

PATVIRTINTA
Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.
įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418
(Valstybinės vaistų kontrolės
tarnybos prie Lietuvos Respublikos
sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2025 m. d.
įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

**RUBRACA 200 mg plėvele dengtos tabletės
RUBRACA 250 mg plėvele dengtos tabletės
RUBRACA 300 mg plėvele dengtos tabletės**

Rukaparibas

Paraiškos numeris STV-239

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas/ pareiškėjo atstovas	UAB Norameda
1.2	Vaistinio preparato registracijos data	2018 m. gegužės 24 d.
1.3	Vaistinio preparato registracijos teisinis pagrindas (Direktyvos 2001/83/EB str.)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis) <input type="checkbox"/> 10.4 str. (panašus biologinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Data: Click here to enter a date. Nr.
1.5	Ar atliktas bendras klinikinis vertinimas (Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) 2021/2282)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Data: Click here to enter a date.

1.6	Teikiama kompensuoti terapinė indikacija Kodas pagal TLK-10 AM	Rubraca skirtas monoterapijai palaikomajam gydymui suaugusioms pacientėms, sergančioms išplitusiu (III ir IV stadijos pagal FIGO) aukšto piktybiškumo epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kai stebimas atsakas (visiškas arba dalinis) į pirmaeilį gydymą chemoterapija platinos pagrindu.
1.7	Teikiamos skyrimo sąlygos	Gydymą Rubraca reikia pradėti ir tęsti prižiūrint patyrusiam priešvėžinių vaistinių preparatų skyrimo gydytojui. Pacientai turi pradėti palaikomąjį gydymą Rubraca ne vėliau kaip per 8 savaites nuo paskutinės dozės suvartojimo taikant gydymą platinos pagrindu. Pacientės gali tęsti gydymą iki ligos progresavimo, nepageidaujamo toksinio poveikio arba 2 metų gydymo kurso pabaigos.
1.8	Ekonominė analizė	<input checked="" type="checkbox"/> Kaštų naudingumo analizė <input type="checkbox"/> Kaštų mažinimo analizė <input type="checkbox"/> Neteikiama

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Kiaušidžių vėžys yra trečia pagal dažnį ginekologinė vėžinė liga visame pasaulyje ir antra mirties nuo ginekologinio vėžio priežastis. Be išankstinės profilaktikos veiksnių kiaušidžių vėžio išsivystymo per visą gyvenimą rizika yra maždaug 2,7 %. Remiantis GLOBOCAN, 2022 m. užregistruoti 324 398 kiaušidžių vėžio atvejai, sudarantys 3,4 % visų moterims diagnozuotų vėžio atvejų. Europoje 2022 m. apskaičiuotasis pagal amžių standartizuotas naujų KV atvejų dažnis buvo 15,5 atvejo 100 000 gyventojų, o mirštamumo rodiklis – 10,3 atvejo 100 000 gyventojų

Nustatant pirminio naviko stadiją vadovaujamosi Tarptautinės ginekologijos ir akušerijos federacijos (FIGO) nustatytais kriterijais, pagal kuriuos išskiriamos ankstyvosios navikų stadijos (FIGO I ir II stadijos) ir išplitusių navikų stadijos (FIGO III ir IV stadijos). KV pagal mikroskopinę naviko ląstelių išvaizdą, palyginti su sveikomis ląstelėmis, skirstomas pagal 1–3 laipsnių skalę. Didelio piktybiško (3 laipsnio) navikai yra prastai diferencijuoti, agresyvesni, tikėtina, kad jie augs ir plis greičiau nei mažo ar vidutinio piktybiškumo (1 ir 2 laipsnių) navikai.

Palyginamasis gydymas

Lietuvoje išplitusiu kiaušidžių, kiaušintakių ir pirminiu pilvaplėvės vėžiu sergančioms pacientėms kompensuojamas gydymas olaparibu ir bevacizumabu. Olaparibas skirtas gydyti vėžiui su nustatytais BRCA1/2 mutacijomis, bevacizumabas - nepriklausomai nuo BRCA mutacijų buvimo ir HRD statuso.

