

Institut Arcana
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Analiza ekonomiczna dla produktu
leczniczego Lynparza[®] (olaparyb)
w leczeniu podtrzymującym
pacjentek z platynowrażliwym
nawrotowym surowiczym rakiem
jajnika o niskim stopniu
zróżnicowania, rakiem jajowodu
lub pierwotnym rakiem otrzewnej,
z mutacjami w genach *BCRA1*
i/lub *BCRA2*

Kraków, październik 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
I. Analiza ekonomiczna.....	9
I.1. Metodyka.....	9
I.1.1. Cel analizy.....	9
I.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza®.....	9
I.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	10
I.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	11
I.1.5. Perspektywa.....	12
I.1.6. Horyzont czasowy.....	12
I.1.7. Dyskontowanie.....	12
I.1.8. Technika analityczna.....	13
I.2. Model decyzyjny.....	13
I.2.1. Opis modelu.....	13
I.2.2. Główne założenia modelu.....	15
I.2.3. Walidacja modelu.....	16
I.3. Parametry modelu.....	16
I.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu.....	16
I.3.2. Modelowanie klinicznych korzyści z leczenia.....	17
I.3.3. Dane dotyczące efektywności klinicznej.....	17
I.3.3.1. Modelowanie naturalnej historii choroby.....	18
I.3.3.2. Dane dotyczące skuteczności.....	18
I.3.3.2.1. Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (FST).....	18
I.3.3.2.2. Czas do przerwania leczenia podtrzymującego lub zgonu.....	22
I.3.3.2.3. Czas od pierwszej kolejnej do drugiej kolejnej terapii lub zgonu.....	27
I.3.3.2.4. Czas od drugiej kolejnej terapii do zgonu.....	29
I.3.3.3. Dane dotyczące bezpieczeństwa.....	31
I.3.3.3.1. Wpływ zdarzeń niepożądanych na zużycie zasobów.....	31
I.3.3.3.2. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia.....	31
I.3.4. Dane dotyczące kosztów.....	32
I.3.4.1. Koszt produktu leczniczego Lynparza® (wnioskowana technologia medyczna).....	32
I.3.4.2. Proponowany Instrument dzielenia ryzyka.....	33
I.3.4.3. Koszt podania olaparybu.....	34
I.3.4.4. Koszty związane z wykonaniem programu lekowego.....	34
I.3.4.5. Koszt interwencji alternatywnej: obserwacja.....	38
I.3.4.6. Koszty kolejnych terapii (FST, SST).....	39
I.3.4.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	44
I.3.4.8. Koszt opieki terminalnej.....	46
I.3.4.9. Koszty oceny obecności mutacji w genach BCRA1/2.....	48
I.3.5. Compliance.....	49
I.3.1. Użyteczności.....	49
I.1. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.....	52
I.2. Zestawienie parametrów wejściowych modelu.....	53
I.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	57

1.2.	Wyniki analizy koszty-użyteczność	59
1.2.1.	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	59
1.2.1.1.	Analiza podstawowa	59
1.2.1.2.	Analiza wrażliwości oraz analiza progowa	60
1.2.2.	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	64
1.2.2.1.	Analiza podstawowa	64
1.2.2.1.	Analiza wrażliwości oraz analiza progowa	64
1.3.	Przegląd analiz ekonomicznych	68
1.4.	Ograniczenia analizy	68
1.5.	Dyskusja i wnioski	69
2.	Załączniki	72
2.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	72
2.1.1.	Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych	73
2.1.2.	Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu	74
2.2.	Strategie wyszukiwania użyteczności	75
2.2.1.	Diagram wyszukiwania użyteczności	76
2.2.2.	Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu	77
2.3.	Częstość zastosowania schematów chemioterapii – opinia ekspertów medycznych	79
2.4.	Koszty uwzględnionych w analizie produktów leczniczych	80
2.4.1.	Leki stosowane w ramach chemioterapii raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej	80
2.4.2.	Leki stosowane w ramach leczenia bólu nowotworowego	94
2.5.	Zdarzenia niepożądane – katalog świadczeń szpitalnych (katalog: JGP, świadczeń odrębnych oraz do sumowania)	95
2.6.	Analiza wrażliwości – dodatkowe parametry	95
2.6.1.	Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (FST)	95
2.6.2.	Alternatywny koszt produktu leczniczego Lynparza®	99
2.6.3.	Użyteczności – analiza wrażliwości	99
3.	Piśmiennictwo	101
4.	Spis tabel	105
5.	Spis Wykresów i diagramów	107

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Udział
[REDAKTOWANE]	Metodyka analizy Wyszukiwanie i analiza danych do modelu Zbieranie danych kosztowych Dostosowanie modelu do warunków polskich Wykonanie obliczeń Opracowanie dokumentu Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych/użyteczności stanów zdrowia Kontrola poprawności danych i obliczeń Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	Wykonanie obliczeń Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Koncepcja analizy Koordynator prac Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Ekspertki kliniczne, z opinii których korzystano w trakcie przygotowywania raportu HTA

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stano­wisko
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: październik 2015 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: AstraZeneca Pharma Poland

INDEKS SKRÓTÓW

AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (ang. Akaike Information Criterion)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASDK	Ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. Bayesian Information Criterion)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BRCA	Gen podatności na raka piersi (ang. Breast Cancer Susceptibility Gene)
BRCA1	Gen podatności na raka piersi (ang. Breast Cancer Susceptibility Gene), zlokalizowany na chromosomie 17
BRCA2	Gen podatności na raka piersi (ang. Breast Cancer Susceptibility Gene), zlokalizowany na chromosomie 13
CA125	Antygen nowotworowy 125 (ang. Cancer Antigen 125)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DDD	Definiowana dawka dobową (ang. Defined daily dose)
EQ-5D	standardowy kwestionariusz pomiaru jakości życia (ang. EuroQol five-dimension scale)
FACT-O	Kwestionariusz pomiaru jakości życia osób z nowotworem jajnika składający się z pięciu podskal (physical well-being, social/family well-being, emotional wellbeing, functional well-being, additional concerns)
FST	Pierwsza kolejna terapia (ang. First Subsequent Therapy)
GFR	Współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. Glomerular Filtration Rate)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HDPE	polietylen dużej gęstości (ang. High-density polyethylene)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICD-9	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych (ang. A international classification system for surgical, diagnostic and therapeutic procedures)
ICER	Inkrementalny Współczynnik Koszty-Efektywność (ang. Incremental Cost-Effectiveness Ratio)
ICUR	Inkrementalny Współczynnik Koszty-Użyteczność (ang. Incremental Cost-Utility Ratio)
ITT	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (wg wyników randomizacji) (ang. Intention To Treat analysis),
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mg	miligram
ml	mililitr
MR	Rezonans magnetyczny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPZChN	Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych
PD	Progresja choroby (ang. Progressed Disease)
PDD	Dobowa dawka przepisana (ang. prescribed daily dose)
PET-CT	Pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression-Free Survival)
PKB	Projekt Krajowy Brutto
QALY	Zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Years)
RECIST	Kryterium odpowiedzi radiologicznej na leczenie, (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

SD	Odchylenie standardowe (<i>ang. Standard Deviation</i>)
SST	Druga kolejna terapia (<i>ang. Second Subsequent Therapy</i>)
TK	Tomografia komputerowa (<i>ang. Computer tomography, CT</i>)
TTP	Czas do progresji (<i>ang. Time to Progression</i>)
USG	Ultrasonografia (<i>ang. Medical ultrasonography</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>ang. World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb w dawce 800 mg, w postaci kapsułek twardych) stosowanego w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny w porównaniu do obserwacji chorego (braku aktywnego leczenia).

Metodyka i założenia

Ocenę opłacalności stosowania olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny wykonano w ramach analizy koszty-żyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*).

Populację docelową stanowiły dorosłe pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

W analizie leczenie z udziałem olparybu zostało porównane z aktualną praktyką kliniczną, jaką stanowi obserwacja, tj. brak aktywnego leczenia (strategia „*watch and wait*”).

W analizie uwzględniono koszty olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®), koszty związane z wykonaniem programu lekowego (w tym koszt kwalifikacji i diagnostyki w programie lekowym), koszty komparatora (obserwacja), koszt leczenia działań niepożądanych, koszt kolejnych chemioterapii (wraz z kosztem podania i monitorowania) oraz koszt opieki nad pacjentem w stanie terminalnym.

Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji zaczerpnięto z badania *STUDY 19* [10] włączonego do analizy efektywności klinicznej [6].

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w ramach prostej jedno i wielokierunkowej analizy wrażliwości. Przeprowadzono ponadto analizę progową.

Wyniki analizy

W dożywotnim horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, rakiem jajowodu, pierwotnym rakiem otrzewnej w przypadku zastosowania olaparybu oraz obserwacji uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 2,66 QALY i 1,58 QALY (różnica olaparyb versus strategia „*watch and wait*” wynosi 1,08 QALY).

Wyniki analizy koszty-żyteczność w wariancie bez uwzględnienia RSS pokazują, że olaparyb, jest terapią droższą od komparatora biorąc pod uwagę koszt leczenia, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze strategią zakładającą wyłącznie obserwację pacjentek: koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki analizy koszty-żyteczność w wariancie z uwzględnieniem RSS pokazują, że olaparyb, jest terapią droższą od komparatora biorąc pod uwagę koszt leczenia, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze strategią zakładającą wyłącznie obserwację pacjentek: koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Lynparza® jest pierwszym lekiem z grupy inhibitorów PARP, zarejestrowanym w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Terapia olaparybem wiąże się z dodatkowym zyskiem zdrowotnym w populacji docelowej. Skuteczność olaparybu została potwierdzona w randomizowanym badaniu klinicznym STUDY 19 [10], w którym osiągnięto statystycznie znamienne wyższość olaparybu w porównaniu do obserwacji chorego (braku aktywnego leczenia) w zakresie: przeżycie bez progresji choroby oraz czas do pierwszej i drugiej kolejnej terapii [6].

Koszt uzyskania dodatkowego QALY, oszacowany w analizie koszty-żyteczność, w wariantcie bez uwzględnienia RSS jest wyższy niż próg określony ustawą, co jest często obserwowane w przypadku leków stosowanych w chorobach sierocych, jednak w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka leczenie olaparybem jest terapią kosztowo-efektywną w porównaniu do strategii „watch and wait” (obserwacja pacjentek) w warunkach polskich: otrzymana wartość współczynnika ICUR znajduje się [] progu opłacalności kosztowej w Polsce.

Decyzję o refundacji należałoby podejmować biorąc pod uwagę stosunkowo niewielką populację docelową oraz brak alternatywnej metody leczenia, przez co lek Lynparza® (olaparyb) będzie jedyną opcją terapeutyczną dla populacji określonej we wniosku.

I. ANALIZA EKONOMICZNA

I.1. Metodyka

I.1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb w dawce 800 mg, w postaci kapsułek twardej) stosowanego w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny w porównaniu do obserwacji chorego (braku aktywnego leczenia).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland.

I.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza®

Finansowanie produktu leczniczego Lynparza® ze środków publicznych wnioskowane jest przy następujących warunkach:

- 1) zawartość opakowania jednostkowego: 4 butelki (HDPE) zawierających łącznie 448 kapsułek twardej (każda butelka zawiera 112 kapsułek twardej), o mocy 50 mg;
- 2) akt prawny: Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych;
- 3) wykaz: Leki dostępne w ramach programu lekowego Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48) [8];
- 4) wnioskowane wskazanie w pełni pokrywane się ze wskazaniem z Charakterystyki produktu leczniczego Lynparza®: „monoterapia, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny” [4];
- 5) cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe: ██████████
- 6) grupa limitowa: nowa grupa limitowa;

Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej:

Produkt leczniczy Lynparza® jest pierwszym lekiem z grupy inhibitorów PARP, zarejestrowanym w leczeniu pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. Skuteczność olaparybu w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, rakiem jajowodu, pierwotnym rakiem otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny została potwierdzona w randomizowanym badaniu klinicznym *STUDY 19* [10], w którym osiągnięto statystycznie

znamienną wyższość olaparybu w porównaniu do obserwacji chorego (braku aktywnego leczenia) w zakresie: przeżycie bez progresji choroby oraz czas do pierwszej i drugiej kolejnej terapii [6].

Biorąc pod uwagę, iż brak zarejestrowanej i refundowanej technologii medycznej w Polsce w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny, nie istnieje grupa limitowa, do której mógłby zostać zakwalifikowany produkt leczniczy Lynparza®. Uwzględniając fakt, iż olaparyb stanowi unikalną technologię medyczną, której wyższa skuteczność została przedstawiona w analizie efektywności klinicznej [6], nie mają zastosowania zapisy zawarte w art. 15 ust 2 pkt 1 i 2 oraz art. 15 ust 3 pkt 2 Ustawy o refundacji [2]. A zatem biorąc pod uwagę istotny wpływ olaparybu na efekt zdrowotny szczególnie w zakresie przeżycia bez progresji choroby, spełniony jest warunek o utworzeniu odrębnej grupy limitowej zawarty w art. 15 ust 3 pkt 1 Ustawy o refundacji [2].

W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto, że wnioskowana technologia medyczna utworzy nową, odrębną grupę limitową z kategorią odpłatności świadczeniobiorcy (pacjenta): bezpłatnie zgodnie z zapisami np. 14 ust. 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [2];

7) limit finansowania: [REDAKTOWANE] limit finansowania wyznaczony w ramach nowej grupy limitowej w oparciu o cenę jednostkowego opakowania produktu Lynparza®;

8) Instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. Risk Sharing Scheme): [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

1.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

W ramach problemu decyzyjnego przedstawiono podstawowe informacje o analizie ekonomicznej: populację docelową, porównywane leki (interwencja vs technologie opcjonalne) oraz formę przedstawienia wyników analizy ekonomicznej.

Populacja

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Lynparza® wnioskowany produkt leczniczy miałby być finansowany we wskazaniu rejestracyjnym, tj. w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym:

- rakiem jajnika,
- rakiem jajowodu,
- pierwotnym rakiem otrzewnej

- o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), z mutacją w genie *BRCA1* i/lub w *BRCA2* (dziedziczną i/lub somatyczną); po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano i utrzymano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST) po ostatnim schemacie leczenia.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BCRA1* i/lub *BCRA2*

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisem proponowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” [8].

Populacja docelowa zawiera się w populacji rejestracyjnej dla produktu leczniczego Lynparza® [4].

Interwencja

Ocenianą interwencją był produkt leczniczy Lynparza® (olaparyb), którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu (niniejsza analiza ekonomiczna stanowi załącznik do rzeczzonego wniosku). Zalecana dawka produktu Lynparza® wynosi 400 mg (osiem kapsułek) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg [4].

Technologia opcjonalna (komparator)

Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych wydanych przez towarzystwa naukowe w dziedzinie onkologii ginekologicznej (polskie, międzynarodowe i zagraniczne) i zagraniczne agencje HTA, przeglądu technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych oraz opinii eksperta klinicznego wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktyką kliniczną jest – w docelowej grupie chorych – obserwacja (brak aktywnego leczenia – strategia „*watch and wait*”). Jest to jednocześnie postępowanie zgodne z polskimi i międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi, oraz jedyne postępowanie, które w opinii eksperta klinicznego może zostać zastąpione stosowaniem olaparybu.

W odniesieniu do wymogów formalnych („wymagań minimalnych”), wybór komparatora jest zgodny z § 4. Ust. 4. Rozporządzenia, zgodnie z którym – jeżeli nie można wskazać refundowanej ani nier refundowanej technologii opcjonalnej – analiza kliniczna może zawierać porównanie z naturalnym przebiegiem choroby. W analizowanym przypadku obserwację, bez aktywnego leczenia podtrzymującego, można uznać za odpowiednik „naturalnego przebiegu” nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, u chorych w całkowitej lub częściowej remisji po wcześniejszym leczeniu. Jednocześnie prowadzenie obserwacji obejmuje realizację określonych, świadczeń nielekowych, które są finansowane ze środków publicznych.

Wyniki końcowe

Wynikami końcowymi analizy ekonomicznej były:

- koszty stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnych) u jednej „uśrednionej” pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu, pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją w genach *BRCA1/2* w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej;
- wyniki zdrowotne, wyrażone jako lata życia skorygowane o jakość życia (QALY, ang. Quality-Adjusted Life Years) przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnych), u jednej „uśrednionej” pacjentki spełniającej kryteria leczenia olaparybem w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej.

1.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA [1] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
- Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
- Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [6].

Model korporacyjny *Cost utility model for Olaparib maintenance therapy for BRCA-mutated platinum-sensitive recurrent Ovarian cancer* [11] służący przeprowadzeniu obliczeń sporządzony został przy zastosowaniu danych dotyczących wyników klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej [6].

Danymi wejściowymi do modelu były:

- koszty olaparybu;
- koszty związane z prowadzeniem programu lekowego;
- koszty związane z prowadzeniem obserwacji chorego (braku aktywnego leczenia) – technologia alternatywna;
- koszty kolejnych terapii (koszt chemioterapeutyków oraz ich podania);
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- charakterystyka wyjściowa pacjentów;
- użyteczności stanów chorobowych ujętych w modelu;
- czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu;
- czas do przerwania leczenia;
- czas od pierwszej kolejnej do drugiej kolejnej terapii lub zgonu;
- czas od drugiej kolejnej terapii do zgonu.

