kontrolnych</p> <p>V – dowody naukowe pochodzące z badań bez kontroli, opisów przypadków lub opinii ekspertów</p> <p>A – silna rekomendacja, na podstawie wykazanej skuteczności i dodatkowej korzyści klinicznej</p> <p>B – umiarkowana-pozytywna rekomendacja, na podstawie silnych lub umiarkowanych jakościowo dowodów z niewielką dodatkową korzyścią kliniczną</p> <p>C – warunkowa rekomendacja, na podstawie niewystarczających dowodów dotyczących przewagi skuteczności lub korzyści nad ryzykiem stosowania interwencji</p> <p>D – umiarkowana-negatywna rekomendacja na podstawie średniej jakości dowodów naukowych wykazujących brak skuteczności lub wykazania negatywnych skutków stosowania</p> <p>E – negatywna rekomendacja na podstawie silnych dowodów wykazujących brak skuteczności lub wykazujących negatywne skutki stosowania.</p>
ESMO 2023 (Europa)	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia nowozdiagnozowanego lub nawrotowego EOC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP ± bewacyzumab u pacjentek z mutacjami genów BRCA1/2 lub BRCA1/2-wt/HRD-dodatnim, bez dowodów na obecność choroby pod koniec CTH lub PR/CR na terapię CTH platyną i paklitaksemem stosowaną w I linii leczenia [I, A]; • Zaleca się dla pacjentek z mutacją genów BRCA1/2: olaparyb przez 2 lata [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4; ESCAT wynik: I-A], niraparyb przez 3 lata [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 3; ESCAT wynik: I-A] lub olaparyb + bewacyzumab przez 2 lata [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 3; ESCAT wynik: I-A]. • Zaleca się dla pacjentek BRCA1/2-wt/HRD-dodatnich: niraparyb przez 3 lata [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 3; ESCAT wynik: I-A] lub olaparyb + bewacyzumab przez 2 lata [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 3; ESCAT wynik: I-A]; • Leczenie podtrzymujące bewacyzumabem [I, A] lub niraparybem przez 3 lata [I, B; ESMO-MCBS v1.1 wynik: 3] może być zalecane dla guzów HRD-ujemnych, z PR/CR na terapię CTH platyną i paklitaksemem stosowaną w I linii leczenia. Wybór leczenia powinien być oparty na cechach klinicznych i chorobowych pacjenta; • Leczenie podtrzymujące terapią przeciwestrogenową po CTH platyną stosowaną w I linii leczenia może być rozważane u pacjentów z LGSC [IV, B];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I – Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II – Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badań z udowodnioną heterogenicznością</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja</i></p> <p><i>B – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna</i></p>
<p>SEOM 2021 (Hiszpania)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia chorych na OC, pierwotnego raka otrzewnej oraz raka jajowodów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Olaparyb (± bewacyzumab) lub niraparyb stosowane u pacjentek z PR lub CR na CTH opartej na platynie w pierwszej linii leczenia są bardzo skuteczne przy występowaniu BRCAm i są silnie zalecane [I, A]; • Zgodnie z wynikami badań PAOLA-1 i PRIMA, niraparyb lub olaparyb + bewacyzumab są również bardzo zalecane dla pacjentów z nowotworami HRD [I, A]; • W podgrupie HRP rozważana może być także terapia podtrzymująca niraparybem, chociaż bewacyzumab pozostaje rozsądną alternatywą [I,B] <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><i>A: Zalecenie poparte zarówno mocnymi dowodami na skuteczność, jak i znaczną korzyścią kliniczną. Lek powinien być zawsze oferowany.</i></p> <p><i>B: Zalecenie poparte umiarkowanymi dowodami na skuteczność — lub silnym dowodem na skuteczność, ale jedynie ograniczoną korzyścią kliniczną. Lek ogólnie powinien być oferowany.</i></p> <p><i>C: Dowody na skuteczność są niewystarczające, aby poprzeć zalecenie za lub przeciw użyciu lub dowody na skuteczność mogą nie przeważać niepożądanych konsekwencji (np. toksyczności leków, interakcji leków) lub kosztu chemioprowfilaktyki lub metod alternatywnych. Lek opcjonalny.</i></p> <p><i>D: Umiarkowane dowody świadczące o braku skuteczności lub działaniach niepożądanych przemawiają za odradzeniem stosowania. Generalnie lek nie powinien być oferowany.</i></p> <p><i>E: Zalecenie niestosowania poparte dobrymi dowodami świadczącymi o braku skuteczności lub działaniach niepożądanych. Lek nigdy nie powinien być oferowany.</i></p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>I: Dowody z co najmniej 1 poprawnie przeprowadzonego RCT</i></p> <p><i>II: Dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub kontrolowanych (preferowane z > 1 ośrodka) lub z wielu ciągów czasowych lub znaczących wyników z eksperymentów niekontrolowanych</i></p> <p><i>III: Dowody na podstawie opinii szanowanych autorytetów oparte na doświadczeniu klinicznym, opracowaniach opisowych, raportach komisji eksperckich</i></p>
<p>ASCO 2021/2022 (USA)</p>	<p>Zalecenia dotyczące zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu pacjentek w stadium III-IV EOC</p> <p>Rekomendacje wydane w 2020 r.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentki z nowo zdiagnozowanym stadium III-IV EOC, u których uzyskano PR lub CR na CTH opartą na platynie w I linii leczenia powinny otrzymać terapię podtrzymującą inhibitorami PARP z olaparybem (dla pacjentek z zarodkowymi lub somatycznymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi wariantami mutacji w genach <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>) lub niraparybem (wszystkie pacjentki) w raku wysokiego stopnia złośliwości (hg) lub rakiem endometrioidalnym jajnika. Terapia podtrzymująca inhibitorami PARP powinna składać się z olaparybu (300 mg doustnie co 12 godzin przez 2 lata) lub niraparybu (200-300 mg doustnie dziennie przez 3 lata). Wydłużenie czasu trwania terapii może być rozważone u wybranych chorych [typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna]; • Dodanie olaparybu do terapii podtrzymującej bewacyzumabem może być proponowane pacjentkom, które mają stadium III-IV hg lub raka endometrioidalnego jajnika i zarodkowe lub somatyczne patogenne lub prawdopodobnie patogenne mutacje w genach <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> oraz/lub niestabilność genomową, ustaloną przy zastosowaniu Myriad myChoice CDx, i które miały PR lub CR na chemioterapię w połączeniu z bewacyzumabem [typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: silna; siła zalecenia: silna];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Nie można zalecić włączenia inhibitora PARP weliparybu w terapię skojarzoną z CTH, a następnie terapię podtrzymującą weliparybem w tej chwili. Nie ma danych, które sugerowałyby, że ten sposób postępowania jest lepszy, równoważny lub mniej toksyczny niż terapia podtrzymująca ze zmianą [typ rekomendacji: oparta na dowodach; stosunek korzyści/szkód nieznany; jakość dowodów: pośrednia; siła zalecenia: silna]; <p>Aktualizacje rekomendacji wydane w 2022 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjentkom z nowo zdiagnozowanym stadium III-IV EOC, które uzyskały PR lub CR na CTH opartą na platynie stosowaną w I linii powinna być oferowana terapia podtrzymująca inhibitorami PARP w przypadku raka hg lub raka endometrioidalnego jajnika. Dla pacjentek z zarodkowymi lub somatycznymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami w genach <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> opcje terapeutyczne powinny obejmować olaparyb (300 mg doustnie co 12 godzin przez 2 lata), niraparyb (200-300 mg doustnie dziennie przez 3 lata) lub rukaparyb (600 mg dwa razy dziennie przez 2 lata). Wydłużenie czasu trwania terapii może być brane pod uwagę u wybranych chorych po omówieniu ryzyka. Dla osób z dodatnim wynikiem dla HRD, ustalonym za pomocą testów diagnostycznych towarzyszących zatwierdzonych przez FDA, opcjami leczenia są rukaparyb i niraparyb. Niraparyb lub rukaparyb mogą być proponowane pacjentkom bez mutacji <i>BRCA</i>/HRD-ujemnym [typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna]. <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>Wysoka - Jesteśmy bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu.</i></p> <p><i>Umiarkowana - Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: Prawdopodobny efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różne.</i></p> <p><i>Niska - Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.</i></p> <p><i>Bardzo niska - Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: Prawdopodobnie prawdziwy efekt będzie znacząco różny od oszacowanego efektu.</i></p> <p><u>Siła zalecenia:</u></p> <p><i>Silne - W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad jej niepożądanymi skutkami. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.</i></p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano odpowiedzi od 2 ekspertów. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dz. Onkologii Klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki Prezes Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej
Punkty końcowe i minimalna istotna różnica	Czas do progresji choroby (PFS) - Wydłużenie PFS o 3 mce Czas do zgonu spowodowanego rakiem płuca (cancer related OS) - Wydłużenie OS o 6 mcy Jakość życia - Jakakolwiek poprawa	Progresja choroby - Czas wolny od progresji (PFS) w podgrupie pacjentek HRD: 12, 2 do 9,1 miesiąca (na korzyść pacjentek leczonych rucaparybem)
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	a) Brak współpracy Ginekolog-onkolog kliniczny. b) Stosowanie inhibitorów PARP w programach lekowych co ogranicza liczbę miejsc stosowania leczenia.	Brak dostępu do diagnostyki HRD
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Częściowa centralizacja ośrodków leczących chore na raka jajnika	Nie widzę problemu
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie	Nie widzę możliwości nadużyć lub niewłaściwego zastosowania terapii.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	TAK, chore na zaawansowanego raka jajnika z mutacją BRCA 1 lub 2 lub z HRD	Zgodnie z badaniem rejestracyjnym rucaparybu (badanie ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45) subpopulacja odnosząca największe korzyści z zastosowania leku to pacjentki z rakiem jajnika, z deficytem rekombinacji homologicznej (HRD) (mediana PFS 28,7 miesiąca vs 11,3 miesiąca).
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	TAK, chore na zaawansowanego raka jajnika bez mutacji BRCA 1 lub 2 lub bez HRD	Nie mamy takich danych. Zgodnie z badaniem efekt terapeutyczny osiągnięta w całej populacji pacjentek leczonych rucaparybem (mediana PFS ITT 20,2 miesiąca do 9,2 miesiąca). W populacji HRP osiągnięta najsłabsze wyniki, tj. mediana PFS 12,1 miesiąca do 9,1 miesiąca).

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 136), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)” obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- 1) olaparyb (produkt leczniczy Lynparza), stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem;
- 2) niraparyb (produkt leczniczy Zejula) stosowany w monoterapii.

W programie finansuje się jedną linię leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.

W leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub

pierwotnego raka otrzewnej refundowane są:

- olaparyb w monoterapii u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2;
- 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);
- olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD).

Leczenie podtrzymujące bewacyzumabem w skojarzeniu z olaparybem finansowane jest w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.82.a obwieszczenia) w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej spełniających warunki:

- stopień zaawansowania FIGO IV lub III, niezależnie od choroby resztkowej, wyłącznie u chorych z mutacją w genach BRCA1/2 lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD),
- niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z wyjątkiem chemioterapii przedoperacyjnej,
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO.

W ramach katalogu chemioterapii finansowane jest leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem lub w monoterapii u pacjentów z noworozpoznany zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej w stopniu zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po resekcji powyżej 1cm, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia systemowego z wyjątkiem chemioterapii przedoperacyjnej, a stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO. Leczenie to trwa do wyczerpania 18 cykli albo do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Komparator główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niraparyb w monoterapii – cała wnioskowana populacja; <p>Komparatory dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Olaparyb w monoterapii – w populacji chorych z mutacją genów BRCA1/2; • Olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem – w populacji chorych z mutacją genów BRCA1/2 lub niedoborem homologicznej rekombinacji HRD; • Bewacyzumab – cała wnioskowana populacja; • Obserwacja w kierunku progresji z najlepszą opieką medyczną (BSC) +/- placebo - cała wnioskowana populacja 	<p>„ (...) Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że standardem postępowania u chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie CTH opartą na pochodnych platyny w ramach leczenia podtrzymującego są inhibitory PARP – rukaparyb, niraparyb, olaparyb oraz bewacyzumab lub prowadzenie wyłącznej uważnej obserwacji pod kątem wystąpienia progresji wraz z najlepszą opieką medyczną (BSC).</p> <p>(...) Wnioskowany program lekowy zakłada objęcie refundacją leku Rubraca w populacji tożsamej dla populacji refundacyjnej niraparybu, tj. u chorych na raka jajnika w stopniu zaawansowania FIGO III lub IV, niezależnie od statusu mutacji genu BRCA1/2 lub niedoboru homologicznej rekombinacji, uzyskujących całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny</p> <p>(...)olaparyb, stosowany w monoterapii lub olaparyb stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem objęty jest refundacją w nieco węższych populacjach, niż populacja refundacyjna monoterapii niraparybem. Do zastosowania monoterapii olaparybem konieczne jest zidentyfikowanie patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genach BRCA1/2.</p> <p>(...) olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem może być zastosowany u chorych ze zidentyfikowaną patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją w genach BRCA1/2 (dziedziczną lub somatyczną) lub ze zidentyfikowanymi zaburzeniami rekombinacji homologicznej u chorych z histologicznym rozpoznaniem zaawansowanego, z dodatkowym warunkiem, że pacjent otrzymał chemioterapię opartą na platynach także z bewacyzumabem.</p> <p>(...) Ponadto, w ocenie należy uwzględnić jako komparator dodatkowy po wystąpieniu odpowiedzi na chemioterapię I linii uważną obserwację w kierunku progresji z najlepszą opieką medyczną (BSC) +/- placebo, w celu szerszej oceny klinicznej i umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego.</p>	<p>Wybór zasadny</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	(...)Przy dostępności dowodów wysokiej jakości o wyższości PARPi nad bewacyzumabem w monoterapii w leczeniu podtrzymującym, zastosowanie tego inhibitora angiogenezy będzie dotyczyło tylko pacjentek z przeciwwskazaniami do PARPi lub właśnie brakiem potwierdzonej odpowiedzi całkowitej lub częściowej na chemioterapię, w rzeczywistości zatem rukaparyb nie będzie zastępował bewacyzumabu i jest to jedynie komparator dodatkowy w analizie klinicznej.”	

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była „porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa 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 I linii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego”.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III-IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; 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) – RUCA, NIR, BEV lub z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 – OLA+BEV lub z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) – OLA; stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG; całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny; wiek powyżej 18 roku życia. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak częściowej lub całkowitej odpowiedzi po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny; obecność przeciwskażeń do stosowania zgodnie z zapisami ChPL; dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji pacjentów tj. populacji ogólnej, bez spełnienia kryteriów dotyczących markerów genetycznych w przypadku skojarzenia OLA + BEV i monoterapii OLA, poszukując następnie wyników w podgrupach docelowych. 	Brak uwag.
Interwencja	Rukaparyb (RUCA) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC).	<ul style="list-style-type: none"> Rukaparyb stosowany w schemacie innym niż zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego; rukaparyb w skojarzeniu. 	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Niraparyb (NIR) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC) [komparator główny]; olaparyb (OLA) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC) [komparator dodatkowy]; olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem (OLA + BEV) w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC) [komparator dodatkowy]; najlepsza opieka medyczna (BSC) +/- placebo (PBO) [komparator dodatkowy]. 	<ul style="list-style-type: none"> Inne terapie przeciwnowotworowe stosowane w leczeniu podtrzymującym raka jajnika po odpowiedzi na pierwszą linię chemioterapii; leczenie stosowane w schemacie innym niż zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego – dopuszczono badania dla NIR bez dostosowywania dawki w zależności od masy ciała i liczby płytek krwi, poszukując następnie wyników w zakresie bezpieczeństwa w podgrupie z dawką dostosowywaną. 	Brak uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); 	<ul style="list-style-type: none"> Ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki; 	Brak uwag Wskazane punkty końcowe

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi (DoR); czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST); przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2); czas wolny od chemioterapii (CFI); czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TSST); czas do zakończenia leczenia (TDT); jakość życia; bezpieczeństwo. 	<ul style="list-style-type: none"> parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa). 	pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedmiotowej technologii medycznej.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Rukaparyb: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo; porównanie pośrednie – dla komparatorów badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo; analizy pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC – opublikowane pełnotekstowo lub w postaci doniesień konferencyjnych. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania wczesnej, I/II fazy; badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne; opisy przypadków, serie przypadków; badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej (z wyjątkiem analiz MAIC). 	Brak uwag.
Inne kryteria	Brak.	Brak.	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed (Medline), EMBASE, The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano: 24.07.2024 r. W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- niezależnych raportów HTA,
- The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
- baza DARE.

Przeszukane źródła są zgodne z wytycznymi HTA Agencji.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie do którego odnosi się ocena: wykorzystanych haseł oraz sposobów ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed (Medline), EMBASE, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 21.11.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleziono dodatkowe badania, które zostały opisane w ramach uzupełnienia minimalnych: Sun 2024, Hatch 2022. Dodatkowo wnioskodawca na prośbę Agencji uwzględnił w ramach uzupełnienia minimalnych publikacje, które ukazały się po dacie złożenia przedmiotowego wniosku: Jin 2024, Ogura 2024, Yang 2024.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do głównej części opisowej wyników analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 1 badanie z randomizacją (ATHENA-MONO), porównujące rukaparyb (RUCA) z najlepszą opieką medyczną (BSC) i placebo.

