



## Rekomendacja nr 15/2025

z dnia 31 stycznia 2025 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Rubraca (rukaparyb) w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Rubraca (rukaparyb) w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Ocenianą interwencją jest lek Rubraca (rukaparyb; RUCA) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień 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, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego B.50.

Obecnie w Polsce w omawianym wskazaniu w ramach programu lekowego pacjenci w tożsamej populacji co wnioskowana<sup>1</sup> mają finansowany: niraparyb (NIR), a także w nieco węższych populacjach: olaparyb (OLA)<sup>2</sup>, OLA w skojarzeniu z bewacyzumabem (BEV)<sup>3</sup>. Ponadto w katalogu chemioterapii (CHT) jest dostępny BEV w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem. Ww. technologie za wyjątkiem BEV w skojarzeniu z CHT opartą na związkach platyny, będą stanowiły alternatywę terapeutyczną dla RUCA. W najnowszych odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu wnioskowanej populacji wskazuje się na zasadność stosowania inhibitorów PARP – RUCA, NIR, OLA oraz BEV. Zatem mając powyższe na uwadze można uznać, że potrzeba zdrowotna w tym wskazaniu jest aktualnie zaspokojona.

W analizie klinicznej nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo stosowania RUCA z aktywnymi komparatorami, co stanowi jej główne ograniczenie. W związku z tym ocenę oparto na wynikach porównań pośrednich, które cechują

<sup>1</sup> Pacjentki z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub z brakiem obecności mutacji w genach BRCA1/2, pacjentki z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRP)

<sup>2</sup> Pacjentki z obecnością mutacji w genach BRCA1/2

<sup>3</sup> Pacjentki z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub HRD

się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Uwzględniono wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) dla porównań RUCA z NIR (komparator główny) i OLA

. Wyniki NMA dla porównania RUCA z NIR w populacji ITT nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla analizowanych punktów końcowych tj. w ryzyku progresji lub zgonu (PFS); przeżyciu całkowitym (OS) oraz czasie do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST). W porównaniu z OLA technologia wnioskowana okazała się istotnie statystycznie gorsza w zakresie przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby (PFS2) (większe ryzyko o 68% względem OLA) i TFST (większe ryzyko o 73% względem OLA), natomiast dla pozostałych punktów końcowych PFS, OS i ORR różnice nie były znamienne statystycznie.

Ponadto ograniczenia wnioskowania związane są z różnicami pomiędzy badaniami w zakresie m.in. długości okresów obserwacji czy kryteriów kwalifikacji do badań.

Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wykazała, że terapia RUCA w wariancie z RSS od NIR i BEV, a od OLA i OLA+BEV, natomiast dla wariantu bez RSS jest w porównaniu ze wszystkimi technologiami alternatywnymi. Główna niepewność oszacowań wynika z ograniczeń analizy klinicznej i przyjętej metody analitycznej.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych, prognozowany wzrost wydatków, z uwzględnieniem RSS to w I roku oraz w II roku analizy w perspektywie NFZ. Podstawowa niepewność oszacowań związana jest z założeniem dotyczącym przyszłych udziałów w rynku wnioskowanej technologii, a także przyjętym horyzontem analizy.

Odnaleziono jedną pozytywną warunkowo rekomendację refundacyjną NICE 2024, w której uszczegółowiono wskazanie i odwołano się do warunków zawartych w umowie. Warto nadmienić, że HAS zarekomendował przeprowadzenie oceny RUCA w oparciu o wyniki końcowej analizy OS w badaniu ATHENA-MONO (wyniki spodziewane w 2026 r.).

Podsumowując istotne ograniczenia analiz przedłożonych przez Wnioskodawcę, brak wykazania w porównaniach pośrednich wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami, w tym w szczególności komparatorem głównym (wyniki wskazują na brak różnic istotnych statystycznie dla wszystkich ujętych w analizie punktów końcowych, za wyjątkiem PFS dla którego odnotowano istotnie statystycznie niższą skuteczność RUCA w porównaniu z OLA) pozwala wnioskować, że poniesione przez system ochrony zdrowia dodatkowe koszty na finansowanie RUCA nie przełożą się na dodatkowe efekty zdrowotne we wnioskowanej populacji.