1.1.5. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia). Ponieważ olaparyb będzie finansowany w ramach programu lekowego wszystkie istotne koszty związane z terapią platynowrażliwego nawrotowego surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej poniesie płatnik publiczny, w związku z powyższym nie rozpatrywano perspektywy wspólnej (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta). Przyjęcie powyższej perspektywy analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [3].

1.1.6. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy. Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów. Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi HTA [1].

1.1.7. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie [1]:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BCRA1* i/lub *BCRA2*

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3] oraz z Wytycznymi HTA [1].

1.1.8. Technika analityczna

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania: olaparyb versus obserwacja w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji współczynnika użyteczności kosztów (ICUR);
- Analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR.

Jako miarę efektu zdrowotnego w analizie koszty-użyteczność przyjęto uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG) przy zastąpieniu stosowania technologii opcjonalnej przez interwencję (olaparyb) u jednej „uśrednionej” chorej z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu, pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genach *BRCA1/2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny w horyzoncie czasowym analizy.

Zgodnie z wynikami badania *Study 19* [10] włączonego do analizy efektywności klinicznej [6] zastosowanie olaparybu zamiast obserwacji chorych w ramach leczenia podtrzymującego zaobserwowano istotne statystycznie różnice w przeżyciu wolnym od progresji choroby, oraz czasie do pierwszej i drugiej kolejnej terapii. A zatem biorąc pod uwagę przytoczone wyżej różnice efektywności klinicznej między porównywanymi ramionami terapeutycznymi wybór techniki koszty-użyteczność jest w pełni uzasadniony i zgodny z wytycznymi HTA [1]. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [3] technika użyteczności kosztów jest preferowaną techniką analityczną.

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

W analizie ekonomicznej wykorzystano skonstruowany w programie Microsoft Excel® 2007 model kohortowy semi-Markova *Cost utility model for Olaparib maintenance therapy for BRCA-mutated platinum-sensitive recurrent Ovarian cancer* [11] dostarczony przez Wnioskodawcę, który został dostosowany do warunków polskich. Model skonstruowano w celu oszacowania opłacalności zastosowania terapii podtrzymującej olaparybem w porównaniu do obserwacji chorego (brak aktywnego leczenia – strategia „*watch and wait*”) w populacji pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

W modelu zostały wyróżnione cztery stany zdrowotne, obejmujące trzy stany leczenia aktywnego u pacjentek z populacji docelowej:

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BCRA1* i/lub *BCRA2*

- leczenie podtrzymujące (brak progresji choroby),
- kolejna linia chemioterapii
 - pierwsza kolejna terapia (FST), oraz
 - druga kolejna terapia (SST),

oraz zgon (stan absorbujący).

Każdy z wymienionych stanów zdrowia odpowiada punktowi, w którym jakość życia chorych ulega obniżeniu, od pacjentek otrzymujących leczenie podtrzymujące (brak progresji choroby) do wymagających kolejnej terapii (FST) oraz doświadczających progresji choroby prowadzącej do drugiej kolejnej terapii (SST).

Wyjściowo pacjenci znajdują się w stanie wolnym od progresji choroby. Zgodnie z kryteriami włączenia do badania *STUDY 19* [10], pacjenci znajdujący się w tym stanie zakończyli ostatnią linię chemioterapii i rozpoczynają program leczenia podtrzymującego (zarówno leczenie aktywne z zastosowaniem olaparybu jak i obserwację). W badaniu *STUDY 19* [10] przerwanie leczenia podtrzymującego nie wpływa na konieczność natychmiastowego rozpoczęcia kolejnej terapii. W każdym z ramion badania *STUDY 19* [10] obserwowano przerwę pomiędzy czasem zakończenia leczenia podtrzymującego a czasem do pierwszej kolejnej chemioterapii. Zostało to uwzględnione w modelu.

Liczbę pacjentek otrzymujących leczenie podtrzymujące modelowano w każdym cyklu symulacji poprzez podział stanu wolnego od progresji choroby na chore kontynuujące leczenie oraz chore, u których leczenie zostało przerwane. Czas leczenia (olaparyb lub obserwacja) został uwzględniony w kalkulacji kosztu leku terapii podtrzymującej (olaparyb) oraz w modelowaniu jakości życia chorych (olaparyb, obserwacja).

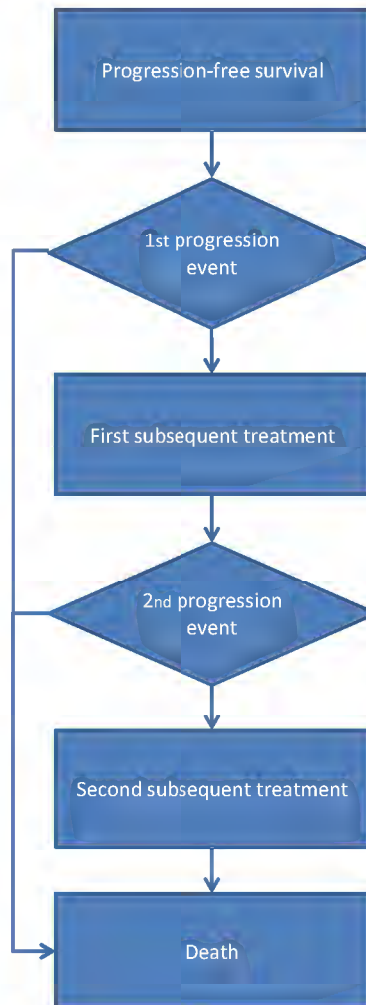
Stany FST oraz SST odzwierciedlają nawrót choroby po leczeniu podtrzymującym (FST) oraz progresję choroby po kolejnej terapii (SST). Po przejściu do tych stanów pacjentki natychmiast rozpoczynają leczenie chemioterapeutyczne.

Wybór kolejnych chemioterapii (opartej o związki platyny bądź bez związków platyny) uzależniony jest od statusu platynowrażliwości. Kohorta pacjentek znajdujących się w stanach FST i SST składa z osób platynowrażliwych (nawrót w okresie 6 miesięcy od zakończenia ostatniej terapii) oraz platynoopornych (nawrót do 6 miesięcy od zakończenia ostatniej terapii). Wybór chemioterapii wpływa jedynie na koszty przypisane do każdego ze stanów.

Strukturę modelu prezentującą uwzględnione stany zdrowotne zamieszczono na poniższym rysunku (Rysunek 1).

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Rysunek 1: Struktura modelu ekonomicznego



PFS: przeżycie wolne od progresji choroby, PD: progresja choroby

Uwaga: W romby wpisano zdarzenia w modelu; kwadraty obrazują stany zdrowotne

Długość cyklu przyjęto jako jeden miesiąc. Korekta połowy cyklu zastosowana w modelu polega na uśrednieniu liczby pacjentów obecnych w zadanym stanie na początku oraz na końcu każdego cyklu.

Poniżej wymieniono parametry modelu, które zostały dostosowane do warunków polskich:

- Dane kosztowe oraz o zużyciu zasobów medycznych,
- Wielkość stóp dyskontowych,
- Średnia powierzchnia ciała pacjentek [12, 14].

1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej zaprezentowano podsumowanie głównych założeń modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej:

- Typ modelu: model kohortowy semi-Markova,
- Uwzględnione stany zdrowotne: leczenie podtrzymujące, pierwsza kolejna terapia (FST), druga kolejna terapia (SST), zgon (stan absorbujący),
- Horyzont czasowy: dożywotni (15 lat),

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BCRA1* i/lub *BCRA2*

- Długość cyklu: jeden miesiąc
- Dyskontowanie: 5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne,
- Parametry początkowe opisujące populację w modelu: na podstawie badania klinicznego *STUDY 19* [10],
- Czas trwania leczenia olaparybem: do progresji choroby (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego [8]),
- Dane o skuteczności interwencji i komparatora: na podstawie badania klinicznego *STUDY 19* [10],
- Dane o bezpieczeństwie interwencji i komparatora: na podstawie badania klinicznego *STUDY 19* [10] (uwzględniono koszty leczenia działań niepożądanych o stopniu 3. lub wyższym, które wystąpiły u więcej niż 2% populacji chorych),
- Jakość życia pacjentów w zależności od stanu zdrowotnego: na podstawie badań klinicznych *Fisher 2013* [43] i *STUDY 19* [10].

1.2.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1, str. 72.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją [7].

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono populację pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. Charakterystyka wyjściowa populacji odzwierciedla charakterystyki pacjentów raportowane w badaniu włączonym do analizy efektywności klinicznej [6].

Średni wiek początkowy pacjentek oraz masę ciała chorych w kohortach modelu oszacowano na podstawie danych z randomizowanego badania klinicznego oceniającego efektywność produktu leczniczego Lynparza® [10]. Wyjściowa wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego (ang. *Glomerular Filtration Rate*, GFR) określona została w oparciu o opinię eksperta uzyskaną przez autorów modelu ekonomicznego, natomiast powierzchnię ciała pacjentek z rakiem jajnika przyjęto na podstawie publikacji *Sacco 2010* [12], wykorzystanej również przez analityków Agencji w raporcie ws. Oceny świadczeń opieki zdrowotnej w nowotworze złośliwym jajnika (Raport Nr: AOTM-BP-431-8/2014 [14]). Ponadto wśród parametrów wpływających na czas do wystąpienia pierwszej kolejnej terapii, autorzy modelu wyróżnili pochodzenie żydowskie, ocenę platynowrażliwości (częściowa vs pełna) oraz rodzaj odpowiedzi na leczenie (odpowiedź całkowita vs odpowiedź częściowa). Wobec powyższego w oparciu o wyniki badania klinicznego *STUDY 19* [10] dokonano oceny odsetka osób pochodzenia żydowskiego, odsetka populacji z całkowitą obiektywną odpowiedzią na leczenie wcześniejszą chemioterapią oraz odsetka

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BCRA1* i/lub *BCRA2*

pacjentek, u których nawrót choroby nastąpił po 12 miesiącach od zakończenia leczenia poprzedzającą chemioterapią.

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Wiek wyjściowy (SD)	56,7 (10,45)	Wiek wyjściowy dla całej populacji włączonej do badania klinicznego [10]
Masa ciała, kg (SD)	73,3 (14,77)	Wagę określono, jako średnią ważoną w oparciu o dane dla olaparybu i placebo, w populacji z mutacją w genach <i>BRCA1/2</i> [10]
GFR	60	Opinia eksperta medycznego uzyskana przez autorów modelu ekonomicznego
Powierzchnia ciała, m ²	1,71	Średnia powierzchnia ciała pacjentek z chorobą nowotworową w oparciu o publikację <i>Sacco 2010</i> [12]
Odsetek osób pochodzenia żydowskiego	20,6%	<i>STUDY 19</i> [10]
Odsetek populacji z całkowitą obiektywną odpowiedzią na ostatnim schemacie leczenia	51,5%	<i>STUDY 19</i> [10]
Odsetek pacjentek z czasem do progresji >12 miesięcy	60,3%	<i>STUDY 19</i> [10]

SD: odchylenie standardowe (ang. Standard Deviation); GFR: współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. Glomerular Filtration Rate)

1.3.2. Modelowanie klinicznych korzyści z leczenia

Kliniczne korzyści z leczenia podtrzymującego olaparybem modelowano jako wydłużenie czasu do pierwszej kolejnej terapii (FST) lub zgonu. Korzyści z leczenia w zakresie poprawy przeżycia były bezpośrednią konsekwencją opóźnienia wystąpienia FST lub zgonu. W rezultacie efekt leczenia w postaci przeżycia uzależniony był od wydłużenia czasu do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu oraz efektywności kolejnej terapii po zakończeniu leczenia podtrzymującego.

Model uwzględnił dwa sposoby oceny progresji choroby po zakończeniu leczenia podtrzymującego:

- *Adjusted for parp inhibitor* – dopasowanie dla inhibitorów PARP, przyjęty w ramach analizy podstawowej;
- *Trial-based analysis* – analiza oparta bezpośrednio na wynikach badania klinicznego.

Analiza *Adjusted for parp inhibitor*, zakłada przyjęcie ryzyka przejścia ze stanu FST lub ze stanu SST w ramieniu obserwacji na poziomie ryzyka obserwowanego w grupie olaparybu (gdzie inhibitory PARP nie były stosowane po zakończeniu leczenia podtrzymującego). Przy tym podejściu, zakładano, że olaparyb nie wpływa (ani pozytywnie, ani negatywnie) na efektywność kolejnych terapii następujących po leczeniu podtrzymującym.

W *Trial-based analysis* efekty zdrowotne przyjęto w oparciu o obserwacje osobno dla każdego ramienia badania *STUDY 19* [10] (olaparyb i obserwacja). Dla tego wariantu nie przeprowadzono dopasowania dla użycia inhibitorów PARP w kolejnych liniach leczenia, dopuszczając użycie tych leków po zakończeniu leczenia podtrzymującego na ramieniu obserwacji (*cross-over*), co powoduje zawyżenie efektu w ramieniu komparatora.

1.3.3. Dane dotyczące efektywności klinicznej

Do analizy klinicznej włączono jedno opublikowane kliniczne badanie z randomizacją porównujące leczenie podtrzymujące olaparybem w monoterapii do postępowania polegającego na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i podawaniu placebo, u dorosłych pacjentek z rozpoznaniem platynowrażliwego nawrotowego surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z mutacją w genach *BRCA*, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny: *STUDY 19* [10]. Badanie *STUDY 19* [10] stanowiło podstawę

dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Lynparza® w Unii Europejskiej (*pivotal trial*), w docelowym wskazaniu [9].

1.3.3.1. Modelowanie naturalnej historii choroby

Założono, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu (pierwsza kolejna terapia, druga kolejna terapia oraz zgon) może nastąpić w ustalonych przedziałach czasowych, zwanych cyklami Markowa. Modelowanie dożywotnych wyników zdrowotnych, uzyskiwano poprzez powtarzanie procesu przejść pacjenta pomiędzy stanami do momentu osiągnięcia zadanego horyzontu czasowego. Przejście pacjenta pomiędzy stanami modelowano przy użyciu zależnych od czasu prawdopodobieństw przejść, określonych poprzez dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do danych z poziomu pacjenta zaczerpniętych z badania *STUDY 19* [10] (olaparyb, placebo (obserwacja)).

Dla każdej pacjentki przebywającej w jednym ze stanów FST i SST śledzono czas spędzony w danym stanie (przy użyciu *tunnel states*). Pozwoliło to na uzależnienie od czasu prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami oraz określenie rodzaju kolejnej chemioterapii (uwarunkowanej czasem, jaki upłynął od zakończenia ostatniej terapii).

1.3.3.2. Dane dotyczące skuteczności

Badanie *STUDY 19* [10] raportuje wyniki zdrowotne (czas do wystąpienia zdarzenia) dla 45-miesięcznego horyzontu czasowego. Jest to znacznie krótszy okres niż wymagany w analizach ekonomicznych (dożywotni). W celu oszacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w modelu, parametryczne krzywe przeżycia dopasowano do danych z poziomu pacjenta z badania klinicznego *STUDY 19* [10]. Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami oszacowano przy użyciu standardowej formuły:

$$TP(t, u) = 1 - \frac{S(t)}{S(t-u)}$$

gdzie $TP(t, u)$ to prawdopodobieństwo przejścia w czasie t dla cyklu długości u , $S(t)$ to przeżycie w czasie t , $S(t-u)$ to przeżycie w poprzednim cyklu.

W celu oszacowania przejścia pomiędzy stanami modelu, parametryczne krzywe przeżycia dopasowano do danych opisujących czas do zdarzenia dla następujących punktów końcowych:

- Czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (zdarzenie 1);
- Czas od pierwszej kolejnej terapii do drugiej kolejnej terapii lub zgonu (zdarzenie 2);
- Czas od drugiej koprogalejnej terapii do zgonu (zdarzenie 3).

Czasu wolny od progresji choroby podzielono na czas, gdy pacjentki są leczone oraz na czas bez leczenia, gdy chore oczekują na przejście do kolejnej terapii przy wykorzystaniu czteroparametrycznego modelu przeżycia.

1.3.3.2.1. Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (FST)

W ramach analizy podstawowej dla czasu do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (FST) niezależne krzywe przeżycia dopasowano do każdej kohorty badania *STUDY 19* [10] (*Independent survival model*).