Ponadto do AKL wnioskodawcy włączono badania umożliwiające porównanie pośrednie w ramach metaanalizy sieciowej NMA:

- badanie z randomizacją PRIMA, porównujące niraparyb (NIR) z placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC),
- badanie z randomizacją PRIME, porównujące NIR z placebo i najlepsza opieka medyczna,
- badanie z randomizacją SOLO1 porównujące olaparyb (OLA) z placebo i najlepsza opieka medyczna,
- [Redacted]
- [Redacted]

Do AKL wnioskodawcy włączono 6 przeglądów systematycznych, w tym 4 przeglądy systematyczne z metaanalizą (Mustafa 2024, Peters 2023, Staropoli 2024 i Zhou 2024) oraz 2 przeglądy systematyczne bez metaanalizy (Luvero 2024 i O'Malley 2023).

Dodatkowo w ramach uzupełnienia minimalnych opisano publikacje: Sun 2024, Hatch 2022. Wnioskodawca na prośbę Agencji uwzględnił również w ramach uzupełnienia minimalnych publikacje, które ukazały się po dacie złożenia przedmiotowego wniosku: Jin 2024, Ogura 2024, Yang 2024.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ATHENA-MONO (Monk 2022, Monk 2021) Źródło finansowania Clovis Oncology Inc.	Badanie 3 fazy: badanie wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wraz z BSC. Interwencje <ul style="list-style-type: none"> • RUCA – rukaparyb, w dawce 600 mg, doustnie, • PBO – placebo doustnie. Obie interwencje podawane 2x na dobę, 1 dnia 1 cyklu u w 28-dniowym cyklu. Czas obserwacji mediana 26,1 mies. (95%CI: 25,8; 26,9) dla RUCA vs 26,2 mies. (95%CI: 24,0; 27,7) dla PBO^ Hipoteza Superiority	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Nowo zdiagnozowany, potwierdzony histologicznie, zaawansowany (stadium zaawansowania III-IV wg klasyfikacji FIGO), nowotwór jajnika pochodzenia nabłonkowego o wysokim stopniu złośliwości (hgEOC), nowotwór złośliwy jajowodu (FTC) lub pierwotny nowotwór złośliwy otrzewnej (PPC) • Przebyty zabieg cytoredukcyjny, obejmujący co najmniej obustronną salpingo-oforektomię (chirurgiczne usunięcie jajników i jajowodów) i częściową omentektomię (częściowe wycięcie omentum), przed chemioterapią (cytoredukcja pierwotna) lub po chemioterapii neoadjuwantowej (cytoredukcja odroczone) • Przebycie dwulekowej terapii pierwszego rzutu związkami platyny (4-8 cykli) leczenia zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, w tym ≥4 cykle leczenia skojarzonego platyną i taksanem <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjenci z najlepszą odpowiedzią PR musieli otrzymać ≥6 cykli ○ Bewacyzumab był dopuszczony na etapie 	Pierwszorzędowy punkt końcowy <ul style="list-style-type: none"> • Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza Pozostałe punkty końcowe (drugorzędowe i eksploracyjne) <ul style="list-style-type: none"> • PFS w ocenie niezależnej komisji (BIRC) • przeżycie całkowite (OS) • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) • Czas do drugiej progresji choroby (PFS2) • Dodatkowe eksploracyjne punkty końcowe skuteczności oceniano w populacjach ITT i HRD, w tym: czas wolny od chemioterapii (CFI, z ang.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>chemioterapii, ale nie w trakcie leczenia podtrzymującego (tj. podczas terapii wskazanej w tym protokole)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ukończenie chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny i przebycie operacji, uzyskując w opinii badacza odpowiedź zdefiniowaną jako brak dowodów na radiologiczną progresję choroby lub wzrost stężenia CA-125 [marker nowotworowy] (zgodnie z wytycznymi GCIG) w dowolnym momencie leczenia pierwszego rzutu <ul style="list-style-type: none"> ○ oraz brak dowodów na mierzalną chorobę wg RECIST v1.1 (w przypadku całkowitej resekcji/R0 podczas pierwotnej lub odroczonej cytoredukcji) ○ lub PR lub CR wg RECIST v1.1 (jeżeli po operacji i przed chemioterapią występowała mierzalna choroba; szczegóły w Załączniku), ○ lub odpowiedź CA-125 wg GCIG (jeśli po operacji i przed chemioterapią występowała tylko choroba niemierzalna; szczegóły w Załączniku), • Pomiar CA-125 wykonany przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z następującymi kryteriami: <ul style="list-style-type: none"> ○ jeżeli pierwsza wartość mieściła się w granicach GGN, pacjent kwalifikował się do randomizacji i nie wymagano pobierania drugiej próbki, ○ jeżeli pierwsza wartość była > GGN, drugą ocenę należy przeprowadzić ≥ 7 dni po pierwszej; jeśli druga ocena wyniosła $\geq 15\%$ od pierwszej wartości, pacjent nie kwalifikował się do udziału w badaniu, • Randomizacja pacjentek w ciągu 8 tygodni od 1. dnia ostatniego cyklu chemioterapii, • Dostępna wystarczająca ilość tkanki nowotworowej FFPE (1 × 4 µm skrawki do barwienia HE i około 8-12 skrawków × 10 µm, lub równoważne) do planowanych analiz, <ul style="list-style-type: none"> ○ preferowano dostarczenie próbki tkanki nowotworowej w bloku; jeśli dostarczono skrawki, wszystkie musiały pochodzić z tej samej próbki nowotworu, ○ wymagana była tkanka nowotworowa z operacji cytoredukcyjnej, ○ próbka musi zostać dostarczona do laboratorium centralnego ≥ 3 tygodnie przed 	<p>chemotherapy-free interval), czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST, z ang. time to first subsequent anticancer treatment), czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TSST, z ang. time to second subsequent anticancer treatment) i czas do zakończenia leczenia (TDT, z ang. time to discontinuation of treatment)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena bezpieczeństwa • jakość życia • farmakokinetyka.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>planowanym rozpoczęciem leczenia, aby umożliwić stratyfikację do losowego przydziału ,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥18 lat (≥20 lat w Pd. Korei, Tajwanie, Japonii), • Adekwatna czynność narządów wewnętrznych, potwierdzona w badaniach laboratoryjnych w ciągu 14 dni od randomizacji <ul style="list-style-type: none"> ○ Czynność szpiku kostnego <ul style="list-style-type: none"> ▪ ANC ≥1,5 × 10⁹/l ▪ Płytki krwi ≥100 × 10⁹/l ▪ Hemoglobina ≥9 g/dl ○ Czynność wątroby <ul style="list-style-type: none"> ▪ AST i ALT ≤1,5 × GGN ▪ Bilirubina ≤1,5 × GGN; <2 × GGN w przypadku hiperbilirubinemii wynikającej z zespołu Gilberta ▪ Albumina w surowicy ≥30 g/l (≥3,0 g/dl) ○ Czynność nerek <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kreatynina w surowicy ≤1,5 × GGN, chyba że GFR ≥30 ml/min przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta • Stan sprawności ECOG 0-1. <p><i>Kryteria wykluczenia zostały przedstawione w rozdz. 5.2.1 AKL wnioskodawcy.</i></p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa RUCA: 427 [w tym 234 z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HDR)] Grupa PBO: 111 (w tym 49 z HDR)</p>	
<p>^data odcięcia danych (DCO): 23.03.2022; na tym etapie odcięcia danych badanie jest w toku, 53 pacjentki (12,4%) w grupie RUCA i 11 (99%) w grupie PBO dalej otrzymywało leczenie; dla populacji HRD mediana FU wyniosła 26,0 mies. (95%CI: 25,2; 27,0) w grupie RUCA i 24,5 mies. (95%CI: 21,3; 28,4) dla PBO. W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono wyniki oceny PFS z dłuższego okresu obserwacji (ocena badaczy) o medianie około 4 lat w grupie RUCA i 3,5 lat w grupie PBO, DCO: 01.03.2024.</p>			

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania oraz badań rejestracyjnych dla poszczególnych komparatorów włączonych do analizy znajduje się w rozdziale 6.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie ATHENA-MONO według wnioskodawcy

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Ogółem	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 4:1 do doustnego podawania rukaparybu + dożylnego (IV) placebo lub doustnego podawania placebo + placebo IV. Przydział losowy został wygenerowany komputerowo. Pacjenci byli stratyfikowani według klasyfikacji HRD [mutacja BRCA, BRCA typu dzikiego/LOH wysoki (LOH \geq 16%), BRCA typu dzikiego/LOH niski (LOH < 16%) i BRCA typu dzikiego/LOH nieokreślony], zaawansowania choroby po chemioterapii (brak choroby resztkowej/choroba resztkowa) i czasu do przeprowadzenia operacji (cytoredukcja pierwotna/odroczonej). (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Wybór prezentowanych wyników	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: analizy dla PK zostały przeprowadzone zgodnie z SAP (Statistical Analysis Plan).
Pomiar punktu końcowego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	<p>Komentarz: Pierwszorzędowym punktem końcowym badania ATHENA-MONO był PFS oceniany przez badacza według kryteriów RECIST. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) ocenianą przez badacza u pacjentów z mierzalną chorobą na początku badania, czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) u pacjentów z potwierdzonymi badaniami radiograficznym CR lub PR ocenianymi przez badacza oraz PFS oceniony przez zaślepiony niezależny przegląd centralny (BICR) według kryteriów RECIST. Kluczowe eksploracyjne punkty końcowe obejmowały analizę PFS w podgrupach na podstawie charakterystyki pacjentów i ocenę wyników zgłaszanych przez pacjentów za pomocą kwestionariusza oceny funkcjonalnej terapii raka jajnika (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy—Ovarian questionnaire).</p> <p>Ocena bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) zostały sklasyfikowane przy użyciu słownika medycznego dla działań regulacyjnych dotyczących leków (ang. Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities) v24.0 i ocenione zgodnie z powszechnymi kryteriami terminologicznymi dla zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0. Bezpieczeństwo oceniono również za pomocą badań fizykalnych (przedmiotowych), wyników badań laboratoryjnych, elektrokardiogramu i parametrów życiowych.</p> <p>(Niskie ryzyko dla tych punktów końcowych.)</p> <p>Wybór metody oceny punktów końcowych był prawidłowy.</p>
Brakujące dane dla punktów końcowych	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: zaraportowano wyniki dla pierwszo i drugorzędowych PK. PK TFST w podgrupie BRACA1/2+ nie był możliwy do oceny.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: w publikacji głównej Monk 2022 nie przedstawiono odstępstw od protokołu badania.
Proces randomizacji	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: w badaniu zastosowano podwójne zaślepienie - pacjenci, badacze, personel ośrodka i sponsorzy badania byli zaślepieni, a zastosowane metody leczenia były identyczne pod względem wizualnym. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 4:1 do doustnego podawania rukaparybu + dożylnego (IV) placebo lub doustnego podawania placebo + placebo IV. Przydział losowy został wygenerowany komputerowo.

Dla wszystkich ocenianych w badaniu ATHENA-MONO punktów końcowych uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Ocena szczegółowa została przedstawiona w rozdz. 14.3.1 AKL wnioskodawcy. Opis oceny pozostałych badań uwzględnianych w AKL przedstawiono rozdz. 6.2.1 AKL Wnioskodawcy (str. 182-183). Ocena została zweryfikowana przez analityków Agencji i została przeprowadzona prawidłowo.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W publikacji *Monk 2022* przedstawiono wyniki pierwszej analizy badania *ATHENA-MONO*, dla daty odcięcia danych: 23.02.2022. Uaktualnione wyniki badania *ATHENA-MONO* dla drugiej daty odcięcia danych (DCO: 09.03.2023) nie zostały opublikowane w publikacji pełnotekstowej. (...);
- „Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla niraparybu, stosowanie leku należy rozpocząć od dawki indywidualnie dopasowanej, zależnej od masy ciała pacjenta i liczby płytek krwi – dawka początkowa NIR powinna być równa 200 mg raz dziennie dla chorych o masie ciała <77 kg lub wyjściowej liczbie płytek krwi <150 000/ μ l oraz 300 mg raz dziennie dla chorych z wyjściową masą ciała \geq 77 kg lub z wyjściową liczbą płytek krwi \geq 150 000/ μ l. Jednak, początkowo, wszystkie pacjentki kwalifikowane do badania *PRIMA* rozpoczynały leczenie NIR od dawki ustalonej (*fixed*), wynoszącej 300 mg raz dziennie. Następnie, po około 16 miesiącach od rozpoczęcia badania wprowadzono poprawkę do protokołu, zgodnie z którą zmieniono dawkowanie niraparybu – u pacjentek włączanych do badania po dacie wprowadzenia poprawki (27.11.2017 r.) początkowa dawka leku była dopasowywana indywidualnie, zgodnie z zasadami opisanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. (...);
- „W większości analizowanych badań dane dotyczące oceny przeżycia całkowitego (OS) były niedojrzałe. (...);
- „W badaniu *ATHENA-MONO* zaplanowano przeprowadzenie randomizacji w stosunku 4:1, a w pozostałych analizowanych próbach (*PRIMA*, *PRIME*, *PAOLA-1*, *SOLO1*) – w stosunku 2:1, co miało zachęcić pacjentki do udziału w wymienionych badaniach. Jednak, w związku z tym w części przypadków liczebność grupy placebo była stosunkowo niewielka; dotyczyło to szczególnie podgrup wyróżnionych pod względem obecności wybranych zaburzeń genetycznych. (...)

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

- Dysproporcje między grupami RUCA vs PBO wynikające z randomizacji 4:1 w badaniu *ATHENA-MONO* (dot. charakterystyki pacjentów i choroby): FIGO III (75,6% w grupie RUCA vs 70,3% dla PBO), FIGO IV (24,4 vs 29,7), rak surowicy (89,9% vs 95,5%), choroba resztkowa (ang. minimal residual disease, MRD) <1cm (19% vs 13,5%), nieobecność choroby po operacji (52,5% vs 57,7%), CR (17,1% vs 9,9%), poprzednie leczenie bewacyzumabem (19,7% vs 10,8%).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „Odnaleziono jedno badanie z kliniczne, w którym ocenianą interwencją był rukaparyb w monoterapii stosowany w populacji docelowej – badanie *ATHENA-MONO*. (...);
- „Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (rukaparyb) z poszukiwanymi komparatorami aktywnymi, co spowodowało konieczność wykonania porównania pośredniego (...);
- „W przypadku preferencji lekarza do leczenia OLA+BEV lub OLA (np. wynikających z przekonania o wyższej skuteczności albo dedykowanej rejestracji tych leków w tej populacji) zastosowanie NIR będzie dotyczyło tylko pacjentek z np. obecnością przeciwwskazań lub nieodpowiednim stanem klinicznym do leczenia skojarzonego. Rozpoczęcie refundacji RUCA (interwencji o identycznej charakterystyce, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie jak NIR) nie wpłynie na te preferencje i nie spowoduje zmian udziałów OLA+BEV lub BEV. (...);
- „Do większości badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej (*ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME*) kwalifikowano pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez względu na obecność zaburzeń genetycznych. (...)
- „Ocena odpowiedzi na leczenie była wykonywana w populacji z wyjściowo mierzalną chorobą, która stanowiła tylko niewielki odsetek włączonej populacji, przez co wyniki dotyczące ORR pomimo różnic liczbowych nie przekraczają progu znamienności statystycznej. Analogicznie ograniczoną moc statystyczną ma ocena DoR wykonywana tylko wśród osób z ORR.”;
- „Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim charakteryzowały się odmiennymi okresami obserwacji. (...);
- „W przypadku oceny OS, istniały spore różnice w okresie obserwacji pomiędzy badaniem *ATHENA-MONO* a próbą *SOLO1*, oceniającą olaparyb (26 miesięcy vs 41 miesięcy), co mogło zaburzać wzajemne

porównanie tych leków (szczególnie w przypadku, gdy ocena OS nie była korygowana o leczenie stosowane po progresji) (...);

- „W poszczególnych badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej, w ocenie statusu HRD wykorzystano różne testy laboratoryjne, w zależności od lokalnej dostępności, co może wiązać się z występowaniem pewnych różnic w zakresie klasyfikowania zaburzeń rekombinacji homologicznej.”;
- „Istniały różnice w sposobie oceny oraz przedstawienia danych dotyczących jakości życia chorych pomiędzy badaniem ATHENA-MONO oraz uwzględnionymi w porównaniu badaniami dla komparatorów. (...);
- „
”;
- „Nie wszystkie punkty końcowe możliwe były do oceny w nachodzących populacjach, w przypadku porównania z OLA nie były dostępne wyniki PFS2 i TFST w podgrupie BRACA1/2+ w badaniu ATHENA-MONO.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań oceniających skuteczność praktyczną RUCA;
- W badaniach porównujących NIR do PBO (PRIMA i PRIME) wykazano zauważalne różnice między wynikami. W badaniu PRIME, w populacji azjatyckiej, raportowano korzystniejszy efekt. W badaniu PRIMA raportowano wyniki na granicy istotności statystycznej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie RUCA vs. PBO (ATHENA-MONO)

Początkowo oceniano PFS (przez badacza) w populacji HRD. Po wykazaniu istotności w tej podgrupie, wykonano analizę w populacji ITT. Populację docelową stanowią wszystkie włączone pacjentki, w związku z czym jako główny potraktowano wynik analizy w populacji ITT.