Mając na uwadze powyższe w tym uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości Prezesa Agencji rekomenduje jak w sentencji.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Rubraca, Rucaparibum, tabl. powl., 200 mg, 60 tabl., GTIN: 04150152358903; proponowana cena zbytu netto (CZN): ██████████ zł.
- Rubraca, Rucaparibum, tabl. powl., 250 mg, 60 tabl., GTIN: 04150152359153; proponowana CZN: ██████████ zł.;
- Rubraca, Rucaparibum, tabl. powl., 300 mg, 60 tabl., GTIN: 04150152359214; proponowana CZN: ██████████ zł.;

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

### **Problem zdrowotny**

Nowotwór złośliwy jajnika (ICD-10: C56) to nowotwór charakteryzujący się, w lepiej zróżnicowanych postaciach, typem komórek przypominających komórki jajowodu. Surowiczy 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 surowiczy 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. Rokowanie w raku jajnika jest zależne od obecności mutacji genu BRCA1 i/lub BRCA2 oraz od stopnia klinicznego zaawansowania w momencie rozpoznania. Ogółem szacuje się, że 5 lat od rozpoznania raka jajnika przeżywa ok. 40% pacjentek.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów u kobiet w Polsce nowotwór złośliwy jajnika był szóstym najczęściej stwierdzanym nowotworem złośliwym (zapadalność w 2021 r. wynosiła 17,6/10<sup>5</sup>; 4,2% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych u kobiet) i czwartą najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych (współczynnik umieralności 12,7/10<sup>5</sup>; 6,1% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet).

Z danych NFZ za 2023 r. wynika, że w ramach programu lekowego B.50. „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)” leczonych było 2 434 pacjentów, z których 953 stosowało niraparyb.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych we wnioskowanym wskazaniu w ciągu roku odnotowuje się 2 700-3 800 nowych zachorowań.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu podtrzymującym pacjentek z OC (EOC, rakiem endometrioidalnym), pierwotnym rakiem otrzewnej oraz rakiem jajowodów, zaleca się zastosowanie inhibitorów PARP – rukaparyb, niraparyb, olaparyb oraz bewacyzumab.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. w ramach programu lekowego B.50. 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). Ponadto w ramach katalogu chemioterapii finansowane jest leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub w monoterapii.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie stosowane w praktyce klinicznej w Polsce Wnioskodawca za alternatywę dla ocenianej technologii uznał jako komparator główny niraparyb w monoterapii (cała wnioskowana populacja), a jako dodatkowy: olaparyb w monoterapii (populacja chorych z mutacją genów BRCA1/2), olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem (populacja 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).

Wybór komparatora uznaje się za prawidłowy.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Rukaparyb (RUCA) 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Rubraca (rukaparyb, RUCA), 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;
- 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.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone do pierwszego z ww.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących rukaparyb (RUCA) ze wszystkimi komparatorami aktywnymi w związku z tym Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej (NMA) z niraparybem (komparator główny), olaparybem (komparator dodatkowy),

Do analizy klinicznej Wnioskodawcy dla porównania RUCA z najlepszą opieką medyczną i placebo (PLC) w rozpatrywanej populacji pacjentów włączono jedno międzynarodowe, wieloośrodkowe<sup>4</sup>, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy (ATHENA-MONO). Liczba pacjentów włączonych do badania (ITT) N=538 (RUCA: 427, w tym 234 z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HDR); PLC: 111, w tym 49 z HDR). Okres obserwacji: pierwsze odcięcie danych (23.03.2022 r.) mediana 26,1 mies. (95%CI: 25,8; 26,9) dla RUCA vs 26,2 mies. (95%CI: 24,0; 27,7) dla PLC<sup>5</sup>. Jakość badania oceniono na 5 pkt wg skali Jadad. Ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane zostało ocenione na niskie we wszystkich domenach (ocena Wnioskodawcy).