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis bei tarptautine klinicine praktika homologinės rekombinacijos nepakankamumas (įskaitant BRCA 1 arba 2 mutacijas) nustatomas maždaug pusei kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių. Todėl detaliam įvertinimui mokslinės literatūros duomenis ir Lietuvos klinikinę praktiką atspindinčią informaciją, tinkamu palyginamuoju gydymu bendroje pacienčių populiacijoje laikytina monoterapija bevacizumabu.

Rukaparibas yra poli(ADP ribozės) polimerazės (PARP) fermentų, įskaitant PARP-1, PARP-2 ir PARP-3, kurie dalyvauja DNR atstatyme, inhibitorius. Manoma, kad rukaparibas sumažina žmogaus vėžio sukeltą naviko augimą pelių ksenotransplantacijos modeliuose su BRCA mutacijomis arba be jų.

Rukaparibo klinikinis veiksmingumas grindžiamas netiesioginiu palyginimu su bevacizumabu ir olaparibu derinyje su bevacizumabu. Tiesioginio palyginimo klinikinis tyrimas AHENA-MONO buvo vertinamas kaip papildoma informacija, dėl netinkamo palyginamojo gydymo - placebo.

Tiesioginis palyginimas

Klinikinio tyrimo ATHENA-MONO bendra pacientų populiacija atitiko vertinamą indikaciją, tyrime dalyvavo pacientai, kuriems buvo naujai diagnozuotas, histologiškai patvirtintas, išplitęs (Tarptautinės ginekologijos ir akušerijos federacijos III–IV stadijos), didelio piktybiškumo epitelio kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminis pilvaplėvės vėžys. Pacientams buvo stebimas atsakas (visiškas arba dalinis) į pirmaeilį gydymą *chemoterapija platinos pagrindu, populiaciją*

Vertinamosios baigtys vertinamos bendroje pacientų populiacijoje ir iš anksto numatytuose pacientų pogrupiuose pagal BRCA 1/2 mutacijas, be BRCA mutacijų bei atsižvelgiant į homologinės rekombinacijos trūkumą. Pirminė vertinamoji baigtis – Tyrėjo vertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. Progression-free survival by Investigator, invPFS). Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendras išgyvenamumas (BI) ir PFS2 (išgyvenamumas po sekančio taikyto gydymo dėl ligos progresijos). Pirminė analizė parodė, kad invPFS buvo statistiškai reikšmingai geresnis

rukaparibo grupėje, invPFS mediana buvo dvigubai ilgesnė (20,2 mėn.) palyginus su placebo grupe (9,2 mėn.). Rizikos santykis: 0,52 (95 proc. PI: 0,4-0,68; $p < 0,001$ [long-rank testas]) bendroje populiacijoje. HRRT populiacijoje rezultatai buvo panašūs: RS=0,47 (95 proc. PI: 0,31-0,72; $p=0,004$)

Bendro išgyvenamumo duomenų buvo nebrandūs, BI mediana nebuvo pasiekta abejose tyrimo grupėse bendroje ir HRT populiacijose. Tikėtina, kad BI rezultatai gydant rukaparibu bus jo naudai, tačiau tam reikalingas ilgesnis stebėjimo laikotarpis: 5- metai, atsižvelgiant į olaparibo klinikinius duomenis šioje pacientų populiacijoje.

Bendrai NR buvo būdingi PARP inhibitorių klasei, naujų NR pastabėta nebuvo. NR detaliam aprašyti preparato charakteristikos santraukoje