W AWA przedstawiono wyniki dla populacji ITT i HRD dla wybranych PK. Wyniki dla pozostałych subpopulacji przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.4.

W momencie pierwszego odcięcia danych (DCO: 23.03.2022 r.) mediana okresu obserwacji wyniosła 26,1 mies. (95%CI: 25,8; 26,9) dla RUCA i 26,2 mies. (95%CI: 24,0; 27,7) dla PBO.

PFS

Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.

Populacja	Ocena	RUCA		PBO		HR (95%CI)
		n/N (%)	Mediana (95%CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana (95%CI) [mies.]	
Data odcięcia danych: 23.03.2022						
ITT	Ocena badacza	230/427 (53,9%)	20,2 (15,2; 24,7)	78/111 (70,3%)	9,2 (8,3; 12,2)	0,52 (0,40; 0,68), p < 0,0001
	ocena BIRC	192/427 (450%)	25,9 (16,8; NO)	70/111 (63,1%)	9,1 (6,4; 9,7)	0,47 (0,36; 0,63), p < 0,0001
HRD	ocena badacza	80/185 (43,2%)	28,7 (23,0; NO)	31/49 (63,3%)	11,3 (9,1; 22,1)	0,47 (0,31; 0,72), p = 0,0004
	ocena BIRC	63/185 (34,1%)	NO (28,7; NO)	27/49 (55,1%)	9,9 (6,5; NO)	0,44 (0,28; 0,70), p = 0,0004

Populacja	Ocena	RUCA		PBO		HR (95%CI)
		n/N (%)	Mediana (95%CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana (95%CI) [mies.]	
Data odcięcia danych: 01.03.2024						
ITT	ocena badacza	bd.	20,2	bd.	9,2	0,53 (0,41; 0,68)
HRD	ocena badacza	bd.	31,4	bd.	12,0	0,49 (0,33; 0,73)

Dla pierwszej analizy z datą odcięcia 23.03.2022 r. w ocenie badacza wykazano IS mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby o 48% w grupie interwencji w porównaniu z placebo w populacji ITT. W ocenie badacza w populacji HRD wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby o 53% w grupie interwencji w porównaniu z placebo. Wyniki dla dłuższej mediany obserwacji (data odcięcia danych: 01.03.2024) były spójne z wynikami z pierwszej analizy.

Tabela 14. Prawdopodobieństwo braku progresji lub zgonu w czasie; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.

Punkt czasowy [mies.]	PFS w ocenie badacza		PFS w ocenie BIRC	
	RUCA	PBO	RUCA	PBO
ITT				
Liczba zdarzeń				
Ogółem	230	78	192	70
Progresja choroby	224	78	185	70
zgon	6	0	7	0
Prawdopodobieństwo braku zdarzenia				
6	86,2% (82,4; 89,1)	68,4% (58,7; 76,3)	83,8% (79,9; 87,1)	64,3% (54,4; 72,6)
12	63,0% (58,1; 67,5)	42,1% (32,6; 51,4)	61,9% (56,9; 66,6)	36,1% (26,9; 45,4)
18	51,5% (46,5; 56,3)	34,0% (25,0; 43,2)	53,1% (47,9; 58,1)	31,7% (22,8; 41,0)
24	45,1% (40,0; 50,0)	25,4% (17,1; 34,6)	50,1% (44,7; 55,2)	31,7% (22,8; 41,0)
30	38,7%	21,5%	45,8%	31,7%
36	32,8%	21,5%	42,0%	31,7%
HRD				
Liczba zdarzeń				
Ogółem	80	31	63	27
Progresja choroby	76	31	59	27
Zgon	4	0	4	0
Prawdopodobieństwo braku zdarzenia				
6	93,2% (88,4; 96,1)	72,9% (58,0; 83,3)	89,8% (84,3; 93,4)	72,9% (58,0; 83,3)
12	73,8% (66,6; 79,7)	47,7% (33,1; 61,0)	73,7% (66,4; 79,7)	45,7% (31,3; 59,0)
18	62,0% (54,3; 68,7)	41,2% (27,2; 54,7)	66,6% (58,8; 73,2)	43,2% (28,9; 56,7)
24	56,3% (48,6; 63,5)	35,0% (21,1; 49,3)	62,6% (64,6; 69,6)	43,2% (28,9; 56,7)
30	49,9%	30,0%	57,9%	NO
36	47,7%	NO	57,9%	NO

Dla populacji ITT oraz HRD prawdopodobieństwo braku progresji lub zgonu było wyższe w grupie RUCA niż PBO zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie BICR.

OS

Tabela 15. Przeżycie całkowite (OS); RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.

Populacja	Ocena	RUCA		PBO		HR (95%CI)
		n/N (%)	Mediana (95%CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana (95%CI) [mies.]	
Data odcięcia danych: 23.03.2022						
ITT	Ocena badacza	105/427 (24,6%)	38,8 (38,8; NO)	27/111 (24,3%)	NO (31,4; NO)	0,96 (0,63; 1,47); p = 0,8688
HRD	ocena badacza	30/185 (16,2%)	NO (NO; NO)	7/49 (14,3%)	NO (NO; NO)	0,97 (0,43; 2,19); p = 0,9431

Populacja	Ocena	RUCA		PBO		HR (95%CI)
		n/N (%)	Mediana (95%CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana (95%CI) [mies.]	
Data odcięcia danych: 09.03.2023						
ITT	ocena badacza	144/427 (33,7%)	NO (NO; NO)	42/111 (37,8%)	46,2 (34,6; NO)	0,83 (0,58; 1,17); p = 0,2804
HRD	ocena badacza	46/185 (24,9%)	NO (NO; NO)	12/49 (24,5%)	NO (41,0; NO)	0,84 (0,44; 1,58); p = 0,5811

Zarówno w momencie pierwszej analizy z datą odcięcia 23.03.2022 r., jak i dla wyników z datą odcięcia danych 09.03.2023 r. nie wykazano istotnych statystycznie różnic w PK OS dla populacji ITT i HRD.

Tabela 16. Prawdopodobieństwo braku zgonu w czasie; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.

Punkt czasowy [mies.]	OS	
	RUCA	PBO
ITT		
12	93% (90; 95)	92% (85; 96)
24	24	77% (72; 81)
HRD		
12	95% (91; 97)	85% (79;90)
24	96% (84; 99)	85% (70; 92)

Dla populacji ITT oraz HRD ryzyko zgonu było niższe w grupie RUCA niż w grupie PBO.

Odpowiedź na leczenie

Tabela 17. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.

Badanie	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95%CI)	RD (95%CI)
ITT				
ORR	20/41 (48,8%)	1/11 (9,1%)	5,37 (0,81; 35,69) p = 0,0823	0,40 (0,17; 0,63) p = 0,0007
CR	1/41 (2,4%)	0/11 (0,0%)	0,86 (0,04; 19,72) p = 0,9232	0,02 (-0,10; 0,15) p = 0,7049
PR	19/41 (46,3%)	1/11 (9,1%)	5,10 (0,76; 34,00) p = 0,0925	0,37 (0,14; 0,60) p = 0,0014
StD	10/41 (24,4%)	4/11 (36,4%)	0,67 (0,26; 1,73) p = 0,4097	-0,12 (-0,43; 0,19) p = 0,4537
PD	10/41 (24,4%)	6/11 (54,6%)	0,45 (0,21; 0,96) p = 0,0386	-0,30 (-0,62; 0,02) p = 0,0667
Nieosiągalne do oceny	1/41 (2,4%)	0/11 (0,0%)	0,86 (0,04; 19,72) p = 0,9232	0,02 (-0,10; 0,15) p = 0,7049
HRD				
ORR	10/17 (58,8%)	1/5 (20,0%)	2,94 (0,49; 17,75) p = 0,2395	0,39 (-0,03; 0,81) p = 0,0710
CR	0/17 (0,0%)	0/5 (0,0%)	0,33 (0,01; 15,04) p = 0,5719	0,00 (-0,23; 0,23) p = 1,0000
PR	10/17 (58,8%)	1/5 (20,0%)	2,94 (0,49; 17,75) p = 0,2395	0,39 (-0,03; 0,81) p = 0,0710
StD	6/17 (35,3%)	2/5 (40,0%)	0,88 (0,25; 3,08) p = 0,8446	-0,05 (-0,53; 0,44) p = 0,8494
PD	1/17 (5,9%)	2/5 (40,0%)	0,15 (0,02; 1,31) p = 0,0853	-0,34 (-0,78; 0,10) p = 0,1318
Nieosiągalne do oceny	0/17 (0,0%)	0/5 (0,0%)	0,33 (0,01; 15,04) p = 0,5719	0,00 (-0,23; 0,23) p = 1,0000

Dla PK dotyczących odpowiedzi na leczenie wykazano istotne statystycznie różnice pod względem ryzyka wystąpienia progresji choroby na korzyść interwencji w populacji ITT (ryzyko większe o 55%). W pozostałych PK nie wykazano istotnej statystycznie różnicy.

DoR**Tabela 18. Czas trwania odpowiedzi (DoR); RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.**

Populacja	Ocena	RUCA		PBO		HR (95%CI)
		N	Mediana (95%CI) [mies.]	N	Mediana (95%CI) [mies.]	
ITT	ocena badacza	20	22,1 (8,4; NO)	1	5,5 (NO; NO)	bd.
HRD	ocena badacza	10	16,7 (5,7; NO)	1	5,5 (NO; NO)	bd.

W populacji ITT mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie RUCA była o 16,6 miesięcy dłuższa niż w grupie PBO. W grupie RUCA wyniosła 22,1 miesięcy, a w grupie PBO - 5,5 miesiąca.

PFS2**Tabela 19. Czas przeżycia do drugiej progresji choroby (PFS2); RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.**

Populacja	Ocena	RUCA		PBO		HR (95%CI)
		n/N (%)	Mediana (95%CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana (95%CI) [mies.]	
Data odcięcia danych: 23.03.2022						
ITT	Ocena badacza	427	NO (NO; NO)	111	NO (30,0; NO)	0,84 (0,58; 1,21) 0,88 (0,63; 1,22); p = 0,4396
HRD	ocena badacza	185	NO (NO; NO)	49	NO (NO; NO)	0,94 (0,46; 1,93) 0,95 (0,51; 1,77); p = 0,8641
Data odcięcia danych: 09.03.2023						
ITT	ocena badacza	207/427 (48,5%)	36,0	59/111 (53,2%)	26,8	0,84 (0,63; 1,13); p = 0,2441
HRD	ocena badacza	71/185 (38,4%)	NO	20/49 (40,8%)	39,9	0,75 (0,46; 1,24); p = 0,2682

Nie wykazano IS różnic w PK czas do drugiej progresji choroby w populacji ITT i HRD.

Dodatkowe eksploracyjne punkty końcowe przedstawiono w rozdz. 5.4.6 AKL wnioskodawcy.

Jakość życia**Tabela 20. HRoL, zmiana wyniku TOI FACT-O; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.**

Populacja	Ocena	RUCA				PBO				
		N	Śr. wart. pocz. (SD)	Śr. wart. końc. (SD)	Śr. zmiana (SD)	N	Śr. wart. pocz. (SD)	Śr. wart. końc. (SD)	Śr. zmiana (SD)	MD (95%CI)
EQ-5D-5L										
ITT	pacjenta	427	odpowie dnio 0,86 (SD: 0,151)	0,83 (SD: 0,183) do 0,87 (SD: 0,153)	-0,04 (SD: 0,186) do 0,02 (SD: 0,137)	111	0,83 (SD: 0,207)	0,79 (SD: 0,210) do 0,90 (SD: 0,112)	-0,03 (SD: 0,175) do 0,05 (SD: 0,185)	bd.
EQ-5D-5L VAS										
ITT	pacjenta	427	79,6 (14,38)	76,0 (17,77) do 83,6 (11,05)	-3,8 (17,12) do 3,7 (12,85)	111	78,7 (16,39)	74,4 (17,69) do 80,5 (10,92)	-4,4 (18,80) do 3,7 (15,72)	bd.

W grupie ITT średnie zmiany w jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L w stosunku do wartości początkowej wyniosły dla RUCA od -0,04 do 0,02 i dla PBO od -0,03 do 0,05. W analizie EQ-5D-5L VAS średnie zmiany jakości życia w grupie RUCA wyniosły od -3,8 do 3,7, a w grupie PBO od -4,4 do 3,7.

Porównanie pośrednie

Jako dane wyjściowe dla ocenianych dychotomicznych punktów końcowych (ORR, bezpieczeństwo) zastosowano liczbę pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie, oraz całkowitej liczby pacjentów w danej

grupie. Dla pozostałych PK wykorzystano model statystyczny, w którym uwzględniono dane na poziomie badania – względne efekty obliczone w poszczególnych badaniach dla określonej pary interwencji.

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla populacji ITT, HRD i BRCA. Wyniki charakteryzujące się niższą wartością kryterium informacyjnego DIC (Deviance Information Criterion) wykazują wyższą wiarygodność.

PFS

Tabela 21. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja ITT.

Porównanie	Mediana HR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 9,368	Model random DIC = 8,179
RUCA vs NIR	0,89 (0,62; 1,27)	0,86 (0,15; 4,93)
RUCA vs OLA	1,68 (1,08; 2,59)	1,68 (0,22; 12,87)
RUCA vs PBO	0,47 (0,36; 0,62)	0,47 (0,11; 1,98)

Dla PK PFS w ocenie IRC w populacji ITT wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów losowych. W modelu efektów losowych według niezależnej komisji w populacji ITT w PK PFS nie wykazano IS różnic pomiędzy rukaparybem oraz niraparybem, rukaparybem oraz olaparybem, a także rukaparybem oraz placebo. W przypadku modelu efektów stałych, wykazano IS większe ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie RUCA w porównaniu z OLA (o 68%). Wynik względem placebo był IS, na korzyść rukaparybu (mniejsze ryzyko progresji o 53%).

Tabela 22. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja HRD.

Porównanie	Mediana HR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 6,345	Model random DIC = 7,456
RUCA vs NIR	0,97 (0,56; 1,68)	0,99 (0,19; 5,44)
RUCA vs OLA	1,57 (0,89; 2,77)	1,57 (0,23; 10,81)
RUCA vs PBO	0,44 (0,28; 0,70)	0,44 (0,11; 1,73)

Dla PK PFS w ocenie IRC w populacji HRD wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów stałych. W modelu efektów stałych wykazano IS różnice jedynie dla porównania RUCA vs PBO na korzyść RUCA (o 56% mniejsze ryzyko progresji). W modelu efektów losowych nie wykazano IS różnic między interwencją i komparatorami.

Tabela 23. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS , w ocenie badaczy, populacja ITT.

Porównanie	Mediana HR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 8,696	Model random DIC = 8,150
RUCA vs NIR	0,96 (0,68; 1,35)	0,93 (0,18; 4,68)
RUCA vs OLA	1,73 (1,17; 2,56)	1,73 (0,24; 11,48)
RUCA vs PBO	0,52 (0,40; 0,68)	0,52 (0,13; 1,98)

Dla PK PFS w ocenie badaczy w populacji ITT wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów losowych. W modelu efektów losowych dla ocenianego PK nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją i komparatorami. W przypadku modelu efektów stałych, wykazano IS większe ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie RUCA w porównaniu z OLA (o 73%). Wynik względem placebo był istotny statystycznie, na korzyść rukaparybu (o 48% mniejsze ryzyko progresji).

Tabela 24. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS, w ocenie badaczy, populacja HRD.

Porównanie	Mediana HR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 5,994	Model random DIC = 5,919
RUCA vs NIR	1,05 (0,51; 2,15)	1,04 (0,11; 9,57)
RUCA vs OLA	1,57 (0,94; 2,62)	1,56 (0,19; 14,08)
RUCA vs PBO	0,47 (0,31; 0,72)	0,47 (0,10; 2,24)

Dla PK PFS w ocenie badaczy w populacji HRD wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów losowych. W modelu efektów losowych w ocenianym PK nie wykazano IS różnic pomiędzy interwencją i komparatorami. W przypadku modelu efektów stałych, wykazano IS mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie RUCA w porównaniu z PBO (o 53%).

Tabela 25. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja BRCA.

Porównanie	Mediana HR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 5,993	Model random DIC = 5,928
RUCA vs NIR	1,21 (0,48; 3,01)	1,19 (0,11; 13,35)
RUCA vs OLA	1,72 (0,76; 3,87)	1,69 (0,16; 19,37)
RUCA vs PBO	0,48 (0,23; 1,00)	0,48 (0,09; 2,79)

Dla PK PFS w ocenie IRC w populacji BRCA wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów losowych. W ocenianym PK dla populacji BRCA nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją i komparatorami.

Tabela 26. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja BRCA.

Porównanie	Mediana HR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 3,989	Model random DIC = 4,007
RUCA vs OLA	1,34 (0,67; 2,69)	1,33 (0,14; 12,48)
RUCA vs PBO	0,40 (0,21; 0,76)	0,40 (0,08; 1,99)

Dla PK PFS w ocenie badaczy w populacji BRCA wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów stałych. W modelu efektów stałych w ocenianym PK wykazano IS mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie RUCA w porównaniu z PBO (o 60%). W modelu efektów losowych nie wykazano IS różnic w ocenianym PK.