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego (NMA) do analizy włączono dla porównania RUCA z:

- niraparybem (NIR) dwa badania randomizowane, wieloośrodkowe fazy III z podwójnym zaślepieniem - PRIMA (populacja ITT N=733 pacjentów (NIR n=487, w tym 247 z HRD; PLC n=246 w tym 126 z HRD); mediana okresu obserwacji 13,8 mies. (zakres: <1,0-28,0)) i PRIME (ITT N=384 (NIR: 255; PLC: 129); mediana okresu obserwacji dla PFS 27,5 mies. NIR vs 27,6 mies. PLC). W obu badaniach ocena RoB2 Cochrane ryzyko niskie we wszystkich domenach (ocena Wnioskodawcy);
- olaparybem (OLA) badanie SOLO1 (populacja ITT N=391 pacjentów (w tym OLA: 260; PLC 131); mediana okresu obserwacji 41 mies.). Ocena RoB2 Cochrane ryzyko niskie we wszystkich domenach (ocena Wnioskodawcy).

[Redacted text]

– wyniki dostępne

w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy (AKL).

Ponadto do analizy Wnioskodawca włączył: 6 przeglądów systematycznych z metaanalizą (Mustafa 2024, Peters 2023, Staropoli 2024, Zhou 2024, Sun 2024, Jin 2024) oraz 2 przeglądy systematyczne bez metaanalizy (Luvero 2024 i O'Malley 2023). Ocena jakości w skali AMSTAR 2: przegląd Peters 2023, Zhou 2024 i Sun 2024 oceniono jako niskiej jakości, a pozostałe otrzymały ocenę krytycznie niską (ocena Wnioskodawcy).

Dodatkowo Wnioskodawca uwzględnił badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniające pacjentów poddawanych terapii inhibitorami (PARPi) (Hatch 2022; liczba pacjentów 85, z których 45 (53%) otrzymywało OLA, 24 (28%) NIR, a 16 (19%) RUCA) i 2 badania oceniające bezpieczeństwo inhibitorów PARP (Ogura 2024 i Yang 2024).

Szczegółowy opis ww. publikacji znajduje się w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy (AKL)

### *Skuteczność kliniczna*

#### RUCA vs NIR (NMA)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku progresji lub zgonu (PFS) w ocenie niezależnej komisji – w populacji ITT, HRD i BRCA<sup>6</sup>; PFS w ocenie badacza; PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; przeżyciu całkowitym (OS); OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji – w populacji ITT i HRD, oraz w czasie do kolejnej terapii przeciwnowotworowych (TFST) – w populacji ITT.

#### RUCA vs OLA (NMA)

<sup>4</sup> 200 ośrodków (24 krajów).

<sup>5</sup> data odcięcia danych: 23.03.2022; na tym etapie odcięcia danych badanie jest w toku.

<sup>6</sup> BRCA - geny (BRCA1 i BRCA2), których mutacja prowadzi do niekontrolowanego, nadmiernego podziału komórek i w efekcie do rozwoju raka sutka lub raka jajnika (z ang. BRCAst CAncer gene)

Odnotowano różnice istotne statystycznie na niekorzyść wnioskowanej interwencji w przypadku populacji ITT w zakresie:

- przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby (PFS2): zwiększenie ryzyka drugiej progresji choroby o 68% względem OLA; HR=1,68 (95% CrI: 1,06; 2,67);
- TFST: większe ryzyko rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej o 73% względem OLA; HR=1,73 (95% CrI: 1,17; 2,57).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie PFS w ocenie niezależnej komisji i w ocenie badacza; OS; OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji – w populacji ITT, HRD i BRCA; PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) – w populacji ITT, HRD; PFS2 w populacji HRD.

#### RUCA vs PLC (ATHENA-MONO)

W grupie przyjmującej RUCA w porównaniu do grupy PLC dla mediany okresu obserwacji z pierwszego odcięcia danych, wykazano istotnie statystycznie różnice w zakresie:

- PFS ocena niezależnej komisji (wyniki dla PFS w ocenie badacza dostępne w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA)):

##### *Populacja ITT*

- zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 53% względem PLC: 45% RUCA vs 63% PLC; HR=0,47 (95%CI: 0,36; 0,63),  $p < 0,0001$ ;
- mediana PFS 25,9 mies. (95%CI: 16,8; NO) RUCA vs 9,1 mies. (95%CI: 6,4; 9,7) PLC;

##### *Populacja HRD*

- zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 56% względem PLC: 34,1% vs 55,1%; HR=0,44 (95%CI: 0,28; 0,70),  $p = 0,0004$ ;
- mediana PFS nie została osiągnięta dla RUCA vs 9,9 mies. (95%CI: 6,5; NO) PLC.