W celu wyznaczenia równań przeżycia przeprowadzono oddzielny zestaw analiz dla każdej z technologii medycznych. W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów informacyjnych (osobno dla olaparybu i dla obserwacji) dla krzywych rozważanych w analizie.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płytynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

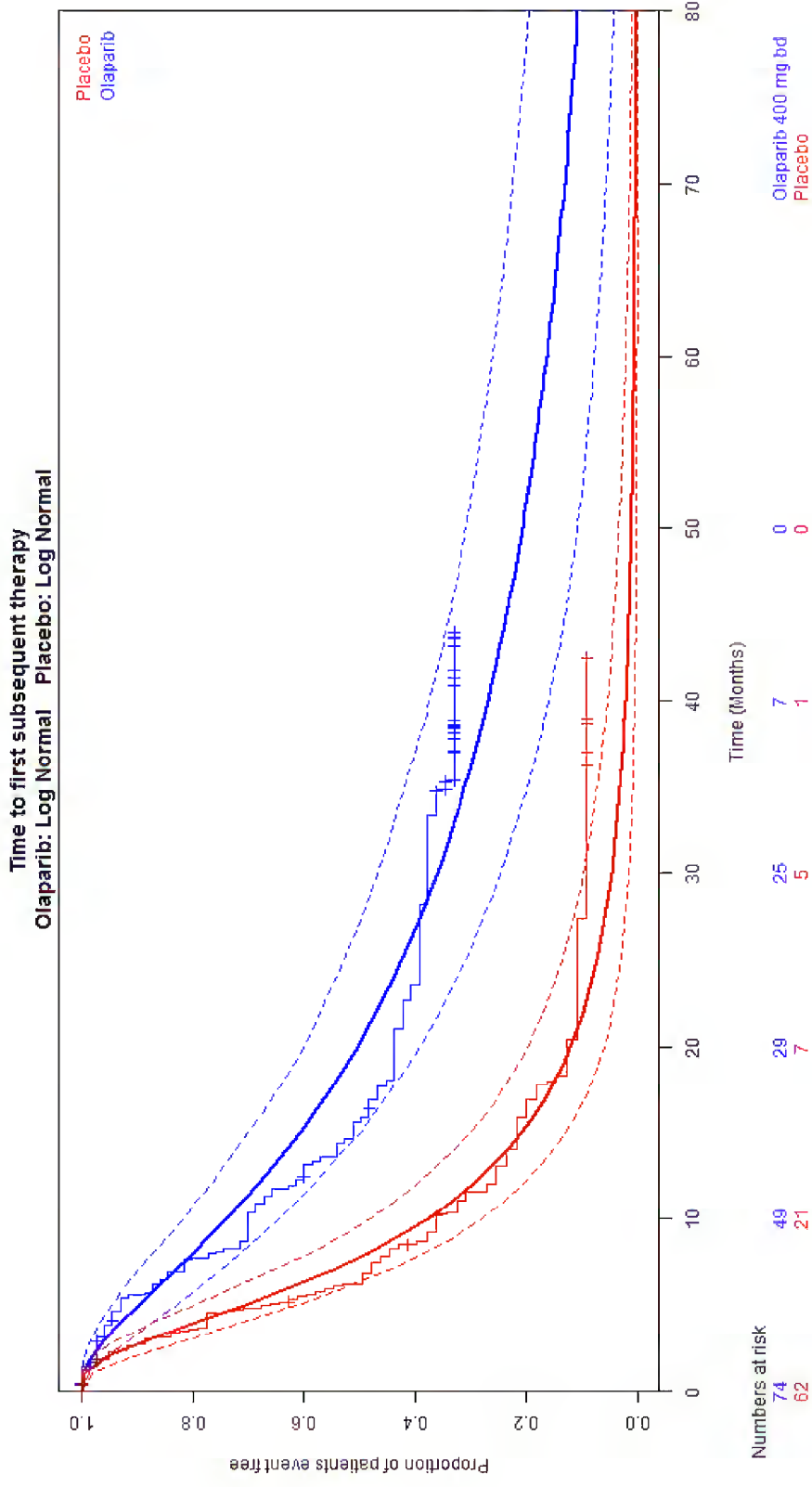
Tabela 2. Wartości kryteriów dopasowania dla niezależnych krzywych przeżycia

Model	Olaparyb		Obserwacja	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Gamma uogólniony	400,4542	414,2786	352,4425	365,2053
Lognormalny	402,9737	414,4940	352,3663	363,0020
Log logistyczny	405,0254	416,5457	352,5286	363,1642
Wykładniczy	411,0165	420,2328	366,3440	374,8526
Gompertz	411,5346	423,0550	368,3294	378,9650
Weibull	412,6141	424,1345	362,9552	373,5908

Najlepiej dopasowane krzywe były inne dla każdej interwencji. Uogólniony rozkład gamma dostarczał najlepsze dopasowanie w ramieniu olaparybu, natomiast najlepiej dopasowaną krzywą w ramieniu obserwacji była krzywa lognormalna (pogrubione wartości kryteriów informacyjnych – zobacz Tabela 2). Aby zapewnić spójność w typie modelu w ramach analizy podstawowej wybrano konserwatywnie krzywą lognormalną, z uwagi na nieco gorsze wyniki w postaci współczynnika ICUR w porównaniu do wyników dla uogólnionego rozkładu gamma. Natomiast w ramach analizy wrażliwości rozważono uogólniony rozkład gamma.

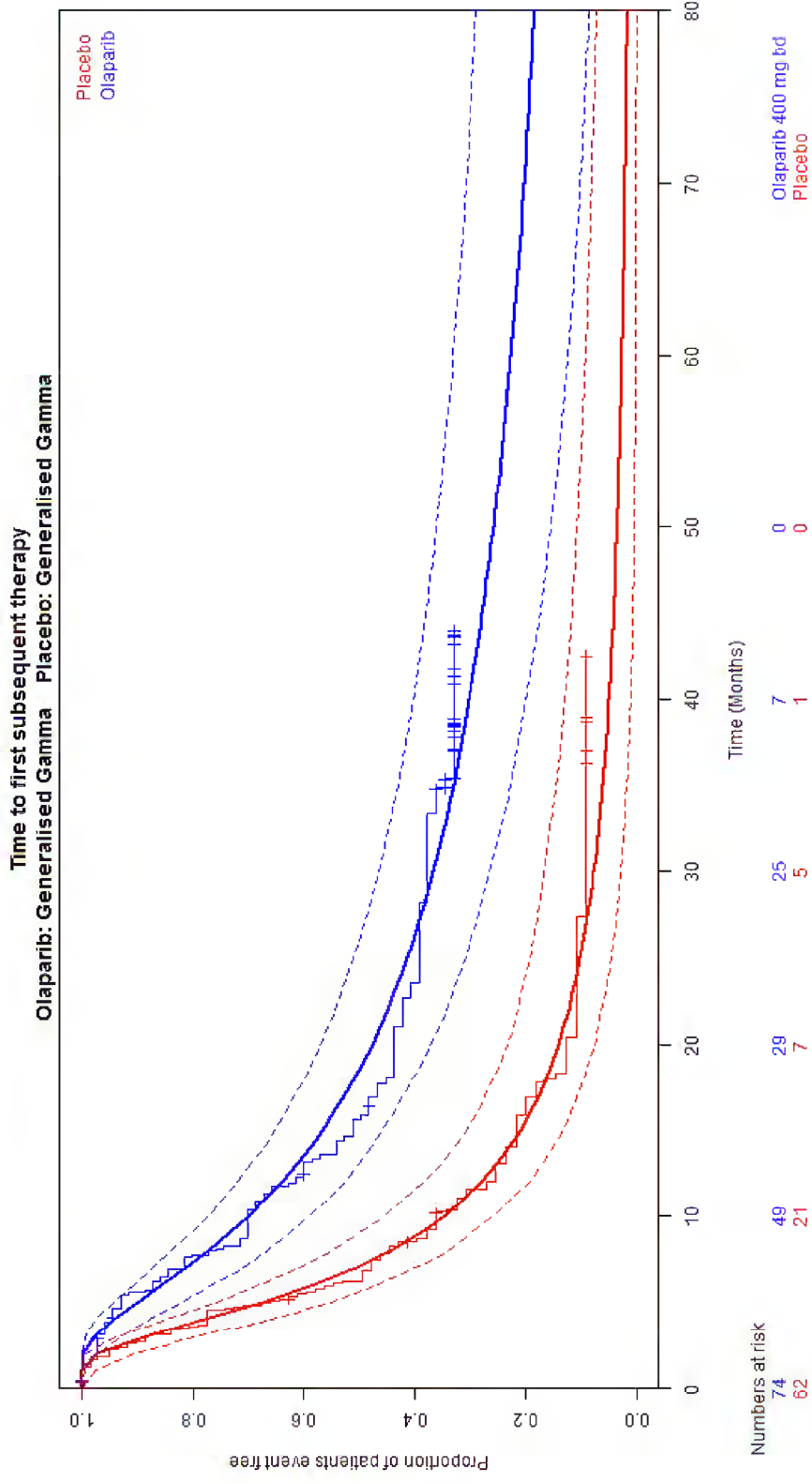
Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 lub BCRA2

Wykres 1. Czas do pierwszej kolejnej terapii (lognormalny) – analiza podstawowa



Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 lub BCRA2

Wykres 2. Czas do pierwszej kolejnej terapii (gamma uogólniony) – analiza wrażliwości



Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BCRA1* i/lub *BCRA2*

Współczynniki rozkładu lognormalnego zastosowanego w ramach analizy podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli (zobacz Tabela 3).

Tabela 3. Czas do pierwszej kolejnej terapii – parametry rozkładu lognormalnego (analiza podstawowa)

Parametr	Olaparyb	Obserwacja
Parametr skali (Intercept (scale))	2,476023	1,445389
Parametr kształtu (Shape)	1,104956	0,805840
Czas do progresji	0,275744	0,668693
Pochodzenie żydowskie	0,144004	-0,293370
Całkowita vs częściowa odpowiedź na leczenie	0,683211	0,513349

Współczynniki uogólnionego rozkładu gamma testowanego w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli (zobacz Tabela 4).

Tabela 4. Czas do pierwszej kolejnej terapii – parametry uogólnionego rozkładu gamma (analiza wrażliwości)

Parametr	Olaparyb	Obserwacja
Parametr skali (Intercept (scale))	1,927618	1,2703
Parametr kształtu (Shape)	1,069588	0,756961
Parametr kształtu (Shape 2 (Q))	-1,21977	-0,77165
Czas do progresji	0,123694	0,632385
Pochodzenie żydowskie	0,271047	-0,12543
Całkowita vs częściowa odpowiedź na leczenie	0,755634	0,263081

Pacjent doświadczający zdarzenia pierwszej progresji (*1st progression event*, patrz Rysunek 1) może przejść do stanu zgon lub do stanu pierwsza kolejna terapia (FST). Procentowy udział zgonów we wszystkich zdarzeniach *1st progression event* zaczerpnięto z danych zgromadzonych w ramach badania *STUDY 19* [10], dla populacji z mutacją w genach *BRCA1/2*. Odsetek pacjentów przechodzących do stanu zgon przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Podział zdarzeń wśród chorych przechodzących ze stanu wolnego od progresji choroby

Parametr	Olaparyb	Obserwacja
Zgon, % (n)	11% (5)	4% (2)
Pierwsza kolejna terapia, % (n)	89% (41)	96% (52)

Źródło: *STUDY 19* [10]; subpopulacja z mutacją *BRCA1/2*

1.3.3.2.2. Czas do przerwania leczenia podtrzymującego lub zgonu

Kryteria wyłączenia z wnioskowanego programu Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48) [8] z zastosowaniem substancji czynnej olaparyb obejmują:

- wystąpienie objawów nadwrażliwości na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL;
- progresję choroby podstawowej w trakcie leczenia (wg RECIST);
- długotrwałe działania niepożądane w stopniu ≥ 3 według klasyfikacji NCI CTC;
- karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Z uwagi fakt, iż jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest wystąpienie progresji choroby czas do przerwania leczenia olaparybem (lub zgonu) określono na podstawie czasu do wystąpienia PFS.

Należy zaznaczyć, iż mediana czasu do wystąpienia progresji choroby jest zgodna z medianą czasu stosowania olaparybu w badaniu klinicznym [13]. Zgodnie z protokołem badania *STUDY 19* [10] leczenie podtrzymujące olaparybem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby, zgonu lub wystąpienia innych zdarzeń tj. działań niepożądanych lub przerwanie badania. Jednakże dane z badania *STUDY 19* [10] dotyczące długoterminowego utrzymania leczenia nie były zgodne z prognozami czasu wolnego od progresji choroby, co wskazuje, że w dłuższej perspektywie kontynuację leczenia przez niektórych pacjentów pomimo postępu choroby. Powody kontynuacji leczenia podtrzymującego po progresji obejmują:

- pacjenci mogli kontynuować terapię olaparybem lub placebo po progresji choroby, pod warunkiem że, w opinii badacza, leczenie przynosi korzyść pacjentowi,
- nie wymagano aby ośrodki badawcze kontynuowały ocenę radiologiczną guza do progresji choroby po pierwszej okresowej analizie. W efekcie, pacjenci mogli kontynuować leczenie pomimo wystąpienia progresji, ponieważ częstotliwość oceny zmian nowotworowych zmniejszyła się.

Jednak powyższe sytuacje nie będą mogły mieć miejsca w warunkach polskich z uwagi na wymóg przestrzegania zapisów programu lekowego, w którym jednym z kryteriów przerwania leczenia olaparybem jest wystąpienie progresji choroby.

W ramach modelu ekonomicznego czas do przerwania leczenia podtrzymującego lub zgonu można wyznaczyć poprzez czas do progresji określony wg kryteriów RECIST albo wg kryteriów RECIST wraz z oznaczeniem markera CA125. Ocenę skuteczności leczenia olaparybem w ramach programu lekowego dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST [8]. Natomiast badanie stężenia CA125 w ramach monitorowania skuteczności leczenia olaparybem wykonuje się nie rzadziej niż co 1 miesiąc [8]. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie (na niekorzyść ocenianej interwencji – wyższe koszty olaparybu), że ocena wystąpienia progresji odbywać się będzie wg kryteriów RECIST. W ramach analizy wrażliwości rozważono wykorzystanie kryteriów RECIST wraz z oznaczeniem CA125.

Podsumowując: w modelu koszty leczenia produktem Lynparza® naliczane są do momentu wystąpienia progresji choroby (następuje wtedy przerwanie leczenia olaparybem), natomiast efekty zdrowotne związane z terapią produktem Lynparza® szacowane są na podstawie krzywych przeżycia dla czasu do kolejnej terapii lub zgonu. Mając na uwadze powyższe ograniczenie dotyczące przyjętego czasu stosowania olaparybu w odniesieniu do przyjętych efektów klinicznych w ramach analizy podstawowej przyjęto szereg założeń niekorzystnych dla wnioskowanej technologii medycznej, które zostały wymienione w rozdziale 1.4 (Ograniczenia analizy).



W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów informacyjnych (osobno dla olaparybu i dla obserwacji) określających poprawność dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania dla PFS określonego zgodnie z kryteriami RECIST. Zamieszczono także ocenę dopasowania krzywych parametrycznych dla wariantu testowanego w ramach analizy wrażliwości, tj. ocena wystąpienia progresji w oparciu o kryteria RECIST wraz z oznaczeniem poziomu CA125.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Tabela 6. Wartości kryteriów dopasowania dla PFS

Model	AIC	BIC
RECIST (analiza podstawowa)		
Weibull	413,8949	431,3708
Gamma uogólniony	414,8169	435,2055
Log logistyczny	415,6053	433,0812
Lognormalny	415,9857	433,4617
Gompertz	429,052	446,5279
Wykładniczy	452,8208	467,3841
RECIST plus CA125 (analiza wrażliwości)		
Weibull	464,713	482,1889
Gamma uogólniony	466,7117	487,1003
Log logistyczny	470,4705	487,9464
Lognormalny	471,9147	489,3906
Gompertz	474,9484	492,4243
Wykładniczy	483,1333	497,6966

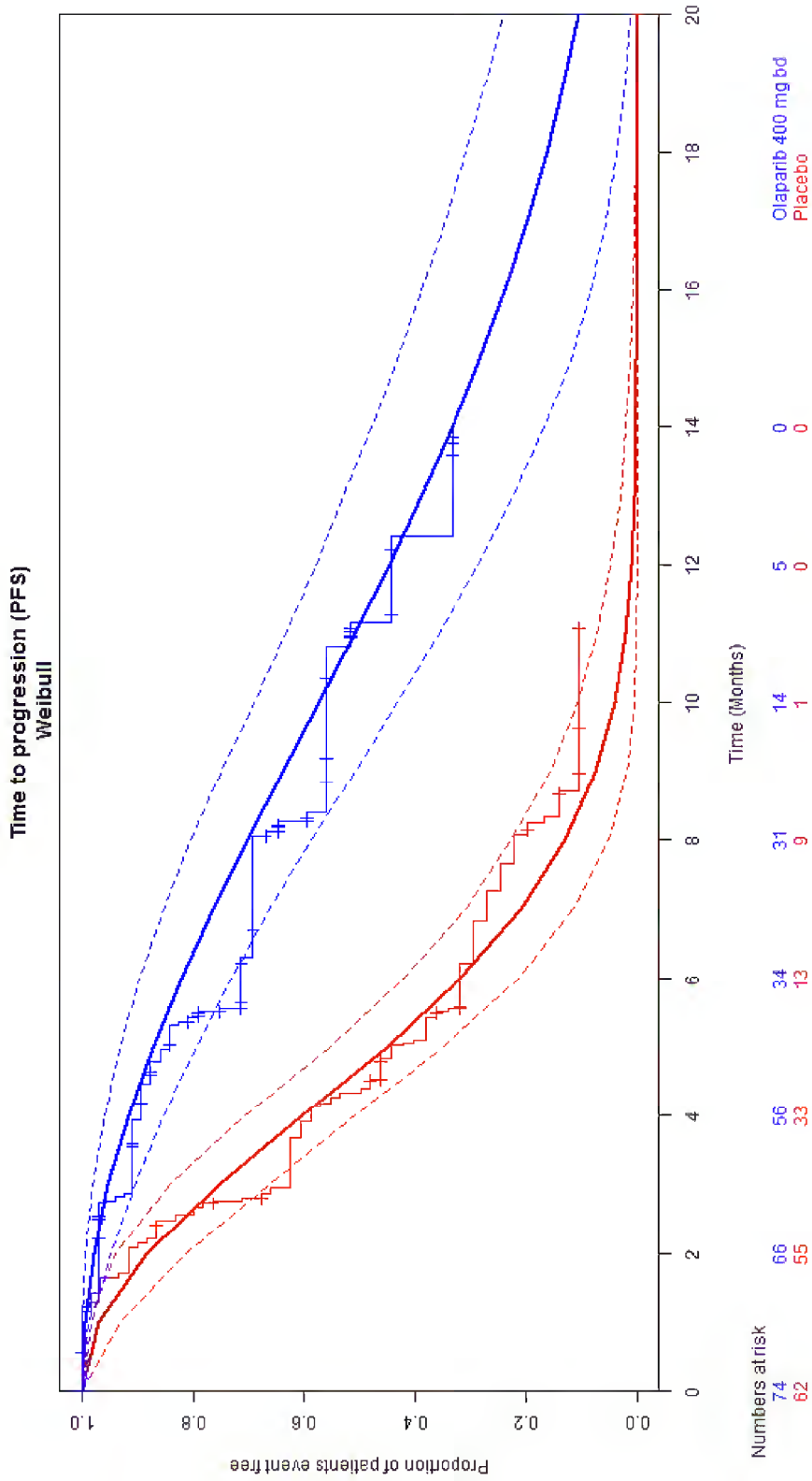
Zgodnie ze statystykami AIC i BIC najlepiej dopasowaną funkcją parametryczną zarówno dla czasu do progresji w oparciu o kryteria RECIST oraz RECIST plus CA125 jest rozkład Weibulla. Współczynniki rozkładu Weibulla przedstawiono w poniższej tabeli (zobacz Tabela 7).