Tabela 27. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT.

Porównanie	Mediana HR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 9,500	Model random DIC = 8,216
RUCA vs NIR	0,99 (0,71; 1,38)	0,97 (0,21; 4,57)
RUCA vs OLA	1,60 (1,11; 2,32)	1,59 (0,26; 9,90)
RUCA vs PBO	0,53 (0,41; 0,68)	0,53 (0,15; 1,93)

Dla PK PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji w populacji ITT wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów losowych. W modelu efektów losowych dla ocenianego PK nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją i komparatorami. W przypadku modelu efektów stałych, wykazano IS większe ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie RUCA w porównaniu z OLA (o 60%). Wynik względem placebo był istotny statystycznie, na korzyść rukaparybu (ryzyko progresji choroby mniejsze o 47%).

Tabela 28. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD.

Porównanie	Mediana HR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 6,135	Model random DIC = 7,266
RUCA vs NIR	0,99 (0,60; 1,61)	0,97 (0,22; 4,13)
RUCA vs OLA	1,48 (0,91; 2,41)	1,48 (0,28; 7,85)
RUCA vs PBO	0,49 (0,33; 0,73)	0,49 (0,15; 1,63)

W PK PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji w populacji HRD wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów stałych. W modelu efektów stałych wykazano IS mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie RUCA w porównaniu z PBO (o 51%). W modelu efektów losowych nie wykazano IS różnic w ocenianym PK.

OS**Tabela 29. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja ITT.**

Porównanie	Mediana HR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 5,988	Model random DIC = 5,965
RUCA vs NIR	1,53 (0,79; 2,94)	1,51 (0,54; 4,17)
RUCA vs OLA	1,01 (0,54; 1,89)	1,02 (0,36; 2,80)
RUCA vs PBO	0,96 (0,63; 1,47)	0,96 (0,48; 1,94)

W PK OS w populacji ITT wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów losowych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między rukaparybem a komparatorami w ocenianym PK.

Tabela 30. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja HRD.

Porównanie	Mediana HR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 5,988	Model random DIC = 5,965
RUCA vs NIR	1,11 (0,38; 3,20)	1,09 (0,36; 3,18)
RUCA vs OLA	1,02 (0,40; 2,58)	1,05 (0,37; 2,77)
RUCA vs PBO	0,97 (0,44; 2,16)	0,99 (0,42; 2,26)

W PK OS w populacji HRD wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów losowych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między rukaparybem a komparatorami w ocenianym PK.

Tabela 31. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja BRCA.

Porównanie	Mediana HR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 3,978	Model random DIC = 4,059
RUCA vs OLA	2,36 (0,39; 14,39)	2,34 (0,25; 22,76)
RUCA vs PBO	2,24 (0,39; 12,89)	2,22 (0,31; 16,56)

W PK OS w populacji BRCA wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów stałych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między rukaparybem a komparatorami w ocenianym PK.

Tabela 32. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT.

Porównanie	Mediana HR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 9,992	Model random DIC = 5,980
RUCA vs NIR	1,32 (0,71; 2,43)	1,31 (0,40; 4,27)
RUCA vs OLA	1,51 (0,93; 2,43)	1,51 (0,49; 4,72)
RUCA vs PBO	0,83 (0,58; 1,18)	0,84 (0,37; 1,90)

W PK OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji w populacji ITT wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów losowych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między rukaparybem a komparatorami w ocenianym PK.

Tabela 33. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD.

Porównanie	Mediana HR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 5,988	Model random DIC = 5,910
RUCA vs NIR	0,96 (0,37; 2,50)	0,95 (0,24; 3,83)
RUCA vs OLA	1,53 (0,74; 3,14)	1,51 (0,44; 5,35)
RUCA vs PBO	0,84 (0,44; 1,60)	0,84 (0,32; 2,21)

W PK OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji w populacji HRD wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów losowych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między rukaparybem a komparatorami w ocenianym PK.

Tabela 34. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja BRCA.

Porównanie	Mediana HR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 3,981	Model random DIC = 4,041
RUCA vs OLA	2,75 (0,83; 9,21)	2,76 (0,58; 13,25)
RUCA vs PBO	1,51 (0,47; 4,85)	1,52 (0,40; 5,93)

W PK OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji w populacji BRCA wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów stałych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między rukaparybem a komparatorami w ocenianym PK.

ORR**Tabela 35. Wyniki metaanalizy sieciowej: ORR, populacja ITT.**

Porównanie	Mediana OR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 8,546	Model random DIC = 8,799
RUCA vs OLA	5,31 (0,52; 232,74)	6,11 (0,09; 780,56)
RUCA vs PBO	13,21 (1,90; 531,02)	15,67 (0,67; 966,12)

W PK ORR w populacji ITT wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów stałych. W modelu efektów stałych w ocenianym PK wykazano IS różnicę między RUCA i PBO, na korzyść RUCA (13,21 razy większa szansa na wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie). W modelu efektów losowych nie wykazano IS różnic w ocenianym PK.

Tabela 36. Wyniki metaanalizy sieciowej: ORR, populacja HRD.

Porównanie	Mediana OR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 8,114	Model random DIC = 8,391
RUCA vs OLA	3,00 (0,23; 79,06)	3,00 (0,09; 220,30)
RUCA vs PBO	7,80 (0,80; 181,17)	7,70 (0,43; 329,71)

W PK ORR w populacji HRD wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów stałych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między rukaparybem a komparatorami w ocenianym PK.

PFS2**Tabela 37. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS2, populacja ITT.**

Porównanie	Mediana HR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 3,989	Model random DIC = 4,017
RUCA vs OLA	1,68 (1,06; 2,67)	1,69 (0,46; 6,16)
RUCA vs PBO	0,84 (0,63; 1,13)	0,84 (0,34; 2,06)

W PK PFS2 w populacji ITT wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów stałych. W modelu efektów stałych w ocenianym PK wykazano IS większe ryzyko wystąpienia drugiej progresji choroby w grupie RUCA w porównaniu z OLA (o 68%). W modelu efektów losowych nie wykazano IS różnic w ocenianym PK.

Tabela 38. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS2, populacja HRD.

Porównanie	Mediana HR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 3,988	Model random DIC = 4,013
RUCA vs OLA	1,50 (0,82; 2,77)	1,50 (0,39; 5,84)
RUCA vs PBO	0,75 (0,46; 1,23)	0,75 (0,28; 1,99)

W PK PFS2 w populacji HRD wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów stałych. Nie wykazano IS różnicy między interwencją a komparatorem w ocenianym PK.

Czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. time to first subsequent anticancer treatment, TFST)

Tabela 39. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: TFST, populacja ITT.

Porównanie	Mediana HR (95%CI)	
	Model fixed DIC = 5,994	Model random DIC = 5,995
RUCA vs NIR	1,16 (0,79; 1,69)	1,14 (0,13; 9,91)
RUCA vs OLA	1,73 (1,17; 2,57)	1,73 (0,20; 15,10)
RUCA vs PBO	0,52 (0,40; 0,67)	0,52 (0,12; 2,41)

Dla PK TFST w populacji ITT wyższą wiarygodnością charakteryzuje się model efektów losowych. W modelu efektów losowych dla ocenianego PK nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją i komparatorami. W przypadku modelu efektów stałych, wykazano IS większe ryzyko rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej w grupie RUCA w porównaniu z OLA (o 73%). Wynik względem placebo był istotny statystycznie, na korzyść rukaparybu (ryzyko rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej mniejsze o 48%).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyników metaanalizy.

Tabela 40. Podsumowanie wyników metaanalizy sieciowej NMA RUCA vs NIR oraz vs OLA.

Punkt końcowy	RUCA vs	
	NIR	OLA
Populacja ITT (docelowa dla porównania z NIR)		
PFS w ocenie niezależnej komisji, HR (95%CI)	0,86 (0,15; 4,93)	1,68 (0,22; 12,87)
PFS w ocenie badaczy, HR (95%CI)	0,93 (0,18; 4,68)	1,73 (0,24; 11,48)
PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, HR (95%CI)	0,85 (0,18; 4,03)	1,41 (0,23; 8,69)
Przeżycie całkowite (OS), HR (95%CI)	1,53 (0,79; 2,94)	1,01 (0,54; 1,89)
Przeżycie całkowite (OS) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, HR (95%CI)	1,51 (0,93; 2,43)	1,32 (0,71; 2,43)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), OR (95%CI)	-	5,31 (0,52; 232,74)
PFS2, HR (95%CI)	-	1,68 (1,06; 2,67)
TFST, HR (95%CI)	1,16 (0,79; 1,69)	1,73 (1,17; 2,57)
Populacja HRD		
PFS w ocenie niezależnej komisji, HR (95%CI)	0,97 (0,56; 1,68)	1,57 (0,89; 2,77)
PFS w ocenie badaczy, HR (95%CI)	1,05 (0,51; 2,15)	1,57 (0,94; 2,62)
PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, HR (95%CI)	0,88 (0,51; 1,52)	1,33 (0,78; 2,28)
Przeżycie całkowite (OS), HR (95%CI)	1,11 (0,38; 3,20)	1,02 (0,40; 2,58)
Przeżycie całkowite (OS) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, HR (95%CI)	0,96 (0,37; 2,50)	1,53 (0,74; 3,14)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), OR (95%CI)	-	3,00 (0,23; 79,06)
PFS2, HR (95%CI)	-	1,50 (0,82; 2,77)
Populacja BRCA (docelowa dla porównania z OLA)		
PFS w ocenie niezależnej komisji, HR (95%CI)	1,21 (0,48; 3,01)	1,72 (0,76; 3,87)
PFS w ocenie badaczy, HR (95%CI)	-	1,34 (0,67; 2,69)
Przeżycie całkowite (OS), HR (95%CI)	-	2,36 (0,39; 14,39)
Przeżycie całkowite (OS) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, HR (95%CI)	-	2,75 (0,83; 9,21)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

ATHENA-MONO

W badaniu ATHENA-MONO analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u 425 pacjentów i 110 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rukaparybu lub placebo. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła: 14,7 (zakres: 0,1; 32,7) miesięcy w grupie rukaparybu i 9,9 (zakres: 0,9;25,9) miesięcy w grupie placebo.

Tabela 41. Częstość występowania AEs – ogólne kategorie zdarzeń; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.

Kategoria TEAEs	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI) p < 0,0001	RD (95% CI) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
TEAEs związane z leczeniem	391/425 (92,0%)	75/110 (68,2%)	1,35 (1,18; 1,54) p < 0,0001	0,24 (0,15; 0,33) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
TEAEs ≥3 stopnia	257/425 (60,5%)	25/110 (22,7%)	2,66 (1,87; 3,79) p < 0,0001	0,38 (0,29; 0,47) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
TEAEs ≥3 stopnia związane z leczeniem	208/425 (48,9%)	5/110 (4,5%)	10,77 (4,55; 25,49) p < 0,0001	0,44 (0,38; 0,51) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
SAEs	90/425 (21,2%)	7/110 (6,4%)	3,33 (1,59; 6,97) p = 0,0014	0,15 (0,09; 0,21) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001
SAEs związane z leczeniem	34/425 (8,0%)	1/110 (0,9%)	8,80 (1,22; 63,58) p = 0,0311	0,07 (0,04; 0,10) NNH = 15 (10; 26) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i/lub redukcji dawki	271/425 (63,8%)	24/110 (21,8%)	2,92 (2,04; 4,19) p < 0,0001	0,42 (0,33; 0,51) NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i/lub redukcji dawki związane z leczeniem†	245/425 (57,6%)	12/110 (10,9%)	5,28 (3,08; 9,07) p < 0,0001	0,47 (0,39; 0,54) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	258/425 (60,7%)	22/110 (20,0%)	3,04 (2,07; 4,45) p < 0,0001	0,41 (0,32; 0,50) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia związane z leczeniem	230/425 (54,1%)	10/110 (9,1%)	5,95 (3,28; 10,82) p < 0,0001	0,45 (0,38; 0,52) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do redukcji dawki	210/425 (49,4%)	9/110 (8,2%)	6,04 (3,21; 11,38) p < 0,0001	0,41 (0,34; 0,48) NNH = 3 (3; 3) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do redukcji dawki związane z leczeniem	203/425 (47,8%)	9/110 (8,2%)	5,84 (3,10; 11,00) p < 0,0001	0,40 (0,33; 0,47) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i/lub redukcji dawki i/lub zakończenia leczenia	285/425 (67,1%)	24/110 (21,8%)	3,07 (2,14; 4,41) p < 0,0001	0,45 (0,36; 0,54) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i/lub redukcji dawki i/lub zakończenia leczenia związane z leczeniem	254/425 (59,8%)	12/110 (10,9%)	5,48 (3,19; 9,40) p < 0,0001	0,49 (0,41; 0,56) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001

Wykazano istotne statystycznie różnice w występowaniu zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia, zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia stopnia 3 i 4, zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia związanych z leczeniem stopnia 3 i 4, poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń

niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki na korzyść grupy placebo.

Tabela 42. Częstość występowania AEs – ogólne kategorie zdarzeń; RUCA vs PBO; badanie ATHENAMONO.

Badanie	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nudności	239/425 (56,2%)	33/110 (30,0%)	1,87 (1,39; 2,52) p < 0,0001	0,26 (0,16; 0,36) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001
Astenia/zmęczenie	237/425 (55,8%)	41/110 (37,3%)	1,50 (1,16; 1,93) p = 0,0021	0,18 (0,08; 0,29) NNH = 6 (4; 13) p = 0,0004
Niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny	198/425 (46,6%)	10/110 (9,1%)	5,12 (2,81; 9,33) p < 0,0001	0,37 (0,30; 0,45) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Zwiększona aktywność ALT/AST	181/425 (42,6%)	9/110 (8,2%)	5,21 (2,76; 9,83) p < 0,0001	0,34 (0,27; 0,41) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilii	118/425 (27,8%)	8/110 (7,3%)	3,82 (1,93; 7,57) p = 0,0001	0,20 (0,14; 0,27) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
Małopłytkowość/zmniejszenie liczby płytek krwi	101/425 (23,8%)	1/110 (0,9%)	26,14 (3,69; 185,30) p = 0,0011	0,23 (0,18; 0,27) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001
Wymioty	100/425 (23,5%)	13/110 (11,8%)	1,99 (1,16; 3,41) p = 0,0122	0,12 (0,04; 0,19) NNH = 9 (6; 23) p = 0,0016
Zaburzenia smaku	90/425 (21,2%)	6/110 (5,5%)	3,88 (1,75; 8,63) p = 0,0009	0,16 (0,10; 0,21) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001

Wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia nudności, astenii/zmęczenia, niedokrwistości/obniżonego stężenia hemoglobiny, zwiększonej aktywności ALT/AST, neutropenii/zmniejszonej liczby neutrofilii, małopłytkowości/zmniejszenia liczby płytek krwi, wymiotów oraz zaburzeń smaku w grupie rukaparybu w porównaniu z placebo. Nie wykazano IS różnic w występowaniu poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia.

Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 5.5 AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie

Tabela 43. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania TEAEs ogółem: RUCA vs PBO, NIR, OLA.

Porównanie	RUCA	
	NIR	OLA
	OR (95%CI)	
TEAEs ogółem	0,41 (0,10; 1,53)	0,40 (0,08; 1,67)
TEAEs ≥ 3 stopnia	0,92 (0,52; 1,68)	1,96 (0,98; 4,00)
TRAEs	0,76 (0,35; 1,66)	-
TRAEs ≥ 3 stopnia	1,70 (0,66; 5,72)	-
SAEs	1,56 (0,68; 4,09)	2,39 (0,93; 6,77)
SAEs związane z leczeniem	1,69 (0,26; 41,42)	1,41 (0,10; 41,82)
AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia	0,72 (0,40; 1,33)	1,14 (0,54; 2,35)
AEs prowadzące do redukcji dawki	0,81 (0,35; 2,06)	0,84 (0,20; 2,91)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	0,80 (0,04; 18,08)	0,52 (0,01; 17,75)
	RR (95% CI)	
AEs prowadzące do zgonu	0,89 (0,03; 28,18)	7,79 (0,10; 635,40)

Pod względem bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic między rukaparybem a niraparybem, oraz rukaparybem a olaparybem w występowaniu zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia, zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia stopnia 3 i 4, poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 6.6 AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań, których nie uwzględniono w AKL wnioskodawcy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeszukał strony EMA, URPL, WHO, FDA oraz ChPL. Najważniejsze informacje odnalezione w dokumentach zostały przedstawione poniżej.

Na stronie URPL do dnia 10.01.2025 r. nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania RUCA.

Na stronie FDA odnaleziono komunikat o aktualizacji charakterystyki produktu leczniczego w sekcji „Adverse Reaction” o nadwrażliwość.

W dniu 15.01.2025 r. przeprowadzono przeszukiwanie stron WHO, FDA, EMA pod kątem baz danych raportowanych zdarzeń niepożądanych.