- Odpowiedź na leczenie – w zakresie progresja choroby

##### *Populacja ITT*

- zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 55% względem PLC: 24,4% RUCA vs 54,6% PLC; HR=0,45 (95%CI: 0,21; 0,96),  $p = 0,0386$ ;

W populacji ITT i HRD nie odnotowano natomiast różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami w zakresie: OS; PFS2; obiektywnej odpowiedzi na leczenie; odpowiedzi całkowitej na leczenie, odpowiedzi częściowej na leczenie, odpowiedzi na leczenie - choroba stabilna, jakości życia, a w populacji HRD także w odpowiedzi na leczenie - progresja choroby.

Wyniki dla dłuższej mediany obserwacji (data odcięcia danych: 01.03.2024) w zakresie PFS, OS i PFS2 - były spójne z wynikami z analizy dla mediany okresu obserwacji z pierwszego odcięcia danych.

#### *Bezpieczeństwo*

##### RUCA vs NIR i RUCA vs OLA (NMA)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla obu porównań 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.

##### RUCA vs PLC (ATHENA-MONO)

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę RUCA lub PLC, mediana okresu obserwacji 14,7 mies. RUCA vs 9,9 mies. PLC. W zakresie zdarzeń niepożądanych (AEs) istotne statystycznie różnice na niekorzyść RUCA odnotowano dla wszystkich badanych punktów końcowych, w tym:

- zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) związane z leczeniem: 92% (RUCA) vs 68,2% (PLC); RR=1,35 (95% CI: 1,18; 1,54);
- TEAEs  $\geq 3$ . stopnia nasilenia: 60,5% (RUCA) vs 22,7% (PLC); RR=2,66 (95% CI: 1,87; 3,79);
- TEAEs  $\geq 3$  stopnia związane z leczeniem: 48,9% (RUCA) vs 4,5% (PLC); RR=10,77 (95% CI: 1,59; 6,97);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs): 21,2% (RUCA) vs 6,4% (PLC); RR=3,33 (95% CI: 4,55; 25,49);
- SAEs związane z leczeniem: 8% (RUCA) vs 0,9% (PLC); RR=8,8 (95% CI: 1,22; 63,58).

W zakresie występowania AEs w grupie RUCA w porównaniu do PLC odnotowano 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. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych AEs  $\geq 3$  stopnia.

*Dodatkowe informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa*

#### Opracowania wtórne

Wnioski płynące z przeglądów systematycznych są spójne z danymi pochodzącymi z badania pierwotnego uwzględnionego w analizie klinicznej.

#### Badane rzeczywistej praktyki klinicznej (Hatch 2022)

U wszystkich pacjentów ujętych w badaniu wystąpiło 147 przypadków toksyczności, spośród których dla OLA: 65 (44,2%), dla NIR: 52 (35,4%), i dla RUCA: 30 (20,4%). W ocenie autorów badania terapia inhibitorami PARP wiąże się z wieloma toksycznościami.

#### ChPL

Wg ChPL produktu leczniczego Rubraca (rukaparyb) do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ; częstości występowania wszystkich stopni wg CTCAE) należą: niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, zmniejszenie łaknienia, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zaburzenia smaku, zawroty głowy, wymioty, biegunka, nudności, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, reakcja nadwrażliwości na światło oraz zmęczenie.