Tabela 7. PFS – parametry rozkładu Weibulla

Parametr	RECIST (analiza podstawowa)	RECIST plus CA125 (analiza wrażliwości)
Parametr skali (Intercept (scale))	3,623785	3,125772
Parametr kształtu (Shape)	2,019499	1,57681
Terapia	0,888115	0,947155
TTP dla przedostatniego leczenia związkami platyny	0,278243	0,321926
Pochodzenie żydowskie	-0,05937	-0,0889
Całkowita vs częściowa odpowiedź na leczenie	0,526431	0,510628

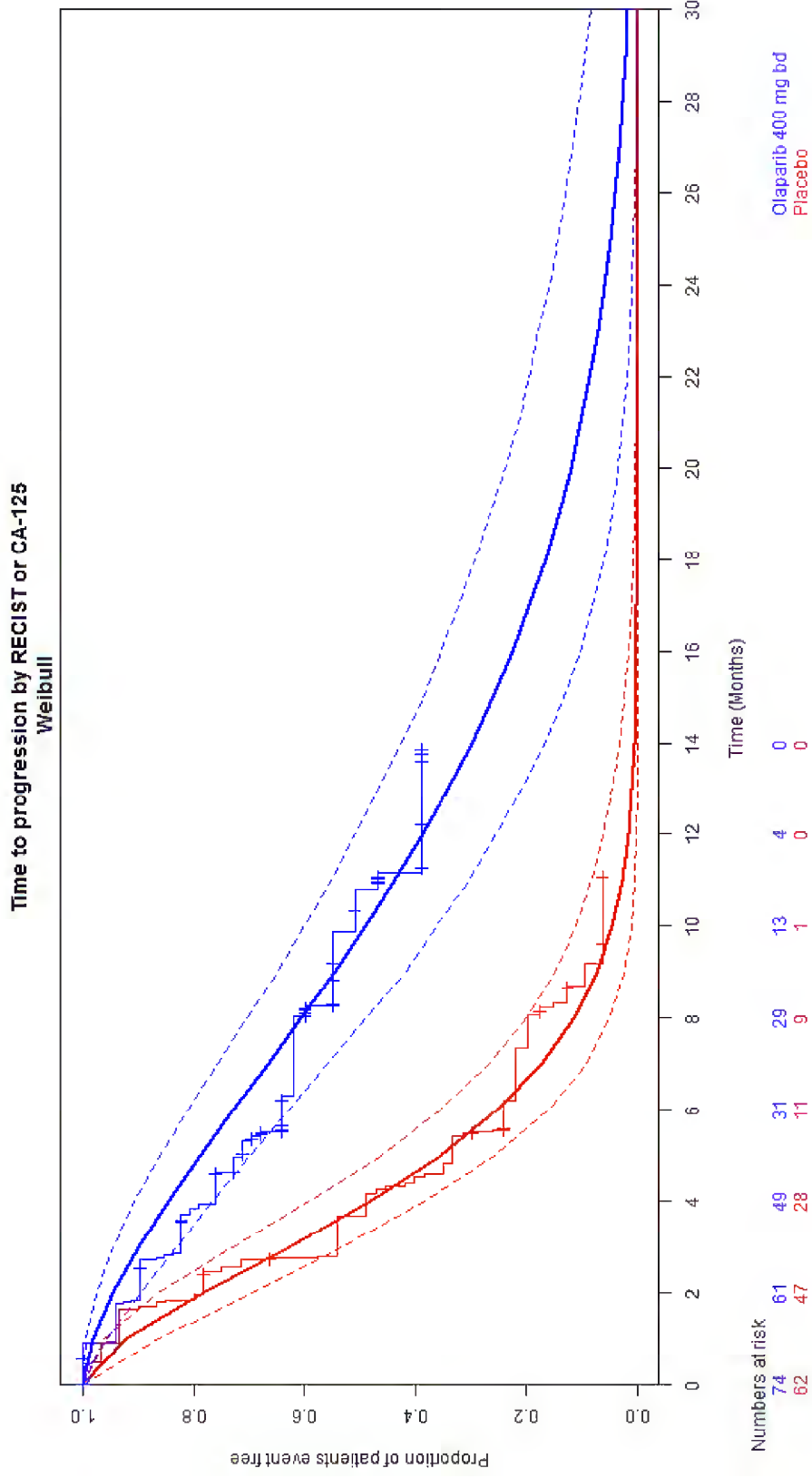
Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Wykres 3. Czas do progresji (PFS: RECIST) – Weibull



Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinowrażliwym nawrotnym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Wykres 4. Czas do progresji (PFS: RECIST plus CA-125) – Weibull



I.3.3.2.3. Czas od pierwszej kolejnej do drugiej kolejnej terapii lub zgonu

Proces identyfikacji najlepiej dopasowanych krzywych przeżycia dla czasu do drugiej kolejnej terapii przeprowadzono analogicznie jak dla czasu do pierwszej kolejnej terapii. W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów informacyjnych dla krzywych rozważanych w analizie, na podstawie których wybrano najlepiej dopasowaną krzywą.

Tabela 8. Wartości kryteriów informacyjnych AIC i BIC – czas do drugiej kolejnej terapii

Model	Olaparyb		Obserwacja	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Lognormalny	229,5633	238,1311	299,1957	308,9519
Log logistyczny	230,7736	239,3415	298,9028	308,659
Gamma uogólniony	231,5377	241,8191	297,1882	308,8956
Weibull	231,6381	240,206	295,2431	304,9993
Wykładniczy	235,0465	241,9008	315,1096	322,9146
Gompertz	235,294	243,8619	300,412	310,1682

Najlepiej dopasowaną krzywą w ramieniu olaparybu była funkcja lognormalna. Ogólnie rzecz biorąc każdy z sześciu rozkładów z wyjątkiem rozkładu wykładniczego i Gompertza może zostać uznany za wiarygodne dopasowanie danych z badania klinicznego.

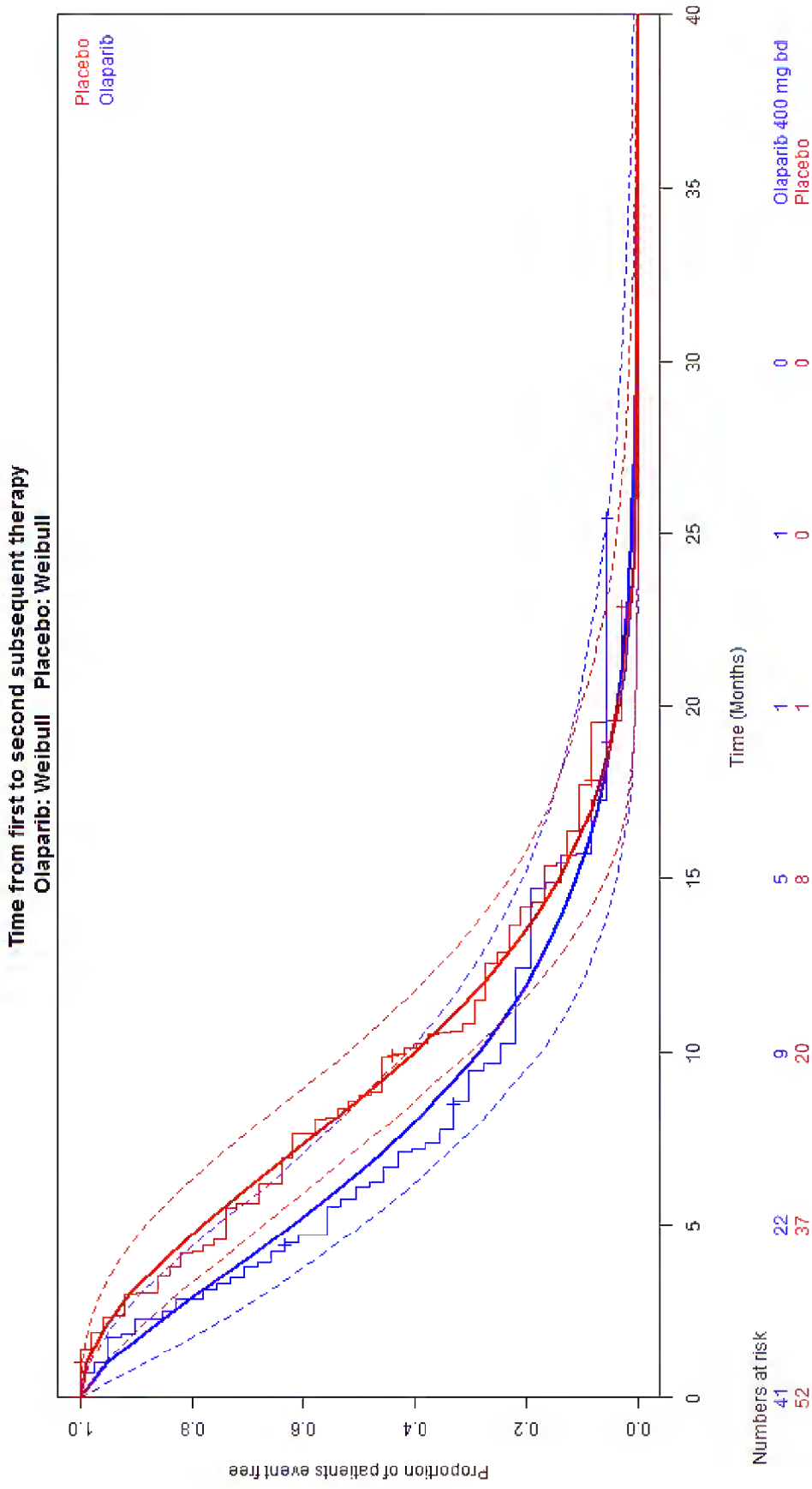
Dla ramienia obserwacji, rozkład Weibulla jest najlepiej dopasowany według kryteriów informacyjnych, wykazując najmniejsze wartości AIC oraz BIC. Podobnie jak w grupie olaparybu, każdy z rozkładów Weibull, gamma uogólniony, log logistyczny oraz lognormalny można uznać za dobrze dopasowany i uzasadnione będzie wykorzystanie go w analizie podstawowej.

W oparciu o przeprowadzoną analizę dopasowania w ramach analizy podstawowej przyjęto rozkład Weibulla (pozycja wg AIC: 1. dla obserwacji oraz 4. dla olaparybu). Porównanie krzywych przeżycia oraz Kaplana-Meiera dla czasu od pierwszej do drugiej kolejnej terapii przedstawia Wykres 5. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano przyjęcie następujących rozkładów:

- lognormalny (pozycja wg AIC: 4. dla obserwacji oraz 1. dla olaparybu),
- uogólniony gamma (pozycja wg AIC: 2. dla obserwacji oraz 3. dla olaparybu).

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Wykres 5. Czas do drugiej kolejnej terapii – Weibull (olaparib oraz obserwacja)



Pacjent doświadczający zdarzenia kolejnej progresji (2^{nd} progression event, patrz Rysunek 1) może przejść do stanu zgon lub do stanu druga kolejna terapia (SST). Procentowy udział zgonów we wszystkich zdarzeniach 2^{nd} progression event zaczerpnięto z danych zbiorczych dla ramion olaparybu i obserwacji z badania STUDY 19 [10]. Uzasadnieniem takiego podejścia była zbliżona liczba zgonów pomiędzy ramionami przed drugą kolejną terapią: 17 zgonów w grupie olaparybu w porównaniu do 15 zgonów w ramieniu obserwacji. Ponadto przy założeniu takiego samego ryzyka zgonu w kohorcie leczonej wcześniej olaparybem i obserwacją model dostarcza bardziej spójne dopasowanie do obserwowanych w badaniu danych dotyczących przeżycia.

Odsetek pacjentów przechodzących do stanu zgon przedstawia Tabela 9.

Tabela 9. Podział zdarzeń wśród chorych przechodzących ze stanu FST

Parametr	Całkowita populacja
Zgon, % (n)	35,2% (32)
Druga kolejna terapia, % (n)	64,8% (59)

Źródło: STUDY 19 [10]; olaparyb n=42; obserwacja n=49

I.3.3.2.4. Czas od drugiej kolejnej terapii do zgonu

Tabela 10 przedstawia wartości kryteriów informacyjnych dla krzywych parametrycznych. Najlepiej dopasowaną krzywą dla ramienia olaparybu okazała się uogólniona funkcja gamma. Jednak ocena wizualna wykresu uogólnionego rozkładu gamma i danych Kaplana-Meiera wykazała jego bardzo słabe dopasowanie. Według kryteriów BIC pierwszą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa Weibulla, przy czym z wizualnej oceny wykresów wynika, że rozkład Weibulla zapewnia lepsze przybliżenie wyników niż uogólniony rozkład gamma. Z uwagi na powyższe w ramieniu olaparybu w ramach analizy podstawowej przyjęto rozkład Weibulla.

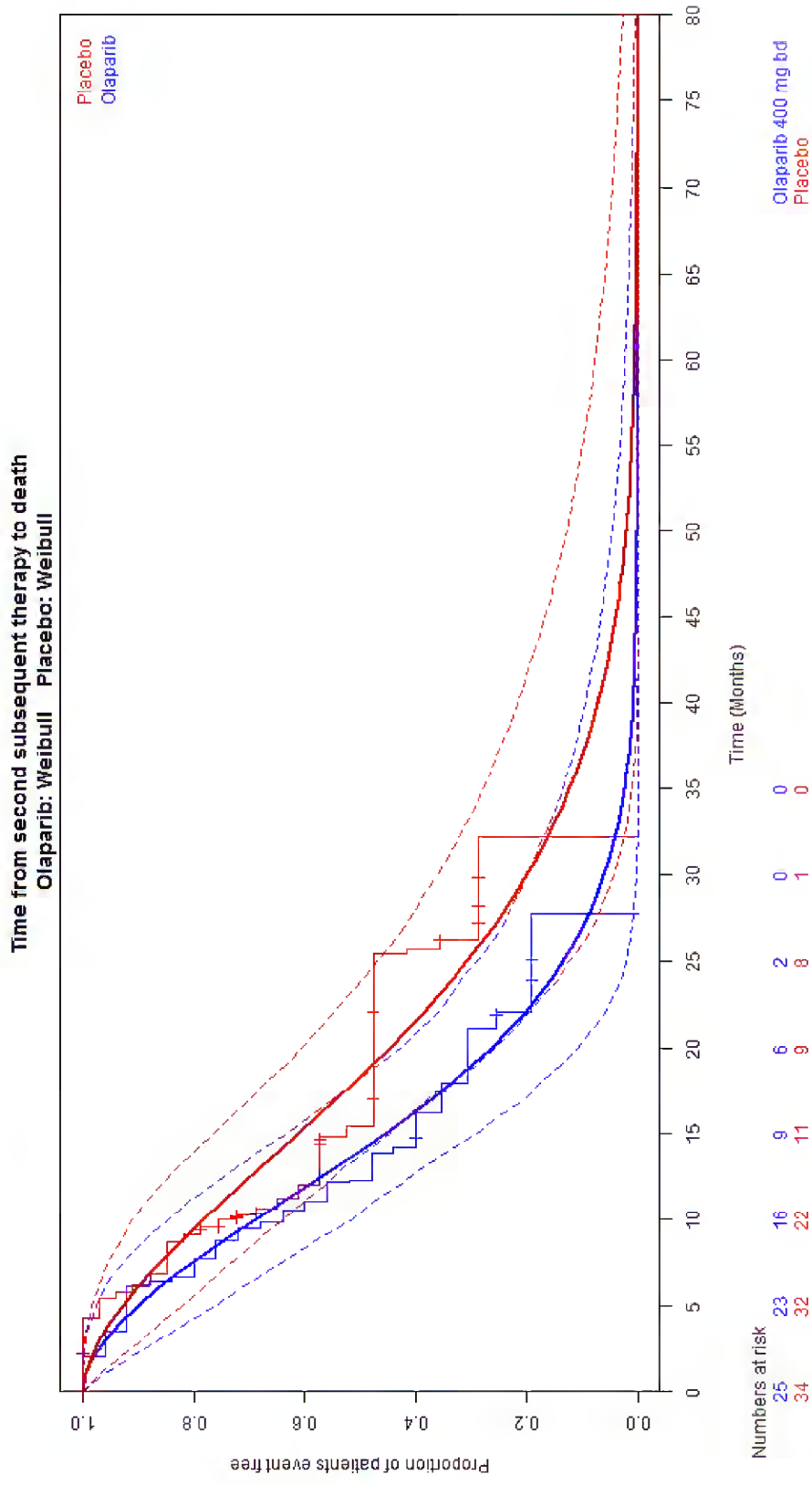
Podobnie, w ramieniu obserwacji zgodnie z kryteriom informacyjnymi (AIC, BIC) uogólniony rozkład gamma okazał się najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną. W tym przypadku, ocena wzrokowa wykresów (krzywa parametryczna vs Kaplan-Meier) potwierdziła dobre dopasowanie. Jednak aby zapewnić spójność w typie modelu zastosowanego dla każdej z interwencji (olaparyb i obserwacja) w ramieniu obserwacji zamiast uogólnionego rozkładu gamma przyjęto rozkład Weibulla.