WHO

W bazach danych VigiBase odnaleziono następujące informacje: po zastosowaniu produktu leczniczego Rubraca zgłoszono 8 379 raportów. Liczba potencjalnych raportowanych zdarzeń niepożądanych: 24 873. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dla leku Rubraca (dane na dzień 15.01.2025) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiBase
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	921 (4%)
Zaburzenia serca	145 (1%)
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	2 (0%)
Zaburzenia ucha i błędnika	98 (0%)
Zaburzenia endokrynologiczne	27 (0%)
Zaburzenia oka	164 (1%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3 593 (14%)
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	4 500 (18%)
Zaburzenia wątroby	129 (1%)
Zaburzenia układu immunologicznego	98 (0%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	829 (3%)
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	2 396 (10%)
Nieprawidłowe wyniki badań	2 853 (11%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 107 (4%)

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiBase
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	840 (3%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1637 (7%)
Zaburzenia układu nerwowego	1946 (8%)
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	0 (0%)
Problemy związane z produktem	43 (0%)
Zaburzenia psychiczne	689 (3%)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	370 (1%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	62 (0%)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	830 (3%)
Sytuacje społeczne	36 (0%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	986 (4%)
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	259 (1%)
Zaburzenia naczyniowe	313 (1%)
Łącznie	24 873

FDA

Na stronie FDA odnaleziono następujące informacje zidentyfikowane przez FAERS (FDA Adverse Event Reporting System): po zastosowaniu produktu leczniczego Rubraca zareportowano 8 101 przypadków zgłoszenia zdarzeń niepożądanych. Liczba potencjalnych raportowanych zdarzeń niepożądanych: 24 993. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. FDA Adverse Event Reporting System – dane dla produktu leczniczego Rubraca (dane na dzień 15.01.2025) [fis.fda.gov].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych przez FAERS
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	818 (3%)
Zaburzenia serca	146 (1%)
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	2 (0%)
Zaburzenia ucha i błędnika	97 (0%)
Zaburzenia endokrynologiczne	29 (0%)
Zaburzenia oka	166 (1%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3587 (14%)
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	4508 (18%)
Zaburzenia wątroby	115 (0%)
Zaburzenia układu immunologicznego	96 (0%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	849 (3%)
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	2495 (10%)
Nieprawidłowe wyniki badań	2829 (11%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1106 (4%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	880 (4%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1623 (6%)
Zaburzenia układu nerwowego	2010 (8%)

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych przez FAERS
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	0 (0%)
Problemy związane z produktem	43 (0%)
Zaburzenia psychiczne	715 (3%)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	372 (1%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	64 (0%)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	847 (4%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	983 (4%)
Okoliczności społeczne	38 (0%)
Procedury chirurgiczne i medyczne	258 (1%)
Zaburzenia naczyniowe	317 (1%)
Łącznie	24993

EMA

W bazach danych EudraVigilance odnaleziono następujące informacje: po zastosowaniu produktu leczniczego Rubraca zaraportowano 1 561 przypadków zgłoszenia zdarzeń niepożądanych. Liczba potencjalnych raportowanych zdarzeń niepożądanych: 4 170. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dla leku Rubraca (dane na dzień 15.01.2025) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	285 (7%)
Zaburzenia serca	37 (1%)
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	2 (0%)
Zaburzenia ucha i błędnika	11 (0%)
Zaburzenia endokrynologiczne	12 (0%)
Zaburzenia oka	27 (1%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	465 (11%)
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	729 (17%)
Zaburzenia wątroby	29 (1%)
Zaburzenia układu immunologicznego	15 (0%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	159 (4%)
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	273 (7%)
Nieprawidłowe wyniki badań	504 (12%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	177 (4%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	108 (3%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	472 (11%)
Zaburzenia układu nerwowego	264 (6%)
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	0 (0%)
Problemy związane z produktem	9 (0%)
Zaburzenia psychiczne	94 (2%)

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Zaburzenia nerek i układu moczowego	87 (2%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	14 (0%)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	146 (4%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	115 (3%)
Okoliczności społeczne	6 (0%)
Procedury chirurgiczne i medyczne	67 (2%)
Zaburzenia naczyniowe	63 (2%)
Łącznie	4170

ChPL

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Toksyczność hematologiczna

W trakcie leczenia rukaparybem można zaobserwować przypadki mielosupresji (niedokrwistość, neutropenię, małopłytkowość); zazwyczaj występują one po raz pierwszy po 8 do 10 tygodni leczenia rukaparybem. Działania te można opanować za pomocą rutynowego leczenia i (lub) dostosowania dawki w cięższych przypadkach. Zaleca się wykonanie morfologii krwi przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rubraca, a następnie co miesiąc; pacjentki nie powinny rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Rubraca do momentu ustąpienia hematologicznych działań toksycznych wywołanych wcześniejszą chemioterapią (stopień ≤ 1 . wg CTCAE). Należy zastosować leczenie wspomagające i postępowanie zgodne z wytycznymi obowiązującymi w danej instytucji w celu leczenia niedokrwistości i neutropenii. Należy odstawić produkt leczniczy Rubraca lub zmniejszyć jego dawkę oraz monitorować morfologię krwi raz w tygodniu do momentu poprawy wyników. Jeżeli po 4 tygodniach liczba krwinek nie zwiększy się do stopnia 1. wg CTCAE lub wyższego, pacjentkę należy skierować do hematologa w celu przeprowadzenia dalszych badań.

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa

U pacjentek, które przyjmowały rukaparyb, zgłaszano przypadki zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML), w tym przypadki zakończone zgonem. Czas trwania leczenia rukaparybem u pacjentek, u których wystąpił MDS/AML, wynosił od < 2 miesięcy do około 6 lat. W przypadku podejrzenia MDS/AML pacjentkę należy skierować do hematologa w celu przeprowadzenia dalszych badań, w tym analizy szpiku kostnego i pobrania krwi do badań cytogenetycznych. W przypadku potwierdzenia MDS/AML po przeprowadzeniu badań pod kątem toksyczności hematologicznej należy odstawić produkt leczniczy Rubraca.

Nadwrażliwość na światło

U pacjentek leczonych rukaparybem obserwowano nadwrażliwość na światło. Pacjentki powinny unikać bezpośredniego narażenia na światło słoneczne, ponieważ podczas leczenia rukaparybem mogą łatwiej ulegać oparzeniom; podczas przebywania na zewnątrz pacjentki powinny nosić kapelusz i odzież ochronną, a także używać środka ochrony przeciwsłonecznej i balsamu do ust o współczynniku ochrony przed słońcem (SPF) 50 lub większym.

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

W związku ze stosowaniem rukaparybu często zgłaszano działania toksyczne na przewód pokarmowy (nudności i wymioty), na ogół łagodne (stopnia 1. lub 2. wg CTCAE), które można opanować poprzez zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia. W celu leczenia nudności lub wymiotów można zastosować środki przeciwwymiotne, takie jak antagoniści 5-HT₃, deksametazon, aprepitant i fosaprepitant; można także rozważyć zastosowanie ich profilaktycznie (tzn. zapobiegawczo) przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Rubraca. Ważne, aby w sposób proaktywny postępować w przypadku tych zdarzeń, aby nie dopuścić do bardziej nasilonych nudności lub wymiotów mogących powodować powikłania, jak odwodnienie i hospitalizacja.

Niedrożność jelit

U pacjentek z rakiem jajnika leczonych rukaparybem w badaniach klinicznych występowały przypadki niedrożności jelit; u 3,5% pacjentek leczonych rukaparybem wystąpiła poważna niedrożność jelit, zakończona zgonem u 1 pacjentki leczonej rukaparybem (w mniej niż 0,1% przypadków). Rolę w rozwoju niedrożności jelit

u pacjentek z rakiem jajnika może odgrywać choroba przewlekła. W razie podejrzenia niedrożności jelit należy szybko przeprowadzić badanie diagnostyczne i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Toksyczne działanie na zarodek i płód

Produkt leczniczy Rubraca może uszkodzić płód w przypadku podawania go kobietom w ciąży, w związku z mechanizmem działania tego produktu i wnioskami z badań na zwierzętach. W badaniu nad rozrodczością zwierząt, podawanie rukaparybu ciężarnym samicom szczurów w okresie organogenezy spowodowało toksyczne działanie na zarodek i płód przy ekspozycji niższej niż w przypadku pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dla człowieka w wysokości 600 mg dwa razy na dobę.

Ciąża lub antykoncepcja

Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia oraz przez 6 miesięcy po ostatniej dawce produktu leczniczego Rubraca. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.

Substancje pomocnicze

Produkt ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tablecie, to znaczy, produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Działania niepożądane:

Zarys profilu bezpieczeństwa stosowania

Całościowy profil bezpieczeństwa stosowania rukaparybu oparto na danych pochodzących od 1 594 pacjentek uczestniczących w badaniach klinicznych dotyczących stosowania rukaparybu w monoterapii w leczeniu nowotworów złośliwych jajnika. Mediana ekspozycji pacjentek na działanie rukaparybu wynosiła 7,4 miesiąca.

Działania niepożądane występujące u $\geq 20\%$ pacjentek otrzymujących rukaparyb obejmowały: nudności, zmęczenie lub osłabienie, wymioty, niedokrwistość, ból brzucha, zaburzenia odczuwania smaku, podwyższenie aktywności AIAT, podwyższenie aktywności AspAT, zmniejszony apetyt, biegunkę, neutropenię i małopłytkowość. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne 8 do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Działania niepożądane stopnia ≥ 3 . występujące u $> 5\%$ pacjentek obejmowały niedokrwistość (25%), podwyższenia aktywności AIAT (10%), neutropenię (10%), zmęczenie lub osłabienie (9%) i małopłytkowość (7%). Jedynym poważnym działaniem niepożądanym występującym u $> 2\%$ pacjentek była niedokrwistość (5%).

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej powodowały zmniejszenie lub przerwanie leczenia, były niedokrwistość (23%), zmęczenie lub osłabienie (15%), nudności (14%), małopłytkowość (14%), neutropenia (10%) i podwyższenie aktywności AspAT lub AIAT (10%). Działania niepożądane prowadzące do trwałego odstawienia leczenia wystąpiły u 15% pacjentek, przy czym najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były małopłytkowość, nudności, niedokrwistość oraz zmęczenie lub osłabienie.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne ATHENA-MONO, porównujące rukaparyb (RUCA) z najlepszą opieką medyczną (BSC) i placebo. Do AKL wnioskodawcy włączono również badania umożliwiające przeprowadzenie porównanie pośredniego w ramach metaanalizy sieciowej NMA: badanie z randomizacją PRIMA, porównujące niraparyb (NIR) z placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC), badanie z randomizacją PRIME, porównujące NIR z placebo i najlepsza opieka medyczna, badanie z randomizacją SOLO1 porównujące olaparyb (OLA) z placebo i najlepsza opieka medyczna,

Wyniki analizy z badania ATHENA-MONO wskazują na występowanie IS różnicy na korzyść RUCA względem PBO dla punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) w populacji ITT i HRD, progresja choroby (PD) w populacji HRD.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na występowanie IS różnicy na korzyść RUCA względem PBO dla punktów końcowych: PFS w ocenie IRC w populacji HRD, PFS w ocenie badaczy w populacji BRCA, PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji w populacji HRD, obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

w populacji ITT, czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST). Wykazano IS różnice na niekorzyść RUCA względem OLA dla punktów końcowych: czas do drugiej progresji choroby (PFS2) w populacji ITT, TFST w populacji ITT.

W ramach analizy bezpieczeństwa w badaniu ATHENA-MONO wykazano istotne statystycznie różnice w występowaniu zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia, zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia stopnia 3 i 4, zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia związanych z leczeniem stopnia 3 i 4, poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki na korzyść grupy placebo. Wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia nudności, astenii/zmęczenia, niedokrwistości/obniżonego stężenia hemoglobiny, zwiększonej aktywności ALT/AST, neutropenii/zmniejszonej liczby neutrofilów, małopłytkowości/zmniejszenia liczby płytek krwi, wymiotów oraz zaburzeń smaku w grupie rukaparybu w porównaniu z placebo.

W ramach porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic między rukaparybem a niraparybem, oraz rukaparybem a olaparybem w występowaniu zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia, zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia stopnia 3 i 4, poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Do ograniczeń AKL wnioskodawcy należą: brak badań oceniających skuteczność praktyczną, brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z aktywnymi komparatorami. W badaniach porównujących NIR do PBO (PRIMA i PRIME) wykazano zauważalne różnice między wynikami. W badaniu PRIME, w populacji azjatyckiej, raportowano korzystniejszy efekt. W badaniu PRIMA raportowano wyniki na granicy istotności statystycznej.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Rubraca (rukaparyb) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią po zakończeniu chemioterapii opartej na platynie w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”.

Porównywane interwencje

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),

Dodatkowo w analizie ekonomicznej przeprowadzono porównania z:

- 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).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Nie uwzględniono perspektywy pacjentów ze względu na minimalne koszty ponoszone przez pacjentki w trakcie terapii raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (ang. cost-minimization analysis, CMA).

Model analizy

Model wykorzystany w AE wnioskodawcy przygotowanego w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel. Model umożliwia wyznaczenie całkowitych kosztów terapii rukaparybu, niraparybu, olaparybu i bewacyzumabu. Analizę kosztów przeprowadzono w miesięcznych cyklach obliczeniowych, z zastosowaniem korekty połowy cyklu. Wnioskodawca na podstawie wyników analizy klinicznej założył brak różnic w efektywności porównywanych terapii, w związku z czym model uwzględnia jedynie koszty stosowania porównywanych terapii.

Horyzont czasowy

W AE przyjęto horyzont czasowy w zależności od wybranego komparatora

- horyzont 3-letni dla głównego porównania z niraparyb – zgodnie z maksymalnym czasem stosowania niraparybu;

- horyzont 5-letni dla dodatkowego porównania z olaparybem (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 z bewacyzumabem w monoterapii – zgodnie z maksymalnym czasem stosowania rukaparybu (czas leczenia BEV nie przekracza 2 lat).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca założył brak istotnych różnic w zakresie efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następującą kategorię kosztów:

- koszty leków (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).

Dyskontowanie

W modelu przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%.

Tabela 47. Parametry i założenia AE wnioskodawcy

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)				Źródło
Udział poszczególnych opakowań w zużyciu leku Rubraca	200 mg/d (60 tabletek)		■		BIA wnioskodawcy, badanie ATHENA-MONO
	250 mg/d (60 tabletek)		■		
	300 mg/d (60 tabletek)		■		
Udział poszczególnych opakowań w zużyciu leku Zejula	100 mg (56 tabletek)		■		BIA wnioskodawcy
	100 mg (84 tabletki)		■		
Udział poszczególnych opakowań w zużyciu leku Lynparza	100 mg (56 tabletek)		■		BIA wnioskodawcy
	150 mg (56 tabletek)		■		
Dawkowanie	Lek	Schemat dawkowania	Czas trwania terapii	Względna intensywność dawki (RDI)	AE wnioskodawcy (opis programu, ChPL)
	Rubraca doustnie	Zalecana dawka początkowa 600 mg dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 1 200 mg, tj. 4 tabletki po 300 mg).	Kontynuowanie leczenia do 24 miesięcy (2 lat) lub do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnych działań toksycznych.	■	
	Niraparyb doustnie	Zalecana dawka początkowa 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)	Kontynuowanie leczenia do 36 miesięcy (3 lat) lub wystąpienia progresji choroby lub toksyczności.	0,727	
	Olaparyb doustnie	Zalecana dawka początkowa 300 mg dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 600 mg, tj. 4 tabletki po 150 mg)	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.	0,931	

	Bewacyzumab dożylnie	15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie	w skojarzeniu z olaparybem zalecany całkowity czas trwania leczenia BEV wynosi maksymalnie 15 miesięcy (ChPL Lynparza); w ramach katalogu chemioterapii: zalecane kontynuowanie terapii do wyczerpania 18 cykli albo do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych.	0,905		
	Olaparyb (doustnie)+ Bewacyzumab (dożylnie)	Olaparyb dawkowany tak jak w monoterapii. Bewacyzumab 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie (średnia masa ciała pacjentek 70,2 kg).	Olaparyb: Tak jak w przypadku monoterapii. Bewacyzumab: Tak jak w przypadku monoterapii.	0,867 0,912		
Cena jednostkowa produktu Rubraca za jedno opakowanie 60 tabletek (200, 250, 300 mg)	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	BIA wnioskodawcy
Cena produktu Niraparyb za jedno opakowanie 56 tabletek i 84 tabletek (100 mg)	Produkt	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
	56 tabletek	17 605,00 zł	19 013,40 zł	18 661,30 zł	20 154,20 zł	20 154,20 zł
	84 tabletki	26 407,50 zł	28 520,10 zł	27 991,95 zł	30 231,31 zł	30 231,30 zł
Cena hurtowa produktu Niraparyb 100 mg za opakowanie jednostkowe (56 tabletek) w ramach RSS wynosi 11614,24 zł Cena hurtowa produktu Niraparyb 100 mg za opakowanie jednostkowe (84 tabletki) w ramach RSS wynosi 17568,23 zł						
Cena produktu Olaparyb za jedno opakowanie 56 tabletek (100,150 mg)	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	AE/BIA wnioskodawcy, dane NFZ
	9 802,00 zł	10 586,16 zł	10 390,12 zł	11 221,33 zł	11 221,33 zł	
Cena hurtowa produktu Olaparyb 100, 150 mg za opakowanie jednostkowe w ramach RSS wynosi 8296,82 zł						
Cena jednostkowa produktu Bewacyzumab za mg	1,35 zł za miligram (DGL 30/12/2024)					Komunikat DGL
Tryb i koszt podania	Nazwa leku		Forma leku		Koszt podania	
	Inhibitora PARP (RUCA, NIR, OLA)		doustnie		191,44 zł co 4 tyg.	
	Bewacyzumab w skojarzeniu z OLA		dożylnie+doustnie		861,49 zł co 3 tyg.	
	Olaparyb		doustnie		191,44 zł co 4 tyg.	
NFZ 109/2024/DGL, NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024						