Netiesioginis palyginimas

Palyginamajam veiksmingumui pagrįsti pareiškėjas pateikė netiesioginio palyginimo analizę, remiantis *unanchored* MAIC (angl. *matching-adjusted indirect comparison*, neįtvirtintas atitikimo pakoreguotas netiesioginis palyginimas) metodu. Šis metodas taikomas tada, kai bendro lyginamojo elemento (palyginamojo gydymo) klinikiniuose tyrimuose nėra ir dėl šios priežasties individualių pacientų duomenis ir paskelbtų apibendrintų duomenų rezultatai lyginami tiesiogiai. Duomenų bazė netiesioginiam palyginimui atlikti sudarė klinikinio tyrimo ATHENA-MONO ir PAOLA-1 duomenys. PAOLA-1 tyriame buvo lyginamas olaparibo ir bevacizumabo veiksmingumas su placebo ir bevacizumabo veiksmingumu palaikomajam gydymui pacientams, kurioms neseniai diagnozuotas išplitęs kiaušidžių vėžys ir kurios gavo chemoterapiją bevacizumabu, o vėliau – bevacizumabu. Taikytas MAIC metodas atitiko Nacionalinio sveikatos ir priežiūros kompetencijos instituto (NICE) sprendimų palaikymo skyriaus techninių gairių dėl populiacijos pakoreguotų netiesioginių palyginimų technologijų vertinimams (angl. TSD18) rekomendacijas.

Įvertinus įtraukimo kriterijus, palyginamųjų pacientų populiacijas atitinka vertinamą terapinę indikaciją.

Netiesioginio palyginimo analizėje pagrindiniu palyginamuoju gydymu buvo laikomas bevacizumabas.

Įvertinus pateiktus *unanchored* MAIC rezultatus, nustatyta, kad remiantis invPFS rezultatų palyginimu, tikėtina, kad gydymas rukaparibu yra efektyvesnis nei tęsiamas arba skiriamas po chemoterapijos gydymas vien bevacizumabu. PFS2 palyginimo rezultatai taip pat patvirtino, kad rukaparibas atitolina sekančios terapijos taikymą dėl atsiradusios ligos progresijos. Todėl laikoma, kad rukaparibo pranašumas prieš tęsiamą arba skiriamą po chemoterapijos palaikomąjį gydymą bevacizumabu yra įrodytas.

Palyginimas su olaparibo ir bevacizumabo deriniu buvo vertinamas kaip papildoma informacija. Pateikti palyginamojo veiksmingumo rezultatai teigiamo homologinės rekombinacijos trūkumo testo (HRT) populiacijoje, parodė, kad tikėtina gydymas rukaparibu nenusileidžia savo pranašumu gydymui olaparibu derinyje su bevacizumabu.

Bendro išgyvenamumo rezultatai yra neapibrėžti. Tikėtina, kad kai kurie rukaparibu vartojantys pacientai patirs ilgalaikę remisiją, tačiau iš pateiktų paraiškoje bendro išgyvenamumo duomenų tokia išvada nėra akivaizdi. Nors reikalingas ilgalaikis stebėjimas galutiniams BI rezultatams gauti, atsižvelgiant į BI rezultatus klinikiniuose tyrimuose su kitais PARP inhibitoriais, gydymas rukaparibu tikėtina prailgina bendrąją išgyvenamumą.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pateikta kaštų naudingumo analizė, kurioje nagrinėjamas rukaparibo kaštų naudingumas. Nagrinėjami pacientai, sergantys pažengusiu (III, IV stadijos pagal FIGO) aukšto pyktibiškumo epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių, pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kurie patyrė pilną ar dalinį atsaką pirmos eilės gydymui chemoterapija platinos pagrindu. Ši nagrinėjama pacientų populiacija atitinka ATHENA-MONO klinikinio tyrimo populiaciją.

Palyginamasis gydymas analizėje yra monoterapija bevacizumabu. Taikomų vaistų dozavimas atitinka preparatų charakteristikų santraukas.

Analizėje taikoma viso gyvenimo laiko perspektyva ir analizė atliekama iš PSDF biudžeto perspektyvos. Pasirinkta laiko perspektyva, atsižvelgiant į ligos eigą yra tinkama.

Taikomas padalintos kohortos išgyvenamumo modelis, tokia modelio struktūra yra laikoma tinkama.

Ekonominėje analizėje naudojami klinikiniai duomenys sutampa su klinikinėje vertinimo dalyje naudotais duomenimis. T.y. analizė yra grindžiama ATHENA-MONO klinikinio tyrimo duomenimis bei netiesioginiu palyginimu – MAIC – su bevacizumabu.