Tabela 10. Wartości kryteriów informacyjnych AIC i BIC – czas do zgonu

Model	Olaparyb		Obserwacja	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Gamma uogólniony	153,9973	161,3105	160,5321	169,6903
Weibull	154,9908	161,0852	164,5027	172,1345
Log logistyczny	155,9431	162,0375	162,1377	169,7695
Lognormalny	156,452	162,5464	160,928	168,5598
Gompertz	157,0219	163,1162	167,2581	174,8899
Wykładniczy	161,0954	165,9709	169,225	175,3305

Porównanie krzywych przeżycia oraz Kaplana-Meiera dla czasu od drugiej kolejnej terapii do zgonu przedstawia Wykres 6.

Wykres 6. Czas od drugiej kolejnej terapii do zgonu – Weibull



1.3.3.3. Dane dotyczące bezpieczeństwa

W ramach modelu uwzględniono wpływ występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem na potencjalne koszty oraz jakość życia chorych w trakcie leczenia podtrzymującego.

1.3.3.3.1. Wpływ zdarzeń niepożądanych na zużycie zasobów

Potencjalne koszty leczenia działań niepożądanych modelowano w oparciu o częstość zdarzeń o stopniu 3. lub wyższym, które wystąpiły u więcej niż 2% populacji chorych z mutacją w genach *BRCA1/2* (tj. u więcej niż jednego pacjenta).

Tabela 11. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (stopień >3 wg CTCAE) raportowanych w populacji z mutacją w *BRCA1/2* badania *STUDY 19* [10]

Zdarzenia niepożądane	Olaparyb, % (n)	Obserwacja, % (n)
Anemia	5,4% (4)	1,6% (1)
Neutropenia	4,1% (3)	1,6% (1)
Leukocytopenia	2,7% (2)	0% (0)
Biegunka	2,7% (2)	1,6% (1)
Wymioty	2,7% (2)	0% (0)
Ból brzucha	0% (0)	3,2% (2)
Zmęczenie	6,8% (5)	1,6% (1)
Zapalenie płuc	2,7% (2)	0% (0)
Ból pleców	2,7% (2)	0% (0)

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w modelowaniu uwzględniono jako koszty jednorazowe naliczane na początku symulacji.

1.3.3.3.2. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia

Potencjalny wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia chorych wyznaczono przy użyciu modeli regresji dopasowanych do wag użyteczności uzyskanych w badaniu *STUDY 19* [10]. Szczegóły przeprowadzonego dopasowania zamieszczono w rozdziale 2.6.3, str. 99. Modele regresji uwzględnione w analizie wrażliwości (zobacz Tabela 12) uwzględniają współczynniki występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu 1. lub 2., stopniu 3. i większym oraz dla wszystkich stopni (1.-2. oraz ≥ 3).

Tabela 12. Działania niepożądane – odsetki pacjentów (analiza wrażliwości)

Zdarzenia niepożądane	Olaparyb, % (n)	Obserwacja, % (n)
Stopień 1. lub 2.	97,3%	93,5%
Stopień 3. i powyżej	0%	0%
Wszystkie stopnie*	37,8%	17,7%

*założono, że zdarzenia w stopniu ≥ 3 . Zbiegają się ze zdarzeniami w stopniu 1. lub 2.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane zastosowano w równaniach regresji by wygenerować średnie ważone użyteczności stanów zdrowia. W analizie wrażliwości, wagi użyteczności przyjęto bezpośrednio jako nieskorygowane wartości średnie z badania *STUDY 19* [10]. Wartości te domyślnie zakładają efekt zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

1.3.4. Dane dotyczące kosztów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt leczenia podtrzymującego u chorych odpowiadających na leczenie nawrotu platynowrażliwego raka jajnika, obejmujący:
 - koszt wnioskowanej technologii medycznej (olaparyb);
 - koszt podania olaparybu;
 - koszty związane z wykonaniem programu lekowego (w tym koszt kwalifikacji i diagnostyki w programie lekowym);
- koszt obserwacji, obejmujący koszty wizyt monitorujących u chorych odpowiadających na leczenie nawrotu platynowrażliwego raka jajnika;
- koszt leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem podtrzymującym oraz obserwacją;
- koszt kolejnych chemioterapii;
- koszt podania i monitorowania kolejnych chemioterapii;
- koszty opieki terminalnej.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjętych w modelu.

1.3.4.1. Koszt produktu leczniczego Lynparza® (wnioskowana technologia medyczna)

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lynparza® wnioskuje o ustalenie ceny zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu na poziomie ██████████ PLN: cztery butelki (HDPE) zawierające łącznie 448 kapsułek twardych, o mocy 50 mg. Ponadto wnioskowane jest umieszczenie produktu Lynparza® w nowej grupie limitowej w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Kalkulacje prowadzące do wyznaczenia ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Lynparza® oraz kwotę refundacji NFZ przedstawiono w poniższej tabeli (zobacz Tabela 13).

Tabela 13. Wyznaczenie ceny detalicznej, limitu finansowania, dopłaty pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Lynparza®

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej wyznaczenia kosztu
Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Lynparza® 50 mg, kapsułki twarde
Zawartość opakowania jednostkowego	Opakowanie jednostkowe zawiera cztery butelki plastikowe z HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. Każda butelka zawiera 112 kapsułek twardych (opakowanie jednostkowe zawiera łącznie 448 kapsułek twardych) [4]
PDD (dobowa dawka przepisana)	Zalecana dawka olaparybu wynosi 400 mg (osiem kapsułek) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg [4, 8]
Liczba PDD w opakowaniu jednostkowym	28 (448 × 50 / 800)
Cena zbytu netto ¹	██████████
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	██████████
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%)	██████████
Założenie dotyczące grupy limitowej	Nowa grupa limitowa
Wysokość limitu finansowania	██████████
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ³	Bezpłatnie

[Redacted Table Content]

1.3.4.3. Koszt podania olaparybu

Z uwagi na postać olaparybu (kapsułki twarde) przyjęto, że wszyscy pacjenci przyjmują lek w warunkach domowych (po wcześniejszym wydaniu leku w trybie ambulatoryjnym). W niniejszej analizie nie doliczono zatem kosztu związanego z podaniem leku, przyjęto bowiem założenie, że wydanie leku odbywać się będzie w ramach świadczenia przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu (zobacz rozdz. 1.3.4.4, Tabela 19).

1.3.4.4. Koszty związane z wykonaniem programu lekowego

Zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego [8] przy kwalifikacji do leczenia olaparybem wykonywane są następujące badania:

- potwierdzenie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenia schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny zastosowanym w fazie nawrotu (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST)
 - badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych ;
- morfologia krwi z rozmazem;
- oznaczenie w surowicy stężenia:
 - kreatyniny,
 - bilirubiny;
- oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT),

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płytynowrażliwym nawrotnym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

- test ciążowy (u kobiet w okresie prokreacyjnym, u których nie wykonano radykalnego wycięcia narządu rodnego);
- oznaczenie stężenia CA125;
- inne badania w razie wskazań klinicznych.

Zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego [8] monitorowanie bezpieczeństwa leczenia olaparybem polega na co miesięcznym wykonywaniu następujących badań:

- morfologia krwi z rozmazem;
- oznaczenie stężenia w surowicy:
 - kreatyniny,
 - bilirubiny;
- oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT),
- inne badanie w razie wskazań klinicznych.

Monitorowanie skuteczności leczenia olaparybem polega na (zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego [8]) wykonaniu:

- badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;
- oznaczenia stężenia CA125;
- przeprowadzeniu innych badań w razie wskazań klinicznych.

W przypadku programów lekowych koszty badań diagnostycznych realizowanych w danym programie rozliczane są ryczałtem [20]. W celu oszacowania wysokości ryczałtu za diagnostykę policzono koszt wyżej wymienionych świadczeń. Porada, w ramach której realizowane są badania laboratoryjne wskazane we wnioskowanym programie lekowym przy kwalifikacji do leczenia olaparybem (morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów) (ICD-9: C55), kreatynina (ICD-9: M37), bilirubina (ICD-9: I89, I87, I91), aminotransferaza alaninowa (ICD-9: I17), aminotransferaza asparaginianowa (ICD-9: I19), test ciążowy z próbki krwi (ICD-9: L46), antygen CA125 (ICD-9: I41)) to porada specjalistyczna 3-go typu wyceniona na 13 pkt. [21].

Badania laboratoryjne związane z monitorowaniem bezpieczeństwa (morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów) (ICD-9: C55), kreatynina (ICD-9: M37), bilirubina (ICD-9: I89, I87, I91), aminotransferaza alaninowa (ICD-9: I17), aminotransferaza asparaginianowa (ICD-9: I19)) oraz monitorowaniem skuteczności stosowania olaparybu (antygen CA125 (ICD-9: I41)) rozlicza się w ramach świadczenia specjalistycznego 2-go typu (W12) z „Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych” [21].

Charakterystykę wymienionych świadczeń (W13, W12) przedstawiono (zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia NFZ 79/2014 [22]) w poniższej tabeli (Tabela 16).

Tabela 16. Koszty jednostkowe badań laboratoryjnych w ramach programu lekowego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wycena punktowa [pkt.]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (5.30.00.0000013)	13	11,87	154,31	[21, 22]
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	7	11,87	83,09	[21, 22]

*średnia cena punktu w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej w zakresie onkologii z Mazowieckiego Oddziału Wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia [18]

Ponadto badanie tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MR) wykonywane przy kwalifikacji oraz podczas oceny skuteczności programu lekowego rozliczane jest w ramach ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych

kosztochłonnych (ASDK) [23]. Ponieważ badanie TK/MR obejmuje ocenę jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych do wyceny wybrano tomografię komputerową/rezonans magnetyczny dwóch lub więcej okolic anatomicznych. Charakterystykę uwzględnionych świadczeń zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17. Koszt jednostkowy badań tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wycena punktowa [pkt.]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez środka kontrastowego (5.03.00.0000096)	45	8,98	404,10	[23]
TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ ze środkiem kontrastowym (5.03.00.0000097)	60	8,98	538,80	[23]
TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez i ze środkiem kontrastowym (5.03.00.0000073)	65	8,98	583,70	[23]
Średni arytmetyczny koszt tomografii komputerowej			508,87	Oszacowania własne
MR: badanie dwóch okolic anatomicznych ¹⁾ innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego (5.03.00.0000102)	85	8,96	761,60	[23]
TK: MR: badanie dwóch okolic anatomicznych ¹⁾ innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym (5.03.00.0000103)	100	8,96	896,00	[23]
Średni arytmetyczny koszt rezonansu magnetycznego			828,80	Oszacowania własne
Średni koszt badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego			668,83	Oszacowania własne

¹⁾okolicie anatomiczne stanowią: głowa, szyja, klatka piersiowa, jama brzuszna, miednica, kręgosłup z podziałem na okolicie anatomiczne (szyjny, piersiowy, lędźwiowy), kończyna górna z podziałem na okolicie anatomiczne, kończyna dolna z podziałem na okolicie anatomiczne; *średnia cena punktu w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej - badania tomografii komputerowej/badania rezonansu magnetycznego z Mazowieckiego Oddziału Wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia [18]

Na podstawie informacji zawartych w opisie wnioskowanego programu lekowego badania diagnostyczne wykonuje się przy wstępnej kwalifikacji, a następnie co miesiąc w ramach monitorowania bezpieczeństwa. W zakresie oceny skuteczności leczenia badanie stężenia CA125 wykonuje się nie rzadziej niż co 1 miesiąc, natomiast badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wykonuje się:

- w trakcie leczenia olaparybem nie rzadziej niż co 3 miesiące;
- przy wzroście stężenia CA125 - stwierdzonym w dwóch kolejnych oznaczeniach - przekraczającym 2-krotną wartość nadiru (u chorych z wartością wyjściową poza zakresem normy) lub 2-krotnie górną granicę normy;
- w razie wskazań klinicznych.

Przyjętą częstość (w ujęciu rocznym) wykonywania poszczególnych badań diagnostycznych oraz oszacowanie łącznego rocznego kosztu kwalifikacji oraz monitorowania (skuteczności i bezpieczeństwa) w ramach programu lekowego prezentuje Tabela 18.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotnym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Tabela 18. Roczny koszt diagnostyki w programie lekowym

Badania w programie lekowym	Nazwa świadczeń	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba świadczeń / rok	Koszt łączny [PLN]	Źródła danych
Kwalifikacja do programu	Badania laboratoryjne	154,31	1*	154,31	Tabela 16
	Tomografia komputerowa/ rezonans magnetyczny	668,83	1*	668,83	Tabela 17
Monitorowanie bezpieczeństwa	Badania laboratoryjne	83,09	12**	997,08	Tabela 16
Monitorowanie skuteczności	Badania laboratoryjne	83,09	12**	997,08	Tabela 16
	Tomografia komputerowa/ rezonans magnetyczny	668,83	4***	2 675,33	Tabela 17
Łączny roczny koszt badań diagnostycznych w ramach programu lekowego				5 492,63	Oszacowania własne
Roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym [pkt.]				105,63 (=5 492,63/ 52)	Oszacowania własne

*jednorazowo przy wstępnej kwalifikacji; **co miesiąc; ***nie rzadziej niż co 3 miesiące

Ponadto do kosztu każdego badania monitorującego (rozliczanego w ramach rocznego ryczałtu za diagnostykę) doliczono koszty świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. Założono, przy tym, że podczas przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu choremu wydawany będzie lek (olaparyb) potrzebny do kontynuacji terapii w ramach programu lekowego. Z uwagi na powyższe nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z podaniem olaparybu (zobacz rozdz. 1.3.4.3, str. 34). Poniżej zamieszczono kalkulację rocznych kosztów realizacji świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu u osób zakwalifikowanych do programu lekowego z zastosowaniem olaparybu.

Tabela 19. Roczny koszt realizacji świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wycena punktowa [pkt.]	Srednia cena punktu* [PLN]	Liczba świadczeń / rok	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	2	52	13 (=12&+1&&)	1 352,00	[24]

*średnia cena punktu w zakresie leczenia szpitalnego [18]; &przyjęto jako dla najczęstszego świadczenia, tj. badań laboratoryjnych w ramach monitorowania bezpieczeństwa; &&w ramach kwalifikacji do programu

W poniższej tabeli zestawiono koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w programie lekowym oraz wyznaczono wysokość kosztu na jeden cykl terapii modelu.

Tabela 20. Koszt diagnostyki w ramach programu lekowego z zastosowaniem olaparybu w przeliczeniu na cykl miesięczny

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Koszt roczny świadczenia [PLN]	Łączny koszt roczny [PLN]	Liczba cykli w roku	Koszt/cykl miesięczny [PLN]	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)	5 492,63	6 844,63	12	570,39	Tabela 18

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płytynowrażliwym nawrotnym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 illub BCRA2

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Koszt roczny świadczenia [PLN]	Łączny koszt roczny [PLN]	Liczba cykli w roku	Koszt/cykl miesięczny [PLN]	Źródła danych
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	1 352,00				Tabela 19

1.3.4.5. Koszt interwencji alternatywnej: obserwacja

Zgodnie z opinią ██████████ monitorowanie po zakończeniu chemioterapii nawrotu raka jajnika u chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie i nie stosują leczenia podtrzymującego powinno odbywać się tak jak po chemioterapii pierwszej linii według aktualnych polskich zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej/Polskiej Unii Onkologii (*Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych* [25]). Badania kontrolne należy wykonywać co 3 miesiące do 3 lat obserwacji, a następnie co 6 miesięcy do 5 lat i później co 12 miesięcy. Badanie kontrolne powinno obejmować wywiad oraz badanie kliniczne (badania obrazowe wykonuje się jedynie w przypadku podejrzenia wznowy), natomiast rutynowe oznaczanie CA125 w trakcie obserwacji należy przedyskutować z chorą.