	Bewacyzumabu w monoterapii	dożylnie	690,30 zł co 3 tyg.		
Miesięczny koszt inhibitorów PARP w czasie trwania leczenia podtrzymującego	RUCA	NIR	OLA (mono)	OLA (w skojarzeniu z BEV)	AE wnioskodawcy
		10 273,82 zł (z RSS)	17 550,20 zł (z RSS)	17 309,31 zł (z RSS)	
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	Nazwa leku	Koszt świadczenia			AE wnioskodawcy, NFZ 109/2024/DGL, NFZ 10/2024/DGL
	RUCA, NIR, OLA, OLA+BEV	631,65 zł/miesiąc (1 rok); 405,39 zł/miesiąc (2+ rok)			
	BEV (mono)	478,61 zł/ miesiąc			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Nazwa leku	Koszt			AE/BIA wnioskodawcy
	Rukaparyb	7 164,77 zł			
	Niraparyb	11 839,25 zł			
	Olaparyb	3 715,89 zł			
	OLA+BEV	5 508,68 zł			
	Bewacyzumab	2 846,73 zł			
Koszt monitorowania po zakończeniu leczenia w programie	100,98 zł / miesiąc				BIA wnioskodawcy

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki dla perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki analizy podstawowej dla porównania rukaparyb vs. niraparyb w całej wnioskowanej populacji (komparator główny)

Tabela 48. Wyniki analizy podstawowej dla porównania rukaparyb vs. niraparyb w 3-letnim horyzoncie czasowym z RSS

Kategoria kosztu	Rukaparyb	Niraparyb	Koszty inkrementalne Rukaparyb vs Niraparyb
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
Łącznie		198 462 zł	

Tabela 49. Wyniki analizy podstawowej dla porównania rukaparyb vs. niraparyb w 3-letnim horyzoncie czasowym bez RSS

Kategoria kosztu	Rukaparyb	Niraparyb	Koszty inkrementalne Rukaparyb vs Niraparyb
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
Łącznie	375 402 zł	198 462 zł	176 940 zł

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy średni całkowity koszt leczenia z RSS wynosi [redacted] dla terapii rukaparybem oraz 198,5 tys. zł dla terapii niraparybem. Koszt leczenia podtrzymującego z zastosowaniem rukaparybu jest [redacted] w porównaniu do leczenia niraparybem. Średni koszt leczenia podtrzymującego bez RSS rukaparybem jest wyższy o 176,9 tys. zł w porównaniu do leczenia niraparybem.

Wyniki analizy podstawowej dla porównania rukaparyb vs. olaparyb w populacji mBRCA (dodatkowy potencjalny komparator).

Tabela 50. Wyniki analizy podstawowej dla porównania rukaparyb vs. olaparyb w 5-letnim horyzoncie czasowym z RSS

Kategoria kosztu	Rukaparyb	Olaparyb	Koszty inkrementalne Rukaparyb vs Olaparyb
Leki		359 757 zł	
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
Łącznie		379 972 zł	

Tabela 51. Wyniki analizy podstawowej dla porównania rukaparyb vs. olaparyb w 5-letnim horyzoncie czasowym bez RSS

Kategoria kosztu	Rukaparyb	Olaparyb	Koszty inkrementalne Rukaparyb vs Olaparyb
Leki		359 757 zł	
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
Łącznie	479 056 zł	379 972 zł	99 084 zł

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt leczenia z RSS produktem Rubraca (rukaparyb) jest w porównaniu do leczenia olaparybem. Koszt terapii bez RSS lekiem Rubraca jest wyższy o 99,1 tys. zł w porównaniu do leczenia olaparybem.

Wyniki analizy podstawowej dla porównania rukaparyb vs. olaparyb + bewacyzumab w podgrupie chorych z mutacją genów BRCA 1/2 lub niedoborem homologicznej rekombinacji (dodatkowy potencjalny komparator).

Tabela 52. Wyniki analizy podstawowej dla porównania rukaparyb vs. olaparyb+bewacyzumab w 5-letnim horyzoncie czasowym z RSS

Kategoria kosztu	Rukaparyb	Olaparyb + bewacyzumab	Koszty inkrementalne Rukaparyb vs Olaparyb + bewacyzumab
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
Łącznie		371 935 zł	

Tabela 53. Wyniki analizy podstawowej dla porównania rukaparyb vs. Olaparyb+bewacyzumab w 5-letnim horyzoncie czasowym bez RSS

Kategoria kosztu	Rukaparyb	Olaparyb + bewacyzumab	Koszty inkrementalne Rukaparyb vs Olaparyb + bewacyzumab
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
Łącznie	432 733 zł	371 935 zł	60 798 zł

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt leczenia z RSS produktem Rubraca (rukaparyb) jest w porównaniu do leczenia olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem. Koszt terapii bez RSS lekiem Rubraca jest wyższy o 60,8 tys. zł w porównaniu do leczenia olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Wyniki analizy podstawowej dla porównania rukaparyb vs bewacyzumab w całej wnioskowanej populacji (dodatkowy potencjalny komparator).

Tabela 54. Wyniki analizy podstawowej dla porównania rukaparyb vs. bewacyzumab w 2-letnim horyzoncie czasowym z RSS

Kategoria kosztu	Rukaparyb	Bewacyzumab	Koszty inkrementalne Rukaparyb vs Bewacyzumab
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
Łącznie		26 095 zł	

Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej dla porównania rukaparyb vs. bewacyzumab w 2-letnim horyzoncie czasowym bez RSS

Kategoria kosztu	Rukaparyb	Bewacyzumab	Koszty inkrementalne Rukaparyb vs Bewacyzumab
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
Łącznie	375 004 zł	26 095 zł	348 910 zł

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt leczenia z RSS produktem Rubraca (rukaparyb) jest w porównaniu do leczenia bewacyzumabem. Koszt terapii bez RSS lekiem Rubraca jest wyższy o 348,9 tys. zł w porównaniu do leczenia bewacyzumabem.

W związku z ograniczoną wiarygodnością samego porównania pośredniego oraz niejednoznaczными wynikami w zakresie PFS wyniki analizy minimalizacji kosztów należy interpretować łącznie z analizą kosztów-konsekwencji. Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla wszystkich uwzględnionych komparatorów.

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania rukaparybu z niraparybem, olaparybem i olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem i bewacyzumabem.

Tabela 56. Analiz kosztów-konsekwencji, rukaparyb vs niraparyb, w całej populacji wnioskowanej.

Kategoria	Rukaparyb	Niraparyb
Zestawienie składowych kosztów		
Leki		173 790 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)	46,6
Odsetek z 1-rocznym OS (95% CI)	93% (90%; 95%)	94%
Odsetek z 2-letnim OS (95% CI)	77% (72%; 81%)	81%
Odsetek z 3-letnim OS (95% CI)	67%	63%

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)
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 (b.d.) – ocena badaczy (badanie PRIMA) 28,8 (19,2; NO) – ocena BIRC (badanie PRIME)
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 NIR PRIMA
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 NIR PRIMA

Tabela 57. Analiz kosztów-konsekwencji, rukaparyb vs olaparyb, w populacji mBRCA.

Kategoria	Rukaparyb	Olaparyb
Zestawienie składowych kosztów		
Leki		359 757 zł
Zestawienie konsekwencji/wyników zdrowotnych		
Czas przeżycia całkowitego (OS), mediana (95% CI) [mies.]	b.d.	NO
OS, HR vs placebo	1,51 (0,47; 4,86)	0,55 (0,40; 0,76)
Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS), mediana (95% CI) [mies.]	NO	NO
PFS, HR vs placebo (ocena badaczy)	0,40 (0,21; 0,75)	0,30 (0,23; 0,41)
PFS, HR vs placebo (ocena BIRC)	0,48 (0,23; 1,00)	0,28 (0,20; 0,39)

Tabela 58. Analiz kosztów-konsekwencji, rukaparyb vs olaparyb+bewacyzumab, w podgrupie chorych z mutacją genów BRCA 1/2 lub niedoborem homologicznej rekombinacji.

Kategoria	Rukaparyb	Olaparyb + Bewacyzumab
Zestawienie składowych kosztów		
Leki		341 683 zł
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
Odsetek z 2-letnim OS (95% CI)	85% (79%; 90%)	90%
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

Tabela 59. Analiz kosztów-konsekwencji, rukaparyb vs bewacyzumab, w całej populacji wnioskowanej.

Kategoria	Rukaparyb	Bewacyzumab
Zestawienie składowych kosztów		
Leki		12 561 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
Odsetek z 2-letnim OS (95% CI)	77% (72%; 81%)	78%
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

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wyznaczono progową cenę zbytu netto dla ocenianego produktu leczniczego Rubraca przy której różnica kosztów stosowania porównywanych interwencji jest równa zero (zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań).

Tabela 60. Progowa cena zbytu netto dla ocenianego produktu leczniczego Rubraca

Rodzaj ceny	Rubraca 200 mg	Rubraca 250 mg	Rubraca 300 mg
rukaparyb vs niraparyb w populacji mBRCA			
Cena zbytu netto			
Cena hurtowa			
Cena hurtowa brutto			
rukaparyb vs olaparyb w populacji mBRCA			
Cena zbytu netto			
Cena hurtowa			
Cena hurtowa brutto			
rukaparyb vs olaparyb+bewacyzumab w populacji HRD (z/bez mBRCA)			
Cena zbytu netto			
Cena hurtowa			
Cena hurtowa brutto			
rukaparyb vs bewacyzumab w całej populacji wnioskowanej			
Cena zbytu netto			
Cena hurtowa			
Cena hurtowa brutto			

Progową cenę hurtową brutto względem niraparybu obliczono na

Progową cenę hurtową brutto względem olaparybu obliczona na

Progową cenę hurtową brutto względem olaparybu z bewacyzumabem obliczono na

Progową cenę hurtową brutto względem z bewacyzumabu obliczono na [REDACTED]

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej (rukabaryb vs. niraparyb, olaparyb, olaparyb+bewacyzumab, bewacyzumab) zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (w ramach AKL wnioskodawcy nie przedstawiono badania RCT, w którym wykazano przewagę wnioskowanej technologii medycznej nad refundowanymi komparatorami).

Cena zbytu netto produktu leczniczego Rubraca skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, koszt za opakowanie (wszystkie prezentacje) wynosi [REDACTED] odpowiednio dla populacji całkowitej, HRD i mBRCA.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał jednokierunkową analizę wrażliwości. Przeprowadzono ją w wariantach z uwzględnieniem wariantu z RSS lub bez RSS. Poniżej przedstawiono wybrane scenariusze analizy wrażliwości, w największym stopniu wpływające na koszty inkrementalne.

Tabela 61. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania rukaparybu i niraparybu – z uwzględnieniem RSS

Scenariusz*	Koszty – rukaparyb	W tym koszty – Rubraca	Koszty – Niraparyb	Koszty inkrementalne
Podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	198 462 zł	[REDACTED]
Roczny horyzont analizy (AW 2)	[REDACTED]	[REDACTED]	117 446 zł	[REDACTED]
2-letni horyzont analizy (AW 3)	[REDACTED]	[REDACTED]	170 535 zł	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	198 462 zł	[REDACTED]
NIR – RDI (min) (AW 9)	[REDACTED]	[REDACTED]	189 428 zł	[REDACTED]
Porównanie pełnych terapii (AW 22)	[REDACTED]	[REDACTED]	383 193 zł	[REDACTED]

*Szczegółowy opis scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w AE wnioskodawcy w Rozdziale 8.

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości dla porównania rukaparyb vs niraparyb w wariantach z RSS potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej. [REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu nie uwzględniającego RSS oraz wyniki dla pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości z RSS zostały zaprezentowane w rozdziale 8 AE wnioskodawcy.

Wyniki analiz wrażliwości z RSS dla porównań z pozostałymi komparatorami (olaparybem, olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem i bewacyzumabem) [REDACTED]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości w wariantach z i bez RSS zostały przedstawione w rozdziale 12.5 AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 62. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Porównanie przeprowadzono ze wszystkimi refundowanymi komparatorami (niraparyb w monoterapii, olaparyb w monoterapii, olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem, stosowanymi w ramach programu lekowego oraz bewacyzumab w monoterapii stosowany w ramach katalogu chemioterapii).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Nd/NIE	Wnioskodawca analizę ekonomiczną przeprowadził w formie analizy minimalizacji kosztów z uwagi na brak istotnych różnic w zakresie efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi interwencjami. Wytyczne AOTMiT dopuszczają przedstawienie analizy minimalizacji w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Nie uwzględniono perspektywy pacjentów ze względu na minimalne koszty ponoszone przez pacjentki w trakcie terapii raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W AE wnioskodawca założył brak różnicy w efektach klinicznych.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nd.	AE wnioskodawcy uwzględnia tylko dane kosztowe.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W modelu przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nd.	Model ekonomiczny uwzględnia tylko dane kosztowe, założono brak różnicy w efektach zdrowotnych
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nd.	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

„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, 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.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę minimalizacji kosztów, powołując się na brak istotnych różnic w zakresie efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Istnieje niepewność co do przyjętego w modelu założenia o równorzędności klinicznej. Podstawą do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów (CMA) były wyniki porównania pośredniego, które w zakresie PFS były niejednoznaczne. Wnioskowanie o braku różnic odznacza się zatem ograniczoną wiarygodnością. Wytoczne AOTMiT dopuszczają CMA „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie”. Niejednoznaczne wyniki kluczowych parametrów podważają zasadność CMA, a wnioskowanie na podstawie takiej analizy jest obciążone niepewnością. W takiej sytuacji zaleca się przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności (CUA), co najmniej w ramach analizy wrażliwości. Wnioskodawca uzasadnił odstąpienie od testowania różnych krzywych przeżycia dla poszczególnych terapii wyborem CMA jako metody analizy.

Takie założenie jest nielogiczne – w sytuacji uzyskania niejednoznacznych wyników w analizie klinicznej to właśnie CUA, a nie założenie o wyborze techniki analitycznej, może rozstrzygnąć o porównywalności wyników zdrowotnych. Wnioskodawca, uzasadniając odstąpienie od CUA, powinien skoncentrować się na wykazaniu równoważności klinicznej technologii, a nie na samym wyborze metody analitycznej.

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Dane kosztowe dla komparatorów zaimplementowane do modelu są identyczne w wariancie z i bez RSS. Rzeczywiste koszty komparatorów uzyskano bezpośrednio od DGL NFZ i na podstawie danych z przetargów. W związku z czym należy mieć na uwadze, że przyjęte w modelu rzeczywiste koszty komparatorów nie uwzględniają pełnych zapisów o RSS.

W ramach analizy wrażliwości testowano większość niepewnych parametrów modelu. Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej, z wyjątkiem wariantu

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie dla poszczególnych parametrów zerowych i skrajnych wartości parametrów, sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę systematycznego wyszukania nie odnaleziono odpowiednich do porównania analiz ekonomicznych, w związku z czym nie przeprowadzono walidacji konwergencji.

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (jeśli takie istnieją). Ze względu na charakter analizy (analiza CMA) wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które mogłyby wpłynąć na zmianę wnioskowania z przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wnioskodawca założył brak istotnych różnic w zakresie efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi interwencjami.

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) w 3-letnim horyzoncie czasowym

Dodatkowo w analizie ekonomicznej przeprowadzono porównania z:

- rukaparyb vs olaparyb, w podgrupie chorych z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 (komparator dodatkowy) w 5-letnim horyzoncie czasowym;
- 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) w 5-letnim horyzoncie czasowym;
- rukaparyb vs bewacyzumab, w całej populacji wnioskowanej (komparator dodatkowy) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy średni całkowity koszt leczenia z RSS wynosi:

- ██████████ dla terapii rukaparybem oraz 198,5 tys. zł dla terapii niraparybem
- ██████████ dla terapii rukaparybem oraz 379,97 tys. zł dla terapii olaparybem
- ██████████ dla terapii rukaparybem oraz 371,93 tys. zł dla terapii olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumbem.
- ██████████ dla terapii rukaparybem oraz 26,09 tys. zł dla terapii bewacyzumbem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy średni całkowity koszt leczenia bez RSS wynosi:

- 375,4 tys. zł dla terapii rukaparybem oraz 198,5 tys. zł dla terapii niraparybem
- 479,05 tys. zł dla terapii rukaparybem oraz 379,97 tys. zł dla terapii olaparybem
- 432,73 tys. zł dla terapii rukaparybem oraz 371,93 tys. zł dla terapii olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumbem.
- 375 tys. zł dla terapii rukaparybem oraz 26,09 tys. zł dla terapii bewacyzumbem.