Tarnyba pabrėžia, jog nagrinėjamo ATHENA- MONO klinikinio tyrimo BI duomenys yra nebrandūs ir BI mediana šiame tyrime nepasiekta (BI įvykių brandumas rukaparibo grupėje yra *** proc.) ATHENA-MONO klinikiniam tyrime, nepasiekus BI įvykių medianos, rukaparibo veiksmingumas BI atžvilgiu palyginus su placebo statistiškai galėtų būti laikomas nesiskiriantis, nes nustatytas rizikos santykis yra *** (***, ***), kurio pasikliautinis intervalas kerta 1. Vis dėlto, interpretuojant duomenis pastebima tendencija rukaparibo naudai, tačiau siekiant sumažinti neapibrėžtumą ir pateikti patikimą išvadą, reikalingi brandūs BI duomenys. Atitinkamai, Tarnyba vertina, jog pateikta nebrandžių BI duomenų ilgalaikė ekstrapoliacija pasižymi neapibrėžtumu ir yra sunkiai interpretuojama. Tarnybos vertinimu, parametrinių funkcijų tinkamumas turimiems Kaplano Mėjerio duomenims yra panašus, o Pareiškėjas pagrindinio atvejo analizėje renkasi optimistinį scenarijų (***) metų išgyvenamumo tikimybė, taikant log-normal funkciją yra *** proc.) BI duomenys yra analizės rezultatui didžiausią įtaką turintis ir atitinkamai analizės rezultatą lemiantis veiksnys. Akcentuojame, jog ekstrapoliuojami nebrandūs BI duomenys, todėl Pareiškėjo pagrindinio atvejo analizėje pasirinktas optimistinis BI įvertinimo scenarijus Tarnybai nėra priimtinas ir pagrindinio atvejo analizėje, siekiant konservatyvesnio analizės rezultato (atsižvelgiant į mažą duomenų brandumą), Tarnyba pagrindinio atvejo analizėje taiko konservatyviausią BI funkciją – Gompertz.

Siekiant palyginti bevacizumabo ir rukaparibo klinikinį veiksmingumą, taikomas netiesioginio palyginimo metodas. Rukaparibo duomenys gauti iš ATHENA-MONO tyrimo, o bevacizumabo iš PAOLA-1 klinikinio tyrimo. Remiantis pateiktais MAIC analizės rezultatais, nustatyta tendencija, jog rukaparibas sugeneruoja didesnę klinikinę naudą pacientams. Vis dėlto, siekiant šią tendenciją patvirtinti, yra reikalingi brandūs rukaparibo BI duomenys. Vertinant BI rizikos santykio įtaką analizės rezultatui, nustatyta, jog keičiant rizikos santykio vertes, pasikliautinio intervalo ribose, ICER vertė drastiškai kinta (nuo ~*** Eur/QALY iki ~*** Eur/QALY). Tai įrodo, jog analizė pasižymi neapibrėžtumu ir kertinis šio neapibrėžtumo šaltinis yra bendro išgyvenamumo įvertinimas. Atsižvelgiant į tai, jog rukaparibo klinikinio tyrimo BI duomenys analizės vertinimo metu yra nebrandūs, tikėtina, jog gavus brandesnius duomenis, nustatyta tendencija rukaparibo naudai pasitvirtins ir atitinkamai rizikos santykio pasikliautinis intervalas susiaurės. Vis dėlto, analizės atlikimo laikotarpiu, Tarnyba siekdama išvengti klaidingo teigiamo

sprendimo (ar sumažinti klaidingo teigiamo sprendimo priėmimo riziką), BI analizėje vertina konservatyviai.