Podobny schemat postępowania wskazany został przez ██████████, przy czym częstość badań klinicznych obejmujących badanie ginekologiczne, USG ginekologiczne oraz, po konsultacji z chorą, oznaczenie CA125 należy wykonywać co 2 miesiące. Rozszerzona diagnostyka obrazowa (tomografia komputerowa, pozytonowa tomografia emisyjna (PET-CT)) powinny być wykonywane w przypadku zaistnienia określonych wskazań.

Z uwagi na powyższe przyjęto, że badania kliniczne po zakończeniu leczenia nawrotu obejmować będą badanie ginekologiczne oraz USG ginekologiczne i wykonywane będą co 2-3 miesiące (średnio co 2,5 miesiąca). Ponieważ oznaczenie stężenia CA125 nie wykonuje się rutynowo, a jedynie po konsultacji z pacjentką, wykonanie dodatkowo badania CA125 rozważono w ramach analizy wrażliwości.

Charakterystykę świadczeń (W12, W13), w ramach których odbywać się będzie monitorowanie chorych w ramieniu obserwacji przedstawiono (zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia NFZ 79/2014 [22]) w poniższej tabeli (Tabela 21).

Tabela 21. Koszty jednostkowe monitorowania w ramieniu obserwacji

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Badania	Wycena punktowa [pkt.]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy** [PLN]	Źródła danych
Analiza podstawowa					
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	89.26 Badanie ginekologiczne 88.764 USG transwaginalne	7	11,87	83,09	[21, 22]
Analiza wrażliwości					
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (5.30.00.0000013)	89.26 Badanie ginekologiczne 88.764 USG transwaginalne 141 Antygen CA 125 (CA125)	13	11,87	154,31	[21, 22]

*średnia cena punktu w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej w zakresie onkologii z Mazowieckiego Oddziału Wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia [18]; **koszt jednakowy z obydwu perspektyw

W poniższej tabeli wyznaczono wysokość kosztu monitorowania w ramieniu obserwacji w przeliczeniu na jeden cykl modelu.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Tabela 22. Miesięczny koszt monitorowania w ramieniu obserwacji

Parametr	Koszt jednostkowy* [PLN]	Liczba świadczeń / rok**	Koszt miesięczny [PLN]
Monitorowanie w ramieniu obserwacji (analiza podstawowa)	83,09	4,8 (=12 / 2,5)	33,24 (=83,09 × 4,8 / 12)
Monitorowanie w ramieniu obserwacji (analiza wrażliwości)	154,31	4,8 (=12 / 2,5)	61,72 (=154,31 × 4,8 / 12)

*koszt jednokowy z obydwu perspektyw; **średnio co 2,5 miesiąca (co 2-3 miesięcy)

1.3.4.6. Koszty kolejnych terapii (FST, SST)

Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w chemioterapii po zakończeniu leczenia podtrzymującego

Koszt substancji czynnych stosowanych w ramach kolejnych terapii po wystąpieniu progresji choroby u pacjentek, które przerwały leczenie podtrzymujące (olaparyb lub obserwację) przyjęto na poziomie średniego kosztu za DDD każdej z substancji czynnej, uwzględniając refundowane – zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. [29] – produkty lecznicze zawierające karboplatinę (Carbomedac®, Carboplatin – Ebewe®, Carboplatin Accord®, Carboplatin Actavis®, Carboplatin Pfizer®), gemcytabinę (Gembin®, Gemcit®, Gemcitabine Accord®, Gemcitabine Actavis®, Gemcitabine Polfa Łódź®, Gemcitabinum Accord®, Gemliquid®, Gemsol®), doksorubicynę (Adriblastina PFS®, Adriblastina R.D., Doxorubicin – Ebewe®, Doxorubicin medac®, Doxorubicinum Accord®), doksorubicynę liposomalną (Caelyx®), topotekan (Hycamtin®, Potactasol®, Topotecan Hospira®, Topotecan Teva®, Topotecan medac®, Topotecanum Accord®), paklitaksel (Paclitaxel Kabi®, Paclitaxel-Ebewe®, Paclitaxelum Accord®, Paclitaxelum TEVA®, Sindaxel®), cyklofosamid – postać doustna (Endoxan®), docetaksel (Camitotic®, Docetaxel – Ebewe®, Docetaxel Accord®, Docetaxel Hospira®, Docetaxel Kabi®, Docetaxel Polpharma®), cisplatinę (Cisplatin – Ebewe®, Cisplatin Actavis®, Cisplatin Teva®, Cisplatinum Accord®), etopozyd (Etoposid – Ebewe®, Etopozyd Accord®). W oszacowaniu średniego kosztu za jednostkę poszczególnych substancji czynnych wykorzystano udziały w sprzedaży poszczególnych opakowań leków, oszacowane w oparciu o publikowane przez NFZ najbardziej aktualne dane o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w ramach chemioterapii z okresu czerwiec 2014 r. - maj 2015 r. [30-32]. Szczegóły dotyczące aktualnego stanu finansowania rozważanych w analizie produktów leczniczych oraz liczbę sprzedanych opakowań (czerwiec 2014- maj 2015) zamieszczono w załączniku (zobacz rozdział 2.4).

Tabela 23. Średni koszt za jednostkę substancji czynnych stosowanych w chemioterapii kolejnych linii leczenia

Substancja czynna	Średnia cena / mg* [PLN]	Minimalna cena / mg [PLN]	Maksymalna cena / mg [PLN]	Źródło danych
Karboplatyna	0,2747	0,2381	0,5216	[29, 30-32]
Gemcytabina	0,1005	0,0652	0,1044	[29, 30-32]
Doksorubicyna	0,7630	0,6804	0,8165	[29, 30-32]
Doksorubicyna liposomalna	96,3900	96,3900	96,3900	[29, 30-32]
Topotekan	99,7588	82,2150	136,0800	[29, 30-32]
Paklitaksel	1,0721	0,5292	1,8900	[29, 30-32]
Cyklofosamid	0,0305	0,0305	0,0305	[29, 30-32]
Docetaksel	6,8063	1,9420	12,7575	[29, 30-32]
Cisplatinę	0,7253	0,6800	0,9480	[29, 30-32]
Etopozyd	0,1701	0,1474	0,1702	[29, 30-32]

*ważona udziałami w liczbie sprzedanych mg poszczególnych opakowań preparatów danej substancji czynnej

Dawkowanie leków

Dawkowanie leków przyjęte w modelu konsultowano z ekspertami medycznymi i przedstawiono w poniższej tabeli. W większości przypadków było ono zgodne z polską praktyką kliniczną. Dla schematów innych niż uwzględnione w badaniu klinicznym dawkowaniem, długość i liczbę cykli określili eksperci medycni. Z uwagi na fakt, iż etopozyd w postaci doustnej (a taki był stosowany w badaniu) nie jest refundowany w Polsce, w oparciu o opinię ekspertów medycznych przyjęto dawkowanie postaci dożyłnej etopozydu.

Tabela 24. Schemat stosowania chemioterapii

Schemat chemioterapii	Dawka / długość cyklu / liczba cykli
Karboplatyna	karboplatyna: AUC 4 mg/ml/min w 1. dniu cyklu / 21 -28 dni / do 6 cykli
Karboplatyna + gemcytabina	karboplatyna: AUC 4 mg/ml/min w 1. dniu cyklu gemcytabina: 1000mg/m ² , dzień 1 i 8 / 21 dni / do 6 cykli
Karboplatyna + dokсорubicyna liposomalna	karboplatyna: AUC 5 mg/ml/min w 1. dniu cyklu dokсорubicyna: 30 mg/m ² , dzień 1. / 21-28 dni / do 4 cykli
Karboplatyna +cyklofosfamid	karboplatyna: AUC 4 mg/ml/min w 1. dniu cyklu cyklofosfamid: 50 mg/dzień (do czasu wystąpienia progresji) / 21-28 dni / do 6 cykli
Karboplatyna + docetaksel	karboplatyna: AUC 5 mg/ml/min w 1. dniu cyklu docetaksel: 75 mg/m ² , dzień 1. / 21 dni / do 6 cykli
Cisplatyna + cyklofosfamid	cisplatyna: 75 mg/m ² , dzień 1. cyklofosfamid: 50 mg/dzień (do czasu wystąpienia progresji) / 21 dni / do 6 cykli
Cisplatyna + paklitaksel	cisplatyna: 75 mg/m ² , dzień 1. paklitaksel: 175 mg/m ² w 1. dniu cyklu / 21 dni / do 6 cykli
Karboplatyna + chlorowodorek gemcytabiny	karboplatyna: AUC 4 mg/ml/min w 1. dniu cyklu chlorowodorek gemcytabiny: 1000 mg/m ² , dzień 1. i 8. / 21 dni / do 6 cykli
Cisplatyna + cyklofosfamid + docetaksel	cisplatyna: 75 mg/m ² , dzień 1. cyklofosfamid: 50 mg/dzień (do czasu wystąpienia progresji) docetaksel: 75 mg/m ² , dzień 1. / 21 dni / do 6 cykli
Dokсорubicyna liposomalna	dokсорubicyna: 40 mg/m ² , 1. dzień / 28 dni / do 6 cykli
Topotekan	topotekan: 1-1,5 mg/ m ² , w dniach 1-5 / 21 dni / do 6 cykli
Paklitaksel	paklitaksel: 175 mg/m ² w 1. dniu cyklu / 21 dni / do 6 cykli
Etopozyd	etopozyd: 100 mg/m ² , w dniach 1-5 / 21 dni / do 6 cykli

Schemat chemioterapii	Dawka / długość cyklu / liczba cykli
Gemcytabina	gemcytabina: 1000 mg/m ² , dzień 1. i 8. / 21 dni / do 6 cykli
Cisplatyna	cisplatyna: 75 mg/m ² , dzień 1.
Dokсорubicyna	dosкорubicyna: 60 mg/m ² , / 21 dni
Dokсорubicyna + cyklofosfamid	dosкорubicyna 50 mg/m ² , cyklofosfamid: 600 mg / 1 dzień / 28 dni

Zgodnie z Zarządzeniem nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [33] rozliczeniu podlegają podane/wydane świadczeniobiorcy leki w ilościach stanowiących wielokrotność bądź ułamek poszczególnych pozycji określonych w katalogu leków. Z uwagi na powyższe w niniejszej analizie przyjęto rozliczenie jedynie takiej części fiołki leku, która zostanie podana choremu i nie uwzględniono przy tym ewentualnego marnowania się niewykorzystanych części fiołki.

Częstość stosowania poszczególnych schematów chemioterapii

Na podstawie danych raportowanych w badaniu *STUDY 19* [10] w ramieniu opalarybu oraz obserwacji odnoszących się do zużycia schematów chemioterapii w okresie następującym po progresji choroby oszacowano częstość zastosowania poszczególnych chemioterapii w ramach pierwszej i drugiej kolejnej terapii. W celu uwzględnienia warunków obowiązującej praktyki klinicznej i postępowania w Polsce zarówno rodzaj, częstość oraz schemat dawkowania stosowanych chemioterapii w ramach badania *STUDY 19* [10] skonsultowano z ekspertami medycznymi [REDACTED] Opinię poszczególnych ekspertów zamieszczono w załączniku (zobacz rozdział 2.3, str. 79).

W wyniku konsultacji w zakresie schematów chemioterapii stosowanych u chorych z platynowrażliwym rakiem jajnika, jeden z ekspertów [REDACTED] potwierdził wszystkie terapie stosowane w badaniu klinicznym z wyjątkiem skojarzenia cisplatyna + cyklofosfamid + docetaksel oraz wskazał jeden dodatkowy schemat nie uwzględniony w próbie klinicznej *STUDY 19* [10] (karboplatyna + paklitaksel). Natomiast drugi z ekspertów [REDACTED] większość schematów (7 z 9 wymienionych) uznał za terapię niestosowaną bądź stosowaną bardzo rzadko, wskazując jednocześnie dwa inne schematy chemioterapii stosowane w Polsce – skojarzenie karboplatyny z paklitaksellem oraz monoterapię cisplatyną. Pierwsza ze wskazanych dodatkowych chemioterapii wg opinii eksperta stosowana jest najczęściej, tj. aż u 60% chorych. Z uwagi na rozbieżności w opinii ekspertów w analizie przyjęto udziały chemioterapii za badaniem *STUDY 19* [10].

Eksperti medyczni potwierdzili stosowanie w Polsce schematów chemioterapii u platynoniewrażliwego lub platynoopornego raka jajnika z badania *STUDY 19* [10]. Dodatkowo jako schematy stosowane w tej grupie chorych podali dokсорubicynę oraz skojarzenie dokсорubicyny liposomalnej z cyklofosfamidem. Jednak eksperci wskazywali na trudności w oszacowaniu procentowego udziału poszczególnych schematów, uzasadniając, że wymienione leki stosuje się sekwencyjnie. Ponadto można zauważyć znaczne rozbieżności w udzielonych odpowiedziach. Z uwagi na powyższe, podobnie jak dla chemioterapii opartych o związki platyny, w analizie postanowiono wykorzystać u chorych z platynoopornym/platynoniewrażliwym rakiem jajnika wyniki badania *STUDY 19* [10].

W modelu kohortowym semi-Markova istnieje możliwość przetestowania wariantu, w którym udziały chemioterapii przyjęto w oparciu o opinię polskich ekspertów klinicznych.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Tabela 25. Częstość zastosowania schematów chemioterapii

Schemat chemioterapii	Badanie kliniczne STUDY 19 [10]	Opinia ekspertów medycznych
Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu 3. i kolejnych liniach u chorych na platynowrażliwego raka jajnika		
Karboplatyna	29%	21%
Karboplatyna + gemcytabina	24%	11%
Karboplatyna + doksorubicyna liposomalna	15%	1%
Karboplatyna +cyklofosfamid	7%	11%
Karboplatyna + docetaksel	7%	2%
Cisplatyna + cyklofosfamid	6%	3%
Cisplatyna + paklitaksel	5%	13%
Karboplatyna + chlorowodorek gemcytabiny*	4%	0%
Cisplatyna + cyklofosfamid + docetaksel	3%	0%
Karboplatyna + paklitaksel**	0%	35%
Cisplatyna**	0%	5%
Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu 3. i kolejnych liniach u chorych na platynoniewrażliwego lub platynoopornego raka jajnika		
Doksorubicyna liposomalna	38%	15%
Topotekan	24%	13%
Paklitaksel	20%	15%
Etopozyd	11%	5%
Gemcytabina	7%	10%
Doksorubicyna**	0%	3%
Doksorubicyna liposomalna + cyklofosfamid**	0%	40%

*zgodnie z opinią eksperta jest to ta sama chemioterapia co karboplatyna + gemcytabina, dlatego przypisano koszty im takie same koszty na podstawie kosztu za 1 mg gemcytabiny (zobacz Tabela 23); **schematy wskazane przez ekspertów medycznych

Koszty podania chemioterapii

Leki stosowane w ramach większości schematów podawane są w postaci wlewów dożylnych (i.v., ang. intravenous), natomiast pozostałe (jak np. cyklofosfamid) mają postać doustną. Wycenę punktową świadczenia związanego z podaniem leku zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (załącznik Ie) [34]. Przyjęto średni koszt punktu rozliczeniowego w chemioterapii w wysokości 52 PLN.

Tabela 26. Koszt jednostkowy hospitalizacji onkologicznej i porady ambulatoryjnej związanej chemioterapią

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wycena punktowa [pkt.]	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy* [PLN]	Uwagi	Źródła danych
Hospitalizacja onkologiczna związana z chemioterapią u dorosłych/zakwaterowanie (5.08.05.0000171)	10**	52	520,00	za osobodzień	[34]
	9***	52	468,00	za osobodzień	[34]

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wycena punktowa [pkt.]	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy* [PLN]	Uwagi	Źródła danych
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu In część A (5.08.05.0000175)	7	52	364,00	-	[34]
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (5.08.05.0000173)	2	52	104,00	za diagnostykę lub wydanie/podanie leków przeciwnowotworowych lub wspomagających	[34]

*koszt jednaki dla obydwu perspektyw; **1-3 dzień hospitalizacji, ***od dnia 4 hospitalizacja wyceniona na 9 pkt.

Według opinii ekspertów, podanie chemioterapeutyków stosowanych w jednym dniu cyklu w postaci dożylniej w większości przypadków rozliczone może być w ramach hospitalizacji jednego dnia. Wyjątek stanowi cisplatyna, która wymaga stosowania nawodnienia i zazwyczaj dwudniowej hospitalizacji. Dla schematów stosowanych przez kilka kolejnych dni, czas hospitalizacji związany z podaniem leków wyznaczono w oparciu o liczbę dni stosowania danego leku. Poniżej zamieszczono koszty podania jednego cyklu poszczególnych chemioterapii (zobacz Tabela 27).