Istnieje niepewność co do przyjętego w modelu założenia o równorzędności klinicznej. Podstawą do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów (CMA) były wyniki porównania pośredniego, które w zakresie PFS były niejednoznaczne. Wnioskowanie o braku różnic odznacza się zatem ograniczoną wiarygodnością

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości w wariancie z RSS i bez RSS potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było: „określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu produktu leczniczego Rubraca (rukaparyb) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym 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” w ramach programu lekowego (PL) „B.50. Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48).

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Nie uwzględniono perspektywy pacjentów ze względu na minimalne koszty ponoszone przez pacjentki w trakcie terapii raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej.

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym, obejmując okres od 1 lipca 2025 r. do 30 czerwca 2027 r.

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono finansowanie terapii niraparybem, olaparybem, olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach programu lekowego B.50 oraz bewacyzumabem w ramach katalogu chemioterapii. Natomiast w scenariuszu nowym założono rozszerzenie programu lekowego B.50 o terapię rukaparybem (Rubraca).

W obu scenariuszach analizowano 3 warianty: podstawowy, minimalny oraz maksymalny. Warianty skrajne różniły się wartościami oszacowań podstawowych

W AWB przedstawiono wyniki w wariantach z i bez uwzględnienia RSS.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Zgodnie z projektem programu lekowego B.50 leczenie rukaparybem przewidziane jest dla pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, według następujących kryteriów:

- wiek 18 lat i powyżej,
- histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, \
- stopień zaawansowania choroby (FIGO) – spełnienie jednego z poniższych kryteriów:
 - FIGO III u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach BRCA1/2 bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytoredukcji 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 aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny.

Wnioskodawca oszacował wielkość powyżej opisanej populacji docelowej na lata 2025 – 2026 na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczących zachorowalności na nowotwór złośliwy jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej za lata 1999-2021 skorygowanych o wartości z raportu Globocan 2020.

Odsetek z niskim stopniem zróżnicowania histologicznego oraz odsetek chorych w stopniu zaawansowania klinicznego III lub IV wg FIGO ustalono odpowiednio w oparciu o wytyczne FIGO i badanie Peres 2019b.

Odsetki pacjentek z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny zastosowaną w pierwszej linii leczenia, ustalono na podstawie uśrednionych wartości z publikacji (Du Bois 2010, Du Bois 2006, Van der Burg 2014, Vasey 2004, McGuire 1996, Piccart 2000, Muggia 2000). Natomiast w celu wyznaczenia odsetka pacjentów z stanem sprawności wg. ECOG (0-1) wykorzystano wyniki dwóch badaniach obserwacyjnych (Chase 2023, Marth 2022).

Udziały

W AWB wnioskodawcy w scenariuszu istniejącym założono stosowanie [redacted]. W scenariuszu nowym w wariantie podstawowym przyjęto, że [redacted] [redacted] odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji. Oszacowanie udziałów rukaparybu w scenariuszu nowym oparto o założenia własne Wnioskodawcy. W ramach analizy wariantów skrajnych testowano udziały o [redacted] w porównaniu do analizy podstawowej. W wariantie minimalnym przyjęto udziały dla rukaparybu na poziomie [redacted] natomiast w wariantie maksymalnym przyjęto udziały dla rukaparybu na poziomie [redacted] odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące przyjętych udziałów w scenariuszu nowym i istniejącym dla wariantu podstawowego.

Tabela 63. Zmiana udziałów terapii uwzględnionych w analizie – wariant podstawowy

	Rok 1	Rok 2	Rok 3*	Rok 4*
Scenariusz istniejący				
Rukaparyb	0%	0%	■	■
Niraparyb	51%	51%	■	■
OLA	18%	18%	■	■
OLA+BEVA	18%	18%	■	■
BEVA	13%	13%	■	■
Scenariusz nowy				
Rukaparyb	■	■	■	■
Niraparyb	■	■	■	■
OLA	■	■	■	■
OLA+BEVA	■	■	■	■
BEVA	■	■	■	■

*wyniki AWB przedstawiono dla dwuletniego horyzontu czasowego, natomiast w modelu przedstawiono oszacowania kosztów w horyzoncie czteroletnim;

Koszty

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące parametry kosztowe, różnicujące porównywane technologie:

- 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).

Koszty uwzględnione w AWB wnioskodawcy zostały szczegółowo przedstawione w niniejszym dokumencie w rozdziale AE.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 64. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1273	1280
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci nowołączani stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (minimalny-maksymalny)		
Pacjenci łącznie (nowołączani i kontynuujący) stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (minimalny-maksymalny)		

Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Lekowe, w tym:	87 425 759	195 887 429	87 425 759	195 887 429
Rubraca, w tym:	0	0	0	0
Rubraca 60 x 300 mg	0	0	0	0
Rubraca 60 x 250 mg	0	0	0	0
Rubraca 60 x 200 mg	0	0	0	0
Niraparyb	35 663 327	75 612 738	35 663 327	75 612 738
Olaparyb	24 703 364	62 601 474	24 703 364	62 601 474
Olaparyb + Bewacyzumab	25 479 588	55 585 149	25 479 588	55 585 149
Bewacyzumab	1 579 480	2 088 068	1 579 480	2 088 068
Podanie/wydanie leków	3 522 039	6 182 885	3 522 039	6 182 885
Diagnostyka i monitorowanie leczenia	4 306 650	8 549 967	4 306 650	8 549 967
Leczenie zdarzeń niepożądanych	10 226 886	10 282 225	10 226 886	10 282 225
Monitorowanie PFS po zakończeniu leczenia	33 965	248 369	33 965	248 369
Koszty sumaryczne	105 515 299	221 150 876	105 515 299	221 150 876
Scenariusz nowy				
Lekowe, w tym:				
Rubraca, w tym:				
Rubraca 60 x 300 mg				
Rubraca 60 x 250 mg				
Rubraca 60 x 200 mg				
Niraparyb				
Olaparyb				
Olaparyb + Bewacyzumab				
Bewacyzumab				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Podanie/wydanie leków				
Diagnostyka i monitorowanie leczenia				
Leczenie zdarzeń niepożądanych				
Monitorowanie PFS po zakończeniu leczenia				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Lekowe, w tym:				
Rubraca, w tym:				
Rubraca 60 x 300 mg				
Rubraca 60 x 250 mg				
Rubraca 60 x 200 mg				
Niraparyb				
Olaparyb				
Olaparyb + Bewacyzumab				
Bewacyzumab				
Podanie/wydanie leków				
Diagnostyka i monitorowanie leczenia				
Leczenie zdarzeń niepożądanych				
Monitorowanie PFS po zakończeniu leczenia				
Koszty sumaryczne			4 846 472	17 903 461

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą 105,51 mln PLN 221,15 mln PLN w I i II roku.

W scenariuszu nowym **z RSS** koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Rubraca we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

W scenariuszu nowym **bez RSS** koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Rubraca we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 4,84 mln PLN i 17,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 66. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przy szacowaniu populacji docelowej wykorzystano dane z KRN dotyczące zachorowalności na nowotwór złośliwy jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej za lata 1999-2021 oraz dane literaturowe pozwalające uwzględnić odsetki pacjentów spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Ze względu na przyjęte założenie w AWB wnioskodawcy o przejęciu przez rukaparyb jedynie udziałów niraparybu, wnioskowaną technologię będzie stosowało pacjentów odpowiednio w I i II roku refundacji (stanowi to odpowiednio populacji docelowej).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	NIE	W AWB uwzględniono 2 letni horyzont czasowy. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT: „Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące)”. Należy zwrócić uwagę, że w dwuletnim horyzoncie czasowym nie dochodzi do osiągnięcia równowagi, a w kolejnych latach należy spodziewać się wzrostu udziałów rukaparybu i tym samym kosztów inkrementalnych.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	W AWB wnioskodawcy, ze względu na tożsame wskazania refundacyjne założono, że rukaparyb będzie przejmował udziały jedynie niraparybu. Natomiast komparatory dodatkowe takie jak olaparyb stosowany w monoterapii u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 oraz olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem stosowany u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) nie zostały uwzględnione. Wnioskodawca powyższe założenie o nie przejmowaniu udziałów komparatorów dodatkowym w scenariuszu nowym argumentował zawężonymi wskazaniami refundacyjnymi oraz preferencją ze strony lekarzy do stosowania terapii opartej na olaparybie (np. „wynikających z przekonania o wyższej skuteczności leczenia skojarzonego lub dedykowanej rejestracji (...).” Wnioskodawca wskazuje jednak na potencjalną populację w której rukaparyb mógłby przejąć udziały olaparybu, to pacjenci z przeciwwskazaniami lub nieodpowiednim stanem klinicznym do terapii opartej na olaparybie. Biorąc pod uwagę powyższe, opinię ekspertów klinicznych oraz brak wiarygodnego źródła dla przyjętego w AWB wnioskodawcy założenia, należy przyjąć, że rukaparyb przejmie udziały także olaparybu. Dodatkowo przyjmując porównywalność skuteczności rukaparybu i niraparybu to ze względu na krótszy okres stosowania rukaparybu, będzie on wypierał w dużo większym odsetku niraparyb.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W APD wnioskodawcy, zdefiniowano komparator główny (niraparyb) oraz komparatory dodatkowe (olaparyb w monoterapii oraz olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz bewacyzumab w monoterapii). Jednak wnioskodawca w AWB nie uwzględnił wszystkich możliwych opcji mogących stanowić technologie alternatywną dla wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wnioskodawca przyjmuje wartość z 2023 dla nowo włączanych pacjentów leczonych nirapanibem, nie biorąc pod uwagę że produkt leczniczy wszedł do refundacji 01.2022 w związku z czym trudno mówić o stabilizacji populacji włączanej do leczenia. Trend wzrostowy może się utrzymywać jeszcze w następnych latach (2022: 484; 2023: 632). Oszacowana przez wnioskodawcę liczba nowo włączanych pacjentów do terapii nirapanibem w 2025 jest obarczone ryzykiem. Istnieje ryzyko niedoszacowania tej populacji, a zgodnie z założeniami modelu właśnie tą populację będzie przejmował rukaparyb.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana wielkość dostaw pokrywa zużycie wynikające z oszacowań wariantu podstawowego AWB wnioskodawcy. Nie pokrywa natomiast zużycia oszacowanego w ramach analizy z uwzględnieniem wariantu maksymalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozd. 3.1.2 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	rozd. 3.1.2 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości, w której uwzględnił 28 scenariuszy. Dodatkowo przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (minimalny i maksymalny).

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „W wariantcie podstawowym analizy założono, że rukaparyb bezpośrednio będzie zastępował wyłącznie niraparyb, ponieważ leki te nie różnią się zakresem wskazań refundacyjnych i skutecznością (...)”.
- „Wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet należy przede wszystkim zwrócić uwagę na ograniczenia modelu ekonomicznego zidentyfikowane w ramach analizy ekonomicznej AE Rubraca 2024, gdyż odnoszą się one również do modelu wpływu na budżet, co wynika ze struktury wykorzystanego modelu, w ramach której bezpośrednio korzystano z oszacowań kosztów w kolejnych cyklach leczenia wspólnych z modelem ekonomicznym”.
- „Należy również zwrócić uwagę na ograniczenia dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej, wynikające z dużej rozbieżności odnalezionych danych koniecznych do przeprowadzenia oszacowania, takich jak odsetek pacjentek uzyskujących odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię I linii opartą o pochodne platyny (oszacowany zakres CR+PR od 58,64% do 88,99%; (...)) czy stan sprawności ogólnej według klasyfikacji ECOG (wartości od 82,9% w Monberg 2021 do 97,4% w Hidaka 2003). Jednakże parametry te testowano w ramach analizy wrażliwości (...) – otrzymane wyniki potwierdziły stabilność wyników analizy podstawowe”.

6.3.1.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem.

W wyniku przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

W związku z faktem, że wszystkie koszty oszacowane w analizie wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach opisanych w AE, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszej AWA BIA.

Dane kosztowe dla komparatorów zaimplementowane do modelu są identyczne w wariantcie z i bez RSS. Rzeczywiste koszty komparatorów uzyskano bezpośrednio od DGL NFZ i na podstawie danych z przetargów. W związku z czym należy mieć na uwadze, że przyjęte w modelu rzeczywiste koszty komparatorów mogą nie uwzględniają pełnych zapisów o RSS.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono oszacowania dla scenariuszy skrajnych (minimalny i maksymalny). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości, przeprowadzono oszacowania dla wariantu podstawowego. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (z RSS).

Tabela 67. Całkowite koszty inkrementalne dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego wariant z RSS

Wariant	Perspektywa NFZ (całkowite koszty inkrementalne z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok
Podstawowy	[redacted]	[redacted]
Minimalny	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]

Całkowite koszty inkrementalne przy uwzględnieniu proponowanej umowy podziału ryzyka wyniosły w wariantcie podstawowym [redacted] i [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy. W wariantcie minimalnym koszty te wyniosły [redacted] w I roku analizy i [redacted] w II roku. W wariantcie maksymalnym całkowite koszty inkrementalne wyniosły [redacted] i [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowo w AWB wnioskodawcy przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości. Testowano zmienność m.in. dla parametrów:

- AW 1/2: Cena leku Rubraca niższa o 5%/ wyższa o 5%;
- AW 3/4: cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%;/+10%;
- AW 4: cena punktu za świadczenia w programie lekowym [redacted]
- AW 7/8: NIR - RDI (min)/ (max);
- AW 9/10: odsetek z dawką NIR 200 mg (min)/ (max);
- AW 11: dawki planowe leków (RDI: 100% niraparyb, rykaparyb);
- AW 12/13/14: krzywa czasu leczenia: wykładnicza/ Weibulla/ log-normalna;
- AW 15/16: krzywa czasu leczenia: gamma/ uogólniony gamma
- AW 17/18: krzywa czasu leczenia: Gompertza/ Kaplan-Meier
- AW 19: leczenie zgodne z krzywą PFS
- AW 20/21: liczebność populacji (min)/ (max)
- AW 22: alternatywna struktura rynku w scenariuszu istniejącym
- AW 23: zastępowanie wszystkich terapii przez RUCA
- AW 24: zastępowanie wszystkich terapii PARP przez RUCA
- AW 25: % z ambulatoryjnym podaniem inhibitorów PARP na podst. NFZ
- AW 26: bez korekty połowy cyklu dla kosztów
- AW 27/28: cena jednostkowa NIR – min/max

Szczegółowe wyniki (z RSS) dla wybranych wariantów analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki dla pozostałych scenariuszów analizy wrażliwości znajdują się w rozdz. 9.3.1 i 9.3.2 AWB wnioskodawcy.

Tabela 68. Zestawienie wybranych zmiennych testowanych w ramach analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy wariant z RSS

Opis scenariusza	Całkowite koszty inkrementalne [mIn PLN]		Koszty związane z Rubraca [mIn PLN]	
	Rok I	Rok II	Rok I	Rok II
Analiza podstawowa (wariant prawdopodobny)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AW 11: dawki planowe leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AW 21: liczebność populacji (max)	■	■	■	■
AW 23: zastępowanie wszystkich terapii przez RUCA	■	■	■	■
AW 24: zastępowanie wszystkich terapii PARP przez RUCA	■	■	■	■

W tabeli przedstawiono zmienne, które najbardziej wpłynęły na całkowite koszty inkrementalne ■■■■■. Największy spadek obciążeń budżetowych w I i II roku analizy zaobserwowano w wariantach:

- AW 11: dawki planowe leków – ■■■■■ w porównaniu do wariantu prawdopodobnego;
- AW 24: zastępowanie wszystkich terapii PARP przez RUCA – ■■■■■

Największy wzrost obciążeń budżetowych w I i II roku analizy zaobserwowano w wariantach:

- ■■■■■ w porównaniu do wariantu prawdopodobnego;
- AW 21: liczebność populacji (max) – ■■■■■
- AW 23: zastępowanie wszystkich terapii przez RUCA – ■■■■■.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W oparciu o opinię eksperta prof. dr. hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego Konsultanta Krajowego dz. Onkologii Ginekologicznej założono przejęcie udziałów olaparybu przez rukaparyb. Wykorzystano odsetki przejęć domyślnie wprowadzone w modelu (tj. udział olaparybu w populacji mBRCA spadnie z 73% do 66% i 55% odpowiednio w I i II roku refundacji, tym samym udziały rukaparybu w tej subpopulacji wzrosną z: 1% i 4% do odpowiednio: 9% i 22% w I i II roku refundacji, całkowity udział rukaparybu wzrośnie z 5% i 13% do 7% i 17%).

Dodatkowo przy szacowaniu kosztów komparatorów, ■■■■■.

W obliczeniach własnych całkowite koszty inkrementalne przy uwzględnieniu proponowanej umowy podziału ryzyka wyniosły w wariantcie podstawowym ■■■■■ odpowiednio w I i II roku analizy, Przyjęcie założenia o przejęciu udziałów olaparybu, ■■■■■.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Rubraca (rukaparyb) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym 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 ■■■■■ będzie wiązało się ze ■■■■■.

Ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest ■■■■■.