#### Bazy

- *Baza VigiBase (WHO)* – odnotowano 24 873 potencjalnych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu Rubraca, wśród których najczęściej ( $\geq 10\%$ ) raportowano: ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania (4 500); zaburzenia żołądkowo-jelitowe (3 593); nieprawidłowe wyniki badań (2 853); zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami (2 396); choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (1 770); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (1 702); odchylenia w parametrach badań (1 030);
- *Baza FAERS (FDA)* – odnotowano 24 993 potencjalnych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu Rubraca, wśród których najczęściej ( $\geq 10\%$ ) raportowano: ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania (4 508), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (3 587), nieprawidłowe wyniki badań (2 829) oraz zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami (2 495);
- *Baza EudraVigilance (EMA)* – odnotowano 4 170 potencjalnych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu Rubraca, wśród których najczęściej ( $\geq 10\%$ ) raportowano: ogólne zaburzenia

i reakcje w miejscu podania (729); nieprawidłowe wyniki badań (504); zaburzenia żołądkowo-jelitowe (465); nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (472).

### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorami aktywnymi. Ponadto na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ m.in. następujące aspekty:

- odmienne okresy obserwacji w badaniach ujętych w NMA;
- wykorzystanie różnych testów laboratoryjnych w ocenie statusu HRD w poszczególnych badaniach ujętych w NMA;
- brak możliwości oceny wszystkich punktów końcowych w nachodzących populacjach (dla porównań z OLA nie były dostępne wyniki PFS2 i TFST w podgrupie BRACA1/2+ w badaniu *ATHENA-MONO*);
- w większości badań (*ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME*) uwzględnionych w NMA kwalifikowano pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez względu na obecność zaburzeń genetycznych.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA oraz AKL.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

Ocenę opłacalności przeprowadzono dla porównania RUCA z aktywnymi komparatorami z wykorzystaniem analizy minimalizacji kosztów (ang. cost-minimization analysis, CMA). W analizach założono dla głównego porównania horyzont 3-letni (RUCA vs NIR), dla dodatkowych porównań horyzont 5-letni (RUCA vs OLA i RUCA vs OLA+BEV) i 2-letni (RUCA vs BEV). Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ). W analizie ujęto koszty: leków (rukaparyb; niraparyb; olaparyb; olaparyb + bewacyzumab, bewacyzumab), podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia, leczenia



zdarzeń niepożądanych, koszty po zakończeniu leczenia w programie (w okresie wolnym od progresji). Uwzględniono roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy średni całkowity koszt leczenia w wariancie

- z RSS wynosi:
  - [redacted] dla RUCA oraz 198,5 tys. zł dla NIR;
  - [redacted] dla RUCA oraz 379,97 tys. zł dla OLA;
  - [redacted] dla RUCA oraz 371,93 tys. zł dla OLA+bewacyzumab;
  - [redacted] dla RUCA oraz 26,09 tys. zł dla bewacyzumbu;
- bez RSS wynosi:
  - 375,4 tys. zł dla RUCA oraz 198,5 tys. zł dla NIR;
  - 479,05 tys. zł dla RUCA oraz 379,97 tys. zł dla OLA;
  - 432,73 tys. zł dla RUCA oraz 371,93 tys. zł dla OLA+bewacyzumab;
  - 375 tys. zł dla RUCA oraz 26,09 tys. zł dla bewacyzumbu.

Wartość CZN wynikającej ze zrównania kosztów oszacowana przez Wnioskodawcę dla wszystkich prezentacji leku RUCA niezależnie od wariantu z i bez RSS względem: NIR wynosi [redacted] (cena hurtowa brutto (PCHB) [redacted]), OLA [redacted] (PCHB [redacted]), OLA z bewacyzumabem [redacted] (PCHB [redacted]) i bewacyzumab [redacted] (PCHB [redacted]).

Zgodnie z deterministyczną analizą wrażliwości Wnioskodawcy– [redacted]

#### Ograniczenia

Główne ograniczenie dotyczy niepewności co do przyjętego w modelu założenia o równorzędności klinicznej. CMA przeprowadzono na podstawie wyników porównania pośredniego, które w zakresie PFS były niejednoznaczne.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930).**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Cena zbytu netto produktu leczniczego Rubraca (wszystkie prezentacje) w odniesieniu do technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku

uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania tj. bewacyzumabu, wynosi [REDACTED]

## Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty tożsame jak w analizie ekonomicznej. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ), a wspólną (NFZ i pacjent) uznano za zbliżoną.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] pacjentów w I. oraz [REDACTED] w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki oszacowań wskazują, że objęcie refundacją leku Rubraca (rukaparyb; RUCA) spowoduje odpowiednio w I. i II. roku refundacji, wzrost wydatków płatnika o:

- [REDACTED] wariant z RSS;
- ok. 4,84 mln zł i 17,9 mln zł bez RSS.