Tabela 27. Koszt podania chemioterapii

Schemat chemioterapii	Liczba podań/cykl	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt / cykl chemioterapii [PLN]
Karboplatyna	1	364,00	364,00
Karboplatyna + gemcytabina	2	364,00	728,00
Karboplatyna + doksorubicyna liposomalna	1	364,00	364,00
Karboplatyna +cyklofosfamid	1	364,00	364,00
Karboplatyna + docetaksel	1	364,00	364,00
Cisplatyna + cyklofosfamid	2	520,00	1 040,00
Cisplatyna + paklitaksel	2	520,00	1 040,00
Karboplatyna + chlorowodorek gemcytabiny	2	364,00	728,00
Cisplatyna + cyklofosfamid + docetaksel	2	520,00	1 040,00
Doksorubicyna liposomalna	1	364,00	364,00
Topotekan	5	520,00* / 468,00**	2 496,00
Paklitaksel	1	364,00	364,00
Etopozyd	5	520,00* / 468,00**	2 496,00
Gemcytabina	2	364,00	728,00
Doksorubicyna	1	364,00	364,00
Cisplatyna	2	520,00	1 040,00
Doksorubicyna + cyklofosfamid	1	364,00	364,00

*1-3 dzień hospitalizacji, **od dnia 4 hospitalizacja wyceniona na 9 pkt.

1.3.4.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z założeniami modelu globalnego, w analizie uwzględniono działania niepożądane stopnia 3.-4., występujące u więcej niż 2% populacji chorych z mutacją w genach *BRCA1/2*. W analizie kosztów założono, że zdarzenia stopnia 3.-4. wymagają leczenia szpitalnego lub zgodnie ze standardami postępowania są leczone objawowo (np. zmęczenie). Leczenie zdarzeń niepożądanych konsultowano z ekspertami medycznymi. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu ekonomicznym uwzględniono jako koszty jednorazowe naliczane na początku symulacji.

W poniższej tabeli zostały przedstawione koszty jednostkowe hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych w stopniu 3.-4., rozliczanych w ramach JGP (zobacz załącznik 2.5, str. 95).

Tabela 28. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych – leczenie szpitalne

Zdarzenie niepożądane	Nazwa grupy/świadczenia	Koszt [PLN]
Anemia	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin Przetoczenie napromienianego koncentratu krwinek czerwonych	672,88
Neutropenia	Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziona > 10 dni / Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziona > 1 dnia	1 976,00
Leukopenia	Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziona > 10 dni / Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziona > 1 dnia	1 976,00
Biegunka	Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 456,00
Wymioty	Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 456,00
Zapalenie płuc	Zapalenie płuc bez pw	1 300,00

Leczenie zmęczenia

Zgodnie z odnalezionymi informacjami zespołem zmęczenia związanym z nowotworem określa się utrzymujące się uczucie zmęczenia lub wyczerpania związane z chorobą lub leczeniem przeciwnowotworowym, którego nasilenie nie jest proporcjonalne do bieżącej aktywności i wpływa na codzienne funkcjonowanie. [27]

Strategia postępowania w przypadku zdiagnozowania zespołu zmęczenia opiera się na edukacji chorych, która obejmuje przekazanie im wskazówek na temat zmiany trybu życia i żywienia oraz stosowania metod postępowania nefarmakologicznego (przede wszystkim aktywność fizyczna, a także techniki relaksacyjne i pomoc psychologiczna). Program aktywności fizycznej powinien być ustalany indywidualnie, z uwzględnieniem ograniczeń specyficznych dla stanu chorego. Zwykle zaleca się około 3–5 godzin regularnych ćwiczeń w tygodniu.

Z uwagi na powyższe przyjęto, że leczenie zespołu zmęczenia nie będzie generowało dodatkowych kosztów, a edukacja chorych w kierunku zmiany trybu życia i żywienia oraz stosowania metod postępowania nefarmakologicznego odbywać się będzie w ramach wizyty związanej z wykonaniem programu (olaparyb) oraz hospitalizacji czy wizyty związanej z podaniem/wydaniem leku stosowanego w ramach chemioterapii.

Leczenie przeciwbólowe (ból brzucha, ból pleców)

Zgodnie z Zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych [26] światowym standardem leczenia przeciwbólowego jest schemat WHO z 1986 roku, na którym bazuje większość współcześnie opracowanych zaleceń. Strategia leczenia przeciwbólowego zakłada głównie stosowanie:

- leków silniejszych, kiedy słabsze przestają być skuteczne;
- regularne podawanie leków;
- tzw. „rotacja opioidów” – równoważne dawki opioidów w przypadku utraty skuteczności lub nasilania działań niepożądanych;
- dodatkowe stosowanie ratujących dawek leków w przypadkach dodatkowych bólów;

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotnym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

- kojarzenie różnych leków przeciwbólowych oraz leków przeciwbólowych z lekami uzupełniającymi;
- zapobieganie i leczenie niepożądanych działań leków przeciwbólowych;
- wybieranie najbardziej dogodnej drogi podania leków;
- jednoczesne zwalczanie wszystkich dolegliwości związanych z chorobą;
- zapewnienie troskliwej i wszechstronnej opieki zarówno choremu, jak i jego rodzinie oraz każdorazowe wyjaśnianie i uzyskiwanie akceptacji chorego dla planu terapii.

Schemat dawkowania leków przeciwbólowych ustalany jest zatem indywidualnie w zależności od rodzaju i natężenia bólu, skuteczności czy obecności działań niepożądanych leków. Wobec tego w celu oszacowania średnich kosztów leczenia bólu (brzucha/pleców) w przebiegu leczenia podtrzymującego u chorych z płatynowrażliwą postacią raka jajnika, jajowodu i otrzewnej założono następującą kolejność podawania leków (zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej/Polskiej Unii Onkologii [26]):

- stopień I drabiny analgetycznej według WHO – nieopiodowy analgetyk (ketoprofen);
- stopień II drabiny analgetycznej według WHO – gdy nieopiodowy lek przeciwbólowy przestaje wykazywać skuteczność, stosowany jest lek z grupy słabych opioidów (tramadol o przedłużonym uwalnianiu);
- stopień III drabiny analgetycznej według WHO – przy silnym bólu, gdy stosowanie słabego opioidu przestało być skuteczne, założono podawanie silnego opioidu (morfina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu).

Najczęściej stosowane leki z wyżej wymienionych grup ustalono w oparciu o dane sprzedażowe sprawozdawane przez NFZ (patrz załącznik 2.4.2). Zużycie leków obliczono na podstawie dawkowania opisanego w *Zaleceniach* [26], a w przypadku leków ze stopnia III drabiny analgetycznej, dla których nie określa się maksymalnych dawek lub zaleca się indywidualne dawkowanie posłużono się DDD określonym przez WHO [28]:

- ketoprofen – 0,1 g co 12 godzin;
- tramadol o przedłużonym uwalnianiu – dawkowanie: początkowa dawka dobową do 0,1 g, maksymalna dawka dobową 0,4 g. Przyjęto stosowanie tramadolu w średniej dawce równej 250 mg na dobę;
- morfina do stosowania doustnego o przedłużonym uwalnianiu – dawkę leku ustala się indywidualnie, nie określa się dawki maksymalnej. W analizie założono podawanie morfiny w dawce równej DDD (*Defined Daily Dose* – definiowana dzienna dawka podtrzymująca leku w głównym wskazaniu dla dorosłych pacjentów przez WHO), tj. 100 mg [28].

Wybrane preparaty stosowane w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową zostały przedstawione w tabeli poniżej. Do obliczenia kosztów wybrano najtańsze (z perspektywy pacjenta lub z perspektywy płatnika publicznego w przypadku braku odpłatności pacjenta) refundowane leki w postaci kapsułek bądź tabletek w dawce najbardziej zbliżonej do założonego w analizie zużycia leku (szczegóły kalkulacji zamieszczono w załączniku 2.4.2).

Tabela 29. Koszty wybranych leków przeciwbólowych

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna/op. [PLN]	Kwota refundacji NFZ/op. [PLN]	Koszt NFZ za dawkę dobową [PLN]	Źródła danych
Ketoprofen	Profenid, tabl. Powł., 100 mg; 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	11,83	5,15	0,3433	[29]
Tramadol	Oratram 200, tabl. O przedłużonym uwalnianiu, 200 mg; 50 tabl.	66,70	66,70	1,6675	[29]

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płytynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna/op. [PLN]	Kwota refundacji NFZ/op. [PLN]	Koszt NFZ za dawkę dobową [PLN]	Źródła danych
Morfina	Vendal retard, tabl. Powł. O przedłużonym uwalnianiu, 100 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	68,70	68,70	2,2900	[29]

op – opakowanie

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację średnich kosztów leczenia bólu pleców i bólu brzucha lekami przeciwbólowymi. Średni koszt obliczono, jako średnią arytmetyczną kosztu leków stosowanych na poszczególnych stopniach drabiny analgetycznej. Z uwagi na założenie w procesie modelowania, iż koszty leczenia zdarzeń niepożądanych mają charakter jednorazowy i naliczane są na początku symulacji, czas stosowania leczenia przeciwbólowego założono na poziomie 1 miesiąca, czyli dla okresu zgodnego z długością cyklu przyjętego w modelu.

Tabela 30. Koszty leczenia przeciwbólowego

Substancja czynna	Czas stosowania	Koszt NFZ za dawkę dobową [PLN]	Całkowity koszt NFZ [PLN]	Średni koszt NFZ
Ketoprofen	I miesiąc (30,4 dni)	0,3433	10,44	
Tramadol	I miesiąc (30,4 dni)	1,6675	49,81	43,61
Morfina	I miesiąc (30,4 dni)	2,2900	68,74	

Poniżej zestawiono koszty leczenia zdarzeń wymagających zastosowania leczenia objawowego, tj. zmęczenia, bólu brzucha oraz bólu pleców.

Tabela 31. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – leczenie objawowe

Zdarzenie niepożądane	Opis	Koszt [PLN]
Zmęczenie	Leczenie objawowe – edukacja chorych obejmująca przekazanie wskazówek na temat zmiany trybu życia i żywienia oraz stosowania metod postępowania niefarmakologicznego	0,00
Ból brzucha	Leczenie objawowe – leczenie przeciwbólowe zgodnie z drabiną analgetyczną WHO	43,61
Ból pleców	Leczenie objawowe – leczenie przeciwbólowe zgodnie z drabiną analgetyczną WHO	43,61

1.3.4.8. Koszt opieki terminalnej

W ramach niniejszej analizy uwzględniono ponadto koszty opieki hospicyjnej, przeznaczonej przede wszystkim dla pacjentów z trudnymi do kontroli objawami, bez nadziei na wyleczenie, w schyłkowym okresie życia. Częstość zastosowania tej formy opieki u pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej określono w oparciu o publikację *Salamacha 2004* [36] określającą charakterystykę populacyjno-kliniczną chorych objętych opieką terminalną, dane GUS sprawozdające liczbę chorych objętych opieką hospicyjną [37] oraz liczbę zgonów osób z nowotworami żeńskich narządów płciowych (ICD-10: C51-C58) [38].

Zgonie z pracą *Salamacha 2004* [36], której celem było określenie charakterystyki populacyjno-klinicznej, poprzez wskazanie miejsca zamieszkania, płci, wieku, umiejscowienia nowotworu pierwotnego oraz średniego czasu pobytu w hospicjum, u 801 chorych zgłoszonych do opieki terminalnej stacjonarnej w okresie od stycznia 2001 r. do grudnia 2003 r., przyczyną 10,86% zgonów chorych objętych opieką terminalną były nowotwory kobiecych narządów płciowych. Ponadto średni czas pobytu w hospicjum osób w terminalnej fazie choroby nowotworowej wynosił 15,7 dnia [36].

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

W celu wyznaczenia odsetka pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej poddanych opiece hospicyjnej w schyłkowej fazie choroby w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów [38] oszacowano liczbę zgonów u osób z nowotworami żeńskich narządów płciowych (C51-C58) oraz określono jaki odsetek spośród nich stanowią zgony wśród chorych z rakiem jajnika i jajowodu (C56, C57). Ponieważ rak otrzewnej (C48) nie jest klasyfikowany jako nowotwór żeńskich narządów płciowych postanowiono nie uwzględniać go w oszacowaniach. Uznano, że nie stanowi to znacznego ograniczenia z uwagi na fakt, iż zgony w grupie chorych z rakiem otrzewnej stanowiły w 2012 r. niecałe 4% w ogólnej liczbie zgonów wśród kobiet z rozpoznaniem wg ICD-10: C56, C57 i C48 [38].

Ze względu na dostępność najbardziej aktualnych danych Krajowego Rejestru Nowotworów [38] z roku 2012, liczbę chorych objętych opieką hospicyjną sprawozdawaną przez Główny Urząd Statystyczny przyjęto również dla roku 2012 [37].

Tabela 32. Częstość opieki terminalnej wśród pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej

Parametr	Wartość	Źródła danych
Liczba chorych objętych opieką hospicyjną w 2012 r.	18 466	GUS [37]
Odsetek zgonów chorych objętych opieką terminalną, których przyczyną były nowotwory żeńskich narządów płciowych	10,86%	Salamacha 2004 [36]
Liczba pacjentek z nowotworami kobiecych narządów płciowych, poddanych opiece terminalnej	2 005 (=10,86% × 18 466)	Oszacowania własne
Liczba zgonów osób z nowotworami żeńskich narządów płciowych (C51-C58) w 2012 r.	6 086	KRN [38]
Częstość opieki hospicyjnej wśród osób z nowotworami żeńskich narządów płciowych w schyłkowym okresie życia w 2012 r.	32,95% (=2 005 / 6 086)	Oszacowania własne
Liczba zgonów pacjentek z nowotworami złośliwymi jajnika (C56) i jajowodu (C57) w 2012 r.	2 710	KRN [38]
Odsetek zgonów pacjentek z nowotworami złośliwymi jajnika (C56) i jajowodu (C57) wśród wszystkich zgonów osób z nowotworami żeńskich narządów płciowych	44,53% (=2 710 / 6 086)	Oszacowania własne
Częstość opieki hospicyjnej wśród osób ze złośliwymi nowotworami jajnika (C56) i jajowodu (C57) w schyłkowym okresie życia w Polsce	14,67% (=32,95% × 44,53%)	Oszacowania własne

Poniżej przedstawiono koszt opieki terminalnej przy założeniu średniego czasu pobytu w hospicjum osób w terminalnej fazie choroby nowotworowej wynoszącym 15,7 dni [36].

Tabela 33. Koszty jednostkowy opieki terminalnej

Nazwa zakresu świadczenia (kod zakresu świadczeń)	Jednostka rozliczeniowa	Średnia cena punktu rozliczeniowego* [PLN]	Liczba dni pobytu w hospicjum	Średni koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (15.4180.021.04)	osobodzień	214,03	15,7	3 360,27 (= 214,03 × 15,7)	[18, 36, 39]

*średnia cena punktu w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej w świadczeniach w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym z Mazowieckiego Oddziału Wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia [18]

Uśredniony koszt opieki terminalnej przypadającej na pojedynczą pacjentkę z rakiem jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w schyłkowym okresie życia przedstawia Tabela 34.

Tabela 34. Uśredniony koszty opieki terminalnej/pacjentkę

Parametr	Koszt jednostkowy opieki terminalnej [PLN]	Częstość opieki terminalnej u pacjentek z C56, C57, C48	Uśredniony koszt [PLN]	Źródła danych
Koszt opieki terminalnej/pacjentkę	3 360,27	14,67%	429,95 (=14,67% × 3 360,27)	Tabela 33, Tabela 32

1.3.4.9. Koszty oceny obecności mutacji w genach *BRCA1/2*

Olaparyb jest pierwszym lekiem wskazanym specyficznym do stosowania w subpopulacji chorych na raka jajnika z mutacją w genach *BRCA* [9]. Wnioskowany program lekowy, w ramach którego miałyby być stosowany olaparyb nie będzie odnosił się do sposobu oznaczania mutacji w genach *BRCA1/2*, ani do rodzaju badanych mutacji, a jedynie do wymogu potwierdzenia, że kandydatka do leczenia jest nosicielką mutacji w genach *BCRA1* lub *BCRA2* (dziedzicznej lub somatycznej) [8].

Z uwagi na kwestię dziedziczności i dużego ryzyka zachorowania na raka jajnika związanego z nosicielstwem mutacji *BRCA*, od 2003 roku działa w Polsce system, który zapewnia finansowanie m.in. badania mutacji *BRCA* ze względu na profilaktykę dla wszystkich chorych na raka jajnika - *Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych (NPZChN)*.

Istotny jest również fakt, iż leczenie podtrzymujące olaparybem powinno rozpocząć się nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny [8, 4], co stwarza konieczność przeprowadzenia oceny występowania mutacji przed kwalifikacją do programu lekowego.

Z uwagi na powyższe uwarunkowania, nie uwzględniono kosztów oceny obecności mutacji w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* w niniejszej analizie ekonomicznej.

W Polsce, w ramach NPZChN, badania w kierunku nosicielstwa mutacji w obrębie genów *BRCA* realizowane są u kobiet zdrowych, u których na podstawie ankiet i/lub wywiadów rodzinnych stwierdzono ponad 30% ryzyko zachorowania na raka piersi lub jajnika. Badania te umożliwiają potwierdzenie lub wykluczenie wysokiego indywidualnego ryzyka wśród zdrowych krewnych nosicielek mutacji.