Analizėje sveikatos būklėms priskiriami gyvenimo kokybės įverčiai. Gyvenimo kokybės įverčiai analizėje grindžiami ATHENA-MONO klinikiniu tyrimu. Atsižvelgiant į tai, jog laikoma, kad kitų nepageidaujamų reiškinių įtaka gyvenimo kokybei atsispindi sveikatos būklės gyvenimo kokybės įverčiuose, Tarnyba pagrindinio atvejo analizėje netaiko *** gyvenimo kokybės įverčio sumažėjimo bevacizumabo grupei.

Pagrindinio atvejo analizėje taikomas *** proc. RDI lyginamosioms terapijoms. Tarnyba vertina, jog analizėje ASPP poreikis nėra pilnai pritaikytas Lietuvos praktikai o paslaugų poreikio įvertinimas, remiantis kitų tarnybų atliktu vertinimu, nėra absoliutus argumentas Lietuvos situacijos apibūdinimui. Atsižvelgiant į ASPP poreikio įtaką analizės rezultatui, Tarnyba vertina, jog rezultatą galima interpretuoti.

Analizėje ligos našta nustatyta sunki, o pasirengimo mokėti slenkstis (referencinė kaštų naudingumo vertė) – *** BVP *per capita*. Įvertinta, jog rukaparibas nėra kaštams naudingas ir reikalinga papildoma, bent *** proc. nuolaida.

3.1 Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas	*** eur
Papildomi gyvenimo metai (LY)	***
Papildomi kokybiški gyvenimo metai (QALY)	***
ICER už LY	*** eur/LY
ICER už QALY	*** eur/QALY
Referencinė kaštų naudingumo vertė	*** eur/QALY

ICER – (angl. *incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas; LY – (angl. *life years*) gyvenimo metai; QALY- (angl. *quality adjusted life years*) kokybiški gyvenimo metai.

4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

5. SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Sveikatos priežiūros specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADOS

Palyginamasis veiksmingumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinikiška praktika
<input type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.4 yra mažesnis, lyginant su įprasta klinikiška praktika
	<input type="checkbox"/> 29.1.5 pateikti duomenys apie palyginamąjį veiksmingumą yra netinkami vertinti

Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 29.2.1 atitinka referencinę naudingumo vertę taikant arba netaikant PGS	<input checked="" type="checkbox"/> 29.2.3 neatitinka referencinės naudingumo vertės taikant arba netaikant PGS <input type="checkbox"/> 29.2.5 pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti
<input type="checkbox"/> Vykdamas Aprašo 17 ³ .1 punktą vaistinio (-ų) preparato (-ų) ekonominis vertinimas neatliekamas, išvados dėl kaštų naudingumo neteikiamos	

7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Aprašo 30¹.2. papunkčiu rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, jei, pateikus naują ar atnaujintą PGS, kaštų naudingumas atitinka referencinę naudingumo vertę, kai vertinimo išvados atitinka Aprašo 29.1.1 ir 29.2.3 papunkčiuose numatytas sąlygas.

4.3 Siūloma (-os) kompensuoti terapinės indikacijos ir skyrimo sąlygos

Terapinės indikacijos

Rubrica skirtas monoterapijai palaikomajam gydymui suaugusioms pacientėms, sergančioms išplitusiu (III ir IV stadijos pagal FIGO) aukšto piktybiškumo epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių ar pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kai stebimas atsakas (visiškas arba dalinis) į pirmaeilį gydymą chemoterapija platinos pagrindu.

Skyrimo sąlygos

Skiriamas palaikomajai monoterapijai suaugusioms pacientėms, sergančioms progresavusiu (pagal Tarptautinės akušerių-ginekologų federacijos (angl. International Federation of Gynecology and Obstetrics, toliau – FIGO) klasifikaciją III ir IV stadijų) didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kai yra pasireiškęs visiškas arba dalinis atsakas į baigtą pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu. Skiriamas pacientėms, kurios buvo gydytos daugiausiai aštuoniais chemoterapijos platinos pagrindu ciklais (arba keturiais tuo atveju, jei gydymas nutrauktas dėl toksiškumo) ir gydymas bevacizumabu buvo tik chemoterapijos fazės metu. Gydymo trukmė ne ilgesnė nei 24 mėnesiai.