Koszty refundacji leku Rubraca wyniosą w wariantcie z RSS [REDACTED]

### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy to [REDACTED], a także przyjęcie zbyt krótkiego horyzontu czasowego analizy oraz założenia dotyczące przejętych udziałów w rynku przez wnioskowaną technologię.

### Obliczenia własne Agencji

W obliczeniach dodatkowych Agencja założyła przejęcie udziałów OLA przez RUCA (na podstawie opinii eksperta klinicznego), a przy szacowaniu kosztów komparatorów, [REDACTED]

Przyjmując powyższe całkowite koszty inkrementalne przy uwzględnieniu RSS wyniosły w wariantcie podstawowym [REDACTED]

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Uwagi do programu lekowego

Nie zgłasza.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

#### *Rekomendacje kliniczne*

Włączono pięć wytycznych dotyczących leczenia pacjentek z OC (EOC, rakiem endometrioidalnym), pierwotnym rakiem otrzewnej oraz rakiem jajowodów: ogólnoeuropejskie (ESGO-ESMO-ESP 2024, ESMO 2023), hiszpańskie (SEOM 2021) i amerykańskie (NCCN 2024 v3 oraz ASCO 2021/2022).

Wszystkie odnalezione wytyczne w leczeniu podtrzymującym pacjentek z OC (EOC, rakiem endometrioidalnym), pierwotnym rakiem otrzewnej oraz rakiem jajowodów wskazują, że zastosowanie mają inhibitory PARP – rukaparyb, niraparyb, olaparyb oraz bewacyzumab. RUCA jest zalecany u chorych, które uzyskały częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie chemioterapią opartą na związkach platyny. Wytyczne wskazują, że stosowanie rukaparybu powinno być prowadzone:

- u chorych niezależnie od statusu mutacji genów BRCA 1/2 i niezależnie od statusu HRD (ASCO 2022);
- 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 (ESMO/ESGO/ESP 2024);
- u pacjentek niezależnie od statusu mutacji genów BRCA 1/2 pod warunkiem, że nie stosowano u nich leczenia bewacyzumabem (NCCN 2024);
- u chorych z mutacjami zarodkowymi lub somatycznymi genów BRCA 1/2, u których stosowano leczenie bewacyzumabem w ramach leczenia pierwotnego (NCCN 2024).

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono jedną pozytywną warunkowo rekomendację refundacyjną dotyczącą ocenianej technologii wydaną przez NICE w 2024 r., a także informację AWMMSG 2024 o odstąpieniu od oceny z uwagi na ocenę NICE. W rekomendacji NICE 2024 jako warunki wskazano: brak deficytu rekombinacji homologicznej (HRD+), brak mutacji BRCA, zgodność z warunkami leczenia zawartymi w umowie.

Ponadto odnaleziono dokument HAS 2024, w którym zarekomendowano przeprowadzenie oceny skuteczności klinicznej RUCA w oparciu o wyniki końcowej analizy przeżycia całkowitego w badaniu ATHENA-MONO (wyniki spodziewane w 2026 r.).

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt leczniczy Rubraca w dawkach 200 mg, 250 mg i 300 mg w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 7 krajach (Francja, Hiszpania, Królestwo Niderlandów, Liechtenstein, Niemcy, Szwajcaria, Włochy) UE i EFTA (na 30 krajów UE i EFTA), w tym w 4 krajach stosowany jest RSS (Francja, Hiszpania, Królestwo Niderlandów, Włochy).

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.10.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.3205.2024.14.MKO, PLR.4500.3206.2024.12.MKO, PLR.4500.3207.2024.12.MKO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Rubraca, Rucaparibum, tabl. powł., 200 mg, 250 mg i 300 mg w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 15/2025 z dnia 27 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku Rubraca (rukaparyb) w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2025 z dnia 27 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku Rubraca (rukaparyb) w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”
2. Raport nr OT.423.1.67.2024 „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)”.  
Data ukończenia: 15 stycznia 2025 r.