Kolejnym istotnym ograniczeniem jest zbyt krótki horyzont czasowy analizy nie wystarczający do ustalenia równowagi na rynku.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja nie zgłasza uwag do zapisów programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.01.2025r. przy zastosowaniu słów kluczowych: rubraca, rukaparyb. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (NICE 2024). Odnaleziono również informację AWMSG 2024, w której wskazano, iż z oceny zrezygnowano ze względu na ocenę NICE. Dodatkowo odnaleziono rekomendację HAS 2024, w której zarekomendowano przeprowadzenie oceny skuteczności klinicznej Rubraca (rukaparyb) we wnioskowanym wskazaniu po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na platynie, w oparciu o wyniki końcowej analizy przeżycia całkowitego w badaniu ATHENA-MONO (wyniki spodziewane w 2026 r.). W rekomendacji NICE 2024 jako warunki wskazano: brak deficytu rekombinacji homologicznej (HRD+), brak mutacji BRCA, zgodność z warunkami leczenia zawartymi w umowie.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 69. Opis rekomendacji refundacyjnych - Rubraca

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2024 (Wielka Brytania) Draft rekomendacji	Rekomendacja pozytywna Komisja wydała pozytywną opinię dot. stosowania leku Rubraca (rukaparyb) w ramach leczenia podtrzymującego chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania FIGO III i IV, u pacjentek które uzyskały odpowiedź częściową lub całkowitą na chemioterapię opartą na związkach platyny stosowaną w ramach I linii leczenia w przypadku: - braku deficytu rekombinacji homologicznej (HRD+), - braku mutacji BRCA, - zgodnie z warunkami leczenia zawartymi w umowie. (NICE 2024)
AWMSG 2024 (Walia)	Wyłączone z oceny ze względu na ocenę NICE.
HAS 2024 (Francja)	HAS rekomenduje przeprowadzenie oceny skuteczności klinicznej Rubraca (rukaparyb) we wnioskowanym wskazaniu po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na platynie, w oparciu o wyniki końcowej analizy przeżycia całkowitego w badaniu ATHENAMONO (wyniki spodziewane w 2026 r.), gdy tylko będą dostępne, w celu wykazania korzyści w zakresie przeżycia całkowitego. Komisja przeprowadzi tę ponowną ocenę w ciągu maksymalnie 3 lat.
G-BA 2024 (Niemcy)	Nie wykazano dodatkowych korzyści leczniczych.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 70. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	TAK	Lek Rubraca jest przeznaczony do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentek z wrażliwym na platynę nawrotowym nabłonkowym nowotworem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, u których wystąpiła odpowiedź (całkowita lub częściowa) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.	Tak
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Tak	Lek Rubraca jest przeznaczony do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentek z wrażliwym na platynę nawrotowym nabłonkowym nowotworem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, u których wystąpiła odpowiedź (całkowita lub częściowa) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.	Tak
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Królestwo Niderlandów	Tak	Lek Rubraca jest przeznaczony do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentek z wrażliwym na platynę nawrotowym nabłonkowym nowotworem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, u których wystąpiła odpowiedź (całkowita lub częściowa) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.	Tak
Liechtenstein	Tak	Lek Rubraca jest przeznaczony do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentek z wrażliwym na platynę nawrotowym nabłonkowym nowotworem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, u których wystąpiła odpowiedź (całkowita lub częściowa) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.	Nie
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	Lek Rubraca jest przeznaczony do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentek z wrażliwym na platynę nawrotowym nabłonkowym nowotworem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, u których wystąpiła odpowiedź (całkowita lub częściowa) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.	Nie
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Tak	Lek Rubraca jest przeznaczony do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentek z wrażliwym na platynę nawrotowym nabłonkowym nowotworem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, u których wystąpiła odpowiedź (całkowita lub częściowa) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.	Nie
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Tak	Lek Rubraca jest przeznaczony do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentek z wrażliwym na platynę nawrotowym nabłonkowym nowotworem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, u których wystąpiła odpowiedź (całkowita lub częściowa) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.	Tak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Rubraca w dawkach 200 mg, 250 mg i 300 mg, jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 4 krajach są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 28.10.2024 r., znak: PLR.4500.3205.2024.14.MKO, PLR.4500.3206.2024.12.MKO, PLR.4500.3207.2024.12.MKO (data wpływu do AOTMiT 28.10.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Rubraca, Rucaparibum, tabl. powł., 200 mg, 60 tabl., GTIN: 04150152358903;
- Rubraca, Rucaparibum, tabl. powł., 250 mg, 60 tabl., GTIN: 04150152359153;
- Rubraca, Rucaparibum, tabl. powł., 300 mg, 60 tabl., GTIN: 04150152359214;

w ramach programu lekowego: B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”. Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.12.2024 r., znak OT.423.1.67.2024.3.KP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 07.01.2025 r. pismem znak PLR.4500.2306.2023.23.PBA z dnia 07.01.2025 r.

Problem zdrowotny

ICD-10: C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej

ICD-10: C56 Nowotwór złośliwy jajnika

ICD-10: C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych

Nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56). Surowicze guzy jajnika to nowotwory charakteryzujące się, w lepiej zróżnicowanych postaciach, typem komórek przypominających komórki jajowodu. Surowiczny rak jajnika jest inwazyjnym nowotworem o pochodzeniu nabłonkowym, zawierającym komórki od przypominających nabłonek jajowodów w guzach dobrze zróżnicowanych do komórek anaplastycznych z cechami znacznej atypii jądrowej w guzach o niskim stopniu zróżnicowania.

Pierwotny rak jajowodu jest rzadkim nowotworem, diagnozowanym najczęściej w 4-6 dekadzie życia. Pierwotny surowiczny rak otrzewnej należy do rzadko rozpoznawanych nowotworów.

Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym, o najniższej przeżywalności, co wynika przede wszystkim z trudności we wczesnym rozpoznawaniu oraz niekorzystnej lokalizacji anatomicznej.

Ogółem szacuje się, że 5 lat od rozpoznania raka jajnika przeżywa ok. 40% pacjentek.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, wśród kobiet, u których w Polsce zdiagnozowano nowotwory jajnika w latach 2000-2002 wskaźnik rocznych przeżyć wynosił 71,9% dla kobiet zdiagnozowanych w latach 2003-2005 pozostał na podobnym poziomie - 70,8%. Wskaźnik przeżyć 5-letnich w wymienionych grupach pacjentek wynosił: 50,5% oraz 42,6%.

Rokowanie w raku jajnika jest zależne od obecności mutacji genu BRCA1 i/lub BRCA2 – lepsze rokowanie w przypadku stwierdzenia mutacji oraz nawrotu choroby, gdzie wraz z kolejnymi nawrotami skracają się czas trwania okresu wolnego od progresji choroby jak również trudniej jest uzyskać zadowalającą odpowiedź na terapię.

Ponadto rokowanie zależy od stopnia klinicznego zaawansowania w momencie rozpoznania. Zestawienie przeżyć 5-letnich dla poszczególnych stadiów oraz stopnia zróżnicowania histologicznego wg raportu FIGO przedstawiono w tabeli poniżej.

Alternatywne technologie medyczne

Komparator główny:

- Niraparyb w monoterapii – cała wnioskowana populacja;

Komparatory dodatkowe:

- Olaparyb w monoterapii – w populacji chorych z mutacją genów BRCA1/2;

- Olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem – w populacji chorych z mutacją genów BRCA1/2 lub niedoborem homologicznej rekombinacji HRD;
- Bewacyzumab – cała wnioskowana populacja;
- Obserwacja w kierunku progresji z najlepszą opieką medyczną (BSC) +/- placebo - cała wnioskowana populacja.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie z randomizacją (ATHENA-MONO), porównujące rukaparyb (RUCA) z najlepszą opieką medyczną (BSC) i placebo.

Ponadto do AKL wnioskodawcy włączono badania umożliwiające porównanie pośrednie w ramach metaanalizy sieciowej NMA:

- badanie z randomizacją PRIMA, porównujące niraparyb (NIR) z placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC),
- badanie z randomizacją PRIME, porównujące NIR z placebo i najlepsza opieka medyczna,
- badanie z randomizacją SOLO1 porównujące olaparyb (OLA) z placebo i najlepsza opieka medyczna,
- [REDACTED],
- [REDACTED].

Do AKL wnioskodawcy włączono 6 przeglądów systematycznych, w tym 4 przeglądy systematyczne z metaanalizą (Mustafa 2024, Peters 2023, Staropoli 2024 i Zhou 2024) oraz 2 przeglądy systematyczne bez metaanalizy (Luvero 2024 i O'Malley 2023).

Dodatkowo w ramach uzupełnienia minimalnych opisano publikacje: Sun 2024, Hatch 2022. Wnioskodawca na prośbę Agencji uwzględnił również w ramach uzupełnienia minimalnych publikacje, które ukazały się po dacie złożenia przedmiotowego wniosku: Jin 2024, Ogura 2024, Yang 2024

Wyniki analizy z badania ATHENA-MONO wskazują na występowanie IS różnicy na korzyść RUCA względem PBO dla punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) w populacji ITT i HRD, progresja choroby (PD) w populacji HRD.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na występowanie IS różnicy na korzyść RUCA względem PBO dla punktów końcowych: PFS w ocenie IRC w populacji HRD, PFS w ocenie badaczy w populacji BRCA, PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji w populacja HRD, obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w populacji ITT, czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST). Wykazano IS różnice na niekorzyść RUCA względem OLA dla punktów końcowych: czas do drugiej progresji choroby (PFS2) w populacji ITT, TFST w populacji ITT.

Analiza bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa w badaniu ATHENA-MONO wykazano istotne statystycznie różnice w występowaniu zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia, zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia stopnia 3 i 4, zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia związanych z leczeniem stopnia 3 i 4, poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki na korzyść grupy placebo. Wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia nudności, astenii/zmęczenia, niedokrwistości/obniżonego stężenia hemoglobiny, zwiększonej aktywności ALT/AST, neutropenii/zmniejszonej liczby neutrofilii, małopłytkowości/zmniejszenia liczby płytek krwi, wymiotów oraz zaburzeń smaku w grupie rukaparybu w porównaniu z placebo.

W ramach porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic między rukaparybem a niraparybem, oraz rukaparybem a olaparybem w występowaniu zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia, zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia stopnia 3 i 4, poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wnioskodawca założył brak istotnych różnic w zakresie efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi interwencjami.

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) w 3-letnim horyzoncie czasowym

Dodatkowo w analizie ekonomicznej przeprowadzono porównania z:

- rukaparyb vs olaparyb, w podgrupie chorych z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 (komparator dodatkowy) w 5-letnim horyzoncie czasowym;
- 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) w 5-letnim horyzoncie czasowym;
- rukaparyb vs bewacyzumab, w całej populacji wnioskowanej (komparator dodatkowy) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy średni całkowity koszt leczenia z RSS wynosi:

- ██████████ dla terapii rukaparybem oraz 198,5 tys. zł dla terapii niraparybem
- ██████████ dla terapii rukaparybem oraz 379,97 tys. zł dla terapii olaparybem
- ██████████ dla terapii rukaparybem oraz 371,93 tys. zł dla terapii olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumbem.
- ██████████ dla terapii rukaparybem oraz 26,09 tys. zł dla terapii bewacyzumbem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy średni całkowity koszt leczenia bez RSS wynosi:

- 375,4 tys. zł dla terapii rukaparybem oraz 198,5 tys. zł dla terapii niraparybem
- 479,05 tys. zł dla terapii rukaparybem oraz 379,97 tys. zł dla terapii olaparybem
- 432,73 tys. zł dla terapii rukaparybem oraz 371,93 tys. zł dla terapii olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumbem.
- 375 tys. zł dla terapii rukaparybem oraz 26,09 tys. zł dla terapii bewacyzumbem.

Istnieje niepewność co do przyjętego w modelu założenia o równorzędności klinicznej. Podstawą do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów (CMA) były wyniki porównania pośredniego, które w zakresie PFS były niejednoznaczne. Wnioskowanie o braku różnic odznacza się zatem ograniczoną wiarygodnością

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości w wariancie z RSS i bez RSS potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej.

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej (rukabaryb vs. niraparyb, olaparyb, olaparyb+bewacyzumab, bewacyzumab) zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (w ramach AKL wnioskodawcy nie przedstawiono badania RCT, w którym wykazano przewagę wnioskowanej technologii medycznej nad refundowanymi komparatorami).

Cena zbytu netto produktu leczniczego Rubraca skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, koszt za opakowanie (wszystkie prezentacje) wynosi ██████████ odpowiednio dla populacji całkowitej, HRD i mBRCA.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym. Lek ma być refundowany w ramach istniejącego programu lekowego PL B.50. Jego finansowanie ma się odbywać w ramach [REDACTED]

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Rubraca (rukaparyb) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym 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 [REDACTED] będzie wiązało się ze [REDACTED]

Ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest [REDACTED]

Kolejnym istotnym ograniczeniem jest zbyt krótki horyzont czasowy analizy nie wystarczający do ustalenia równowagi na rynku.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (NICE 2024). Odnaleziono również informację AWMSG 2024, w której wskazano, iż z oceny zrezygnowano ze względu na ocenę NICE. Dodatkowo odnaleziono rekomendację HAS 2024, w której zarekomendowano przeprowadzenie oceny skuteczności klinicznej Rubraca (rukaparyb) we wnioskowanym wskazaniu po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na platynie, w oparciu o wyniki końcowej analizy przeżycia całkowitego w badaniu ATHENA-MONO (wyniki spodziewane w 2026 r.). W rekomendacji NICE 2024 jako warunki wskazano: brak deficytu rekombinacji homologicznej (HRD+), brak mutacji BRCA, zgodność z warunkami leczenia zawartymi w umowie.

Uwagi dodatkowe

Brak

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Monk 2021	Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, et al. ATHENA-MONO (GOG-3020/ENGOT-ov45): A randomized, double-blind, phase 3 trial evaluating rucaparib mono-therapy versus placebo as maintenance treatment following response to first-line platinum-based chemotherapy in ovarian cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2022; 40(17); LBA5500.
Monk 2022	Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/EN-GOT-ov45). <i>J Clin Oncol</i> 2022; 40(34):3952-3964
EPAR 2023	European Medicine Agency. (2023) EMA/CHMP/503870/2023, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report. Rubraca; International non-proprietary name: rucaparib; Procedure No. EMEA/H/C/004272/II/0036. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rubraca-h-c-4272-ii-0036-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp: 17.01.2025)
Fujiwara 2022	Fujiwara K, Kristeleit R, Ghamande S, et al. Rucaparib maintenance treatment in patients (pts) with newly diagnosed ovarian cancer (OC): Defining benefit according to disease risk subgroups within the phase III ATHENA-MONO study. <i>Ann Oncol</i> 2022; 33:S1505-S1506; 1780.
Monk 2022a	Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, et al. ATHENA-MONO (GOG-3020/ENGOT-ov45): A randomized, double-blind, phase 3 trial evaluating rucaparib mono-therapy versus placebo as maintenance treatment following response to first-line platinum-based chemotherapy in ovarian cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2022; 40(17); LBA5500.
O'Malley 2024	O'Malley DM, Monk BJ, Lim MC, et al. Final safety results from ATHENA-MONO (GOG-3020/ENGOT-ov45), a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial evaluating rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. <i>JCO</i> . 2024;42(16_suppl):5554-5554. doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5554
Oaknin 2022	Oaknin A, Kristeleit RS, Mahdi HS, et al. PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED OVARIAN CANCER TREATED WITH MAINTENANCE RUCAPARIB: EXPLORATORY BIOMARKER ANALYSIS FROM THE PHASE 3 ATHENA-MONO STUDY (GOG-3020/ ENGOT-OV45; NCT03522246). <i>Int J Gynecol Cancer</i> 2022; 32:A472; 2022-LBA-325-ESGO.
Kristeleit 2024	Kristeleit R, O'Malley D, Lim MC, 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. https://www.gynecologiconcology-online.net/action/showPdf?pii=S0090-8258%2824%2900377-9 (dostęp: 17.01.2025)
Kristeleit 2024a	Kristeleit M., O'Malley D, Lim MC, et. al. Updated progression-free survival (PFS) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) treated with rucaparib (RUC) in ATHENA-MONO. <i>Annals of Oncology</i> (2024) 9 (suppl_5): 1-19; Abstract 49MO. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103556

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2022	Tew WP, Lacchetti C, Kohn EC. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer Guideline Expert Panel. Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. <i>J Clin Oncol</i> . 2022 Nov 20;40(33):3878-3881
ESGO-ESMO-ESP 2024	Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, et al. ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. <i>Ann Oncol</i> . 2024
ESMO 2023	González-Martín A, Harter P, Leary A, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2023 Oct;34(10):833-848
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 3.2024
SEOM 2024	Redondo A, Guerra E, Manso L, Martin-Lorente C, Martinez-Garcia J, Perez-Fidalgo JA, Varela MQ, Rubio MJ, Barretina-Ginesta MP, Gonzalez-Martin A. SEOM clinica ovarian cancer (2020). <i>Clin Transl Oncol</i> . 2021 May;23(5):961-968

G-BA 2024	Gemeinsamer Bundesausschuss. (2024) Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Rucaparib (new therapeutic indication: ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer, maintenance treatment after first-line therapy).
NICE 2024	NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. (2024) Draft guidance consultation. Rucaparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy
HAS 2024	Haute Autorité de Santé. (2024) rucaparib, RUBRACA 200 mg, 250 mg et 300 mg, comprimés pelliculés, Extension d'indication. Adopté par la Commission de la transparence le 27 mars 2024

Pozostałe publikacje

ChPL Rubraca	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rubraca
--------------	--