Jednym z elementów tego programu profilaktycznego jest wyodrębnienie grupy kobiet o najwyższym ryzyku zachorowania, u których należy rozważyć zapobiegawcze postępowanie w postaci profilaktycznej mastektomii i adneksktomii. Zgodnie z treścią NPZChN, do badań w kierunku nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1* kwalifikują się ponadto pacjentki z rakiem jajnika lub rakiem piersi potrójnie ujemnym receptorowo, niezależnie od wieku zachorowania, ze względu na kilkunastoprocentowe prawdopodobieństwo wykrycia takich mutacji w wymienionych grupach chorych [47, 48, 49].

Do badania nosicielstwa mutacji w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* kieruje lekarz poradni genetycznej. Istotne, aby badania były rozpoczynane od probantki z rozpoznaniem rakiem jajnika lub piersi. Następnie, w przypadku stwierdzenia nosicielstwa mutacji należy stworzyć możliwość przeprowadzenia badania u krewnych chorej (I, II i ewentualnie dalszych stopni pokrewieństwa). Podobny schemat postępowania obowiązuje w przypadku rozpoznania nosicielstwa mutacji w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* u zdrowej probantki z obciążonym wywiadem [49].

Należy ponadto zwrócić uwagę na fakt, iż ocena mutacji w genach *BRCA1/2* u chorych na raka jajnika, a w przypadku stwierdzenia nosicielstwa mutacji przeprowadzenie badania u krewnych chorej jest strategią kosztowo efektywną na co wskazują wyniki analizy ekonomicznej diagnostyki mutacji w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* u chorych na raka jajnika oraz ich najbliższych żeńskich krewnych [40].

Przygotowany model ocenia efektywność ekonomiczną strategii, w której prowadzone są badania na obecność mutacji w genach *BRCA1/2* u wszystkich chorych na raka jajnika, a w przypadku wykrycia mutacji, u wszystkich żeńskich krewnych I i II stopnia pokrewieństwa. Badanie wykonywane jest w formie oceny kosztów i korzyści inkrementalnych, wobec strategii, w której podobnych badań na obecność mutacji *BRCA1/2* się nie wykonuje.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BCRA1* i/lub *BCRA2*

Szczegóły przyjętych w procesie modelowania założeń można znaleźć w załączonym do niniejszej analizy materiale [40].

Z przeprowadzonej analizy ekonomicznej wynika, że w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia, diagnostyka mutacji w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u wszystkich kobiet chorych na raka jajnika, a następnie wśród ich żeńskich krewnych I° i II° może być postępowaniem kosztowo - efektywnym. W analizie uzyskano wskaźnik efektywności kosztowej ICER na poziomie ok. 35 tys. złotych na 1 QALY, przy czym za granice efektywności kosztowej uznaje się w Polsce wartość 3 krotności PKB na osobę, czyli 119 577 PLN/QALY.

Finansowanie z środków płatnika publicznego badania na obecność mutacji *BRCA1/2* w Polsce jest możliwe także w ramach świadczenia „Badania genetyczne - kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” (5.10.00.0000041), znajdującego się Katalogu zakresów świadczeń odrębnie kontraktowanych [52]. Ponadto diagnostyka mutacji w genach *BRCA1/2* zlecana jest również w oparciu o skierowania wydane przez lekarzy z sektora prywatnego (koszty ponosi pacjentka).

1.3.5. Compliance

Z uwagi na brak informacji dotyczących przestrzegania zaleceń dotyczących dawkowania leku wskaźnik compliance przyjęto na poziomie 100%.

1.3.1. Użyteczności

QALY jest wyznacznikiem obciążenia chorobą, uwzględniającym zarówno jakość jak i długość życia chorych. Jakość życia mierzona jest w zakresie wag użyteczności, podstawowej miary związanej z jakością życia uwarunkowanej stanem zdrowia. Użyteczności najczęściej przyjmują wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza pełne zdrowie, 0 odpowiada zgonowi, możliwe są także wartości ujemne, odpowiadające stanom uznawanym w ocenie respondentów za gorsze niż śmierć. W modelu ekonomicznym, QALY oszacowano jako iloczyn czasu spędzonego w zadanym stanie zdrowotnym oraz wagę użyteczności przypisaną do konkretnego stanu.

Istnieją różne metody szacowania użyteczności stanów zdrowia. Preferowaną metodą oceny jakości życia jest kwestionariusz *European quality of life 5-dimensions (EQ-5D)*.

Wyniki przeglądu systematycznego

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjentka z nawrotowym rakiem jajnika przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej *Medline* (przez *Pubmed*) oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry*. (data ostatniego wyszukiwania: 10.09.2015, patrz rozdział 2.2). Do przeglądu nie włączono publikacji, które przedstawiały dane dotyczące jakości życia, niewyrażone jako użyteczności. Szczegóły kwerend oraz opis selekcji badań dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent przedstawiono w rozdziałach 1.2.2 oraz 2.2.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu włączono 2 publikacje: *Fisher 2013* [43] oraz *Havrilesky 2009* [44]. W żadnym ze zidentyfikowanych badań nie odnaleziono użyteczności dla pacjentek w stanie wolnym od progresji choroby otrzymujących leczenie podtrzymujące, u których wystąpiła odpowiedź (całkowita lub częściowa) na ostatnią chemioterapię. W celu określenia użyteczności w stanie wolnym od progresji choroby dane zgromadzone w ramach kwestionariusza *FACT-O* w badaniu *STUDY 19* [10] odwzorowano na użyteczności stanów zdrowia przy użyciu opublikowanego algorytmu mapującego *FACT-G* na *EQ-5D*.

Dane raportowane w publikacji *Fisher 2013* [43] uwzględniają wyniki dużego, randomizowanego badania klinicznego *OVA-301*, oceniającego efektywność stosowania trabektedyny w skojarzeniu z liposomalną pegylowaną doksorubicyną u pacjentek z nawrotowym, częściowo platynowrażliwym rakiem jajnika. Populacja

włączona do badania OVA-301 obejmuje chore, wymagające zastosowania chemioterapii po nawrocie raka jajnika. Dane z publikacji Fisher 2013 [43] stanowią ponadto jedyne źródło wag użyteczności, raportowanych dla chorych z nawrotowym, platinowrażliwym rakiem jajnika, dlatego zostały uwzględnione w niniejszej analizie do określenia użyteczności pacjentów po progresji choroby, wymagających zastosowania kolejnych chemioterapii następujących po leczeniu podtrzymującym.

Dane przedstawione w publikacji Havrilesky 2009 [44] uwzględniają podobnie jak w badaniu OVA-301 populację chorych z nawrotowym rakiem jajnika wymagających leczenia chemioterapeutycznego, jednak nie jest ona zawężona do pacjentek z platinowrażliwą postacią raka jajnika. Z uwagi na powyższe nie wykorzystano użyteczności z badania Havrilesky 2009 [44] w ramach niniejszej analizy.

Czas do pierwszej kolejnej terapii

Wagi użyteczności stanów zdrowia pacjentów bez progresji choroby otrzymano poprzez odwzorowanie danych dotyczących jakości życia mierzonej z użyciem indeksu *Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary (FACT-O)* zgromadzonych w ramach badania klinicznego *STUDY 19* [10] na wagi użyteczności EQ-D, przy użyciu algorytmu zaproponowanego przez Longworth 2014 [45] (wg klasycznej metody najmniejszych kwadratów). Dane dla kwestionariusza *FACT-O* zbierano podczas pierwszej wizyty, a następnie na kolejnych rutynowych wizytach aż do przerwania leczenia. Wyniki przeprowadzonego odwzorowania przedstawiono poniżej.

W populacji ITT (ang. *intention to treat*) badania *STUDY 19* [10], możliwe do oszacowania przewidywane wagi użyteczności stanów zdrowia (przy użyciu algorytmu OLS (metody najmniejszych kwadratów) [45]) u 247 z 264 pacjentek poddanych randomizacji. W całym okresie horyzontu czasowego badania, liczba odpowiedzi na kwestionariusz spadała z uwagi na wycofanie z badania, utratę z badania, śmiertelność oraz występowanie chorób współistniejących. Łącznie można było oszacować średnio 6,67 wag użyteczności stanów zdrowia na pojedynczego pacjenta włączonego do badania klinicznego.

W celu oszacowania użyteczności stanów zdrowia dla każdej z badanych grup w modelu, konieczna była ocena zależności pomiędzy zdarzeniami klinicznymi, interwencjami oraz statusem mutacji w *BRCA1/2* a wagami użyteczności. Zdarzenia kliniczne obejmowały głównie predefiniowane w protokole badania *STUDY 19* [10] zdarzenia takie jak: działania niepożądane wg CTCAE, zdarzenia niepożądane, progresje radiologiczną oraz przerwanie leczenia. Związek pomiędzy poszczególnymi parametrami, a poziomem użyteczności oceniono poprzez dopasowanie pojedynczego współczynnika modelu regresji do danych z poziomu pacjenta w badaniu klinicznym [10]. Następnie oceniono statystyczną znamienność dla skalkulowanych współczynników, dla wartości $p < 0,05$.

Tabela 35. Użyteczności - model regresji dla populacji ITT

Zmienna	Współczynnik	Błąd standardowy	Wartość p
Czas od randomizacji	-0,0000409	0,0000386	0,2900
Status BRCA (pozytywny vs negatywny)	-0,0321	0,0162	0,0489
Interwencja (placebo vs olaparyb)	-0,0138	0,0163	0,3973
Zdarzenia niepożądane (zdarzenia w stopniu 1-2 vs brak zdarzeń w st. 1-2)	-0,0188	0,0103	0,0685
Zdarzenia niepożądane (zdarzenia w stopniu 3-4 vs brak zdarzeń w st. 3-4)	-0,0204	0,0161	0,2065
Zdarzenia niepożądane:			
Zdarzenia niepożądane w st. 1-2 (kategoria referencyjna)			
Zdarzenia niepożądane w st. 3-4	-0,0234	0,0485	0,6290
Zdarzenia niepożądane w st. 1-2 i 3-4	-0,0178	0,0169	0,2920
Brak zdarzeń niepożądanych	0,0193	0,0104	0,0630

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BCRA1* i/lub *BCRA2*

Zmienna	Współczynnik	Błąd standardowy	Wartość p
Kontynuacja leczenia vs przerwanie leczenia	0,0559	0,0168	0,0001
Progresja radiologiczna vs brak progresji radiologicznej	-0,0228	0,0123	0,0645

W analizowanym modelu jedynie status mutacji w genach *BRCA1/2* oraz przerwanie leczenia okazały się istotnymi statystycznie ($p < 0,05$) czynnikami prognostycznymi dla wag użyteczności stanów zdrowia. Natomiast pozostałe analizowane parametry (działania niepożądane, interwencja, progresja radiologiczna) nie charakteryzowały się znamiennością statystyczną (wartość $p > 0,05$) w odniesieniu do zmian w wartości użyteczności. Ponadto nie zaobserwowano trendu zależnego od czasu – wartości średnie użyteczności pozostawały stałe w czasie ($p = 0,29$).

W ramach analizy podstawowej użyto modelu regresji *Stepwise regression model* – dopasowanego do danych dla populacji ITT z badania *STUDY 19* [10]. Uwzględniono jedynie parametry, które charakteryzowały się istotnością statystyczną, czyli status *BRCA* oraz przerwanie leczenia. Równanie obrazujące wagi użyteczności dla przyjętego modelu regresji przedstawia się następująco:

$$\text{Użyteczność} = 0,745 + (-0,031) \times \text{BRCA} + 0,056 \times \text{Kontynuacja_leczenia},$$

gdzie

parametr *BRCA* przyjmuje wartość 1 dla chorych z mutacją w genach *BRCA1/2* oraz 0 dla pacjentek bez mutacji w genach *BRCA1/2*,

parametr *Kontynuacja_leczenia* przyjmuje wartość 1, gdy pacjenci kontynuują leczenie (olaparyb lub placebo), natomiast 0, gdy przerywają leczenie podtrzymujące.

Tabela 36. Użyteczności oszacowane w oparciu o badanie z *STUDY 19* [10] (*Stepwise regression model*)

Parametr	Olaparyb		Placebo	
	Leczenie podtrzymujące	Brak leczenia podtrzymującego	Placebo	Brak placebo
Status <i>BRCA</i>	1			
Kontynuacja leczenia	1	0	1	0
Równanie	$0,745 - 0,031 \times 1 + 0,056 \times 1$	$0,745 - 0,031 \times 1 + 0,056 \times 0$	$0,745 - 0,031 \times 1 + 0,056 \times 1$	$0,745 - 0,031 \times 1 + 0,056 \times 0$
Prognozowana waga użyteczności	0,769	0,713	0,769	0,713

Zgodnie z opisem programu lekowego przerwanie leczenia podtrzymującego następuje w momencie wystąpienia progresji choroby (szczegóły zobacz rozdział I.3.3.2.2). Z uwagi na brak uwzględnienia w prognozowanej wartości użyteczności faktu wystąpienia progresji choroby (patrz Tabela 35) i przerywania leczenia podtrzymującego, w wariancie podstawowym niniejszej analizy przyjęto wartość użyteczności jak dla progresji choroby zaczerpniętą z publikacji *Fisher 2013* [43]. Założenie takie jest podejściem konserwatywnym, obniżającym dodatkowy efekt zdrowotny wyrażony latami życia skorygowanymi o jakość (QALYG). Natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano przyjęcie wartości użyteczności dla braku leczenia podtrzymującego/braku placebo uzyskanego danych z badania klinicznego (zobacz Tabela 35).

Poniższa tabela zestawia kalkulację wartości użyteczności przyjętych w analizie podstawowej (zobacz Tabela 37).

Tabela 37. Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej – czas do pierwszej kolejnej terapii

Parametr	Olaparyb		Placebo	
	Leczenie podtrzymujące	Brak leczenia podtrzymującego	Placebo	Brak placebo
Prognozowana waga użyteczności	0,769	0,649	0,769	0,649

Stan FST oraz SST

Użyteczności w publikacji Fisher 2013 [43] określono w oparciu o dane zgromadzone w ramach kwestionariusza EQ-5D w populacji chorych włączonych do badania klinicznego OVA-301. Średnie wartości użyteczności wynoszą 0,718 i 0,649 odpowiednio dla stanu choroba stabilna oraz progresja choroby. Z uwagi na brak rozróżnienia w stanach FST/SST na chorobę stabilną oraz progresję choroby w modelu ekonomicznym przyjęto wartość uśrednioną z wag użyteczności we wskazanych stanach zdrowotnych w publikacji Fisher 2013 [43].

Tabela 38. Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej – FST, SST

Populacja	Stan	Wartość użyteczności z publikacji Fisher 2013 [43]	Wartość średnia przyjęta w modelu
Pacjentki z nawrotowym, płatynowrażliwym (progresja >6 miesięcy) rakiem jajnika, wymagające zastosowania chemioterapii	Choroba stabilna	0,718	0,6835
	Progresja choroby	0,649	

I.1. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [2] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczzonej wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 [46] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 39 859 PLN.

Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 39\,859$ PLN, tj. 119 577 PLN/QALY.

1.2. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 39. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ [PLN]	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
<i>Parametry kosztowe perspektywa NFZ</i>			
Miesięczny koszt olaparybu	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	Koszt wyznaczony w oparciu o dostarczoną przez Wnioskodawcę cenę zbytu netto produktu leczniczego Lynparza® i proponowany RSS (patrz rozdział 1.3.4.2). Szczegóły oszacowań – zobacz rozdział 1.3.4.1 /Alternatywny koszt olaparybu wyznaczono przy założeniu całkowitej dawki dobowej równej średniej dawce uzyskanej w ramach badania STUDY 19 [10], wynoszącej 675,9 mg/dobę. Szczegóły kalkulacji – zobacz rozdział 2.6.2, str. 99.
Koszt podania olaparybu	0,00 PLN	Nie dotyczy	Z uwagi na postać olaparybu (kapsułki twarde) przyjęto, że wszyscy pacjenci przyjmują lek w warunkach domowych (po wcześniejszym wydaniu leku w trybie ambulatoryjnym). W niniejszej analizie nie doliczono zatem kosztu związanego z podaniem leku, przyjęto bowiem założenie, że wydanie leku odbywać się będzie w ramach świadczenia przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu (zobacz rozdz. 1.3.4.4, Tabela 17). /Nie rozważano w ramach analizy wrażliwości
Miesięczny koszt diagnostyki w programie lekowym	570,39 PLN	-	Koszt/cykl miesięczny obejmujący czas stosowania olaparybu. Szczegóły oszacowań – zobacz rozdział 1.3.4.4, od str. 34 / Nie rozpatrywano, z uwagi na koszt wyznaczony w oparciu o wnioskowany program lekowy [8] zawierający listę ściśle określonych badań diagnostycznych
Miesięczny koszt obserwacji (brak leczenia aktywnego)	33,24 PLN	61,72 PLN	Częstość oraz rodzaj badań diagnostycznych wyznaczono po konsultacji z ekspertami medycznymi. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdz. 1.3.4.5, str. 38. /W ramach analizy wrażliwości rozważono wykonanie dodatkowo badania CA125, którego nie wykonuje się rutynowo, a jedynie po konsultacji z pacjentką (zobacz rozdz. 1.3.4.5, Tabela 22, str. 39)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ [PLN]	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Tabela 28; str. 44, Tabela 31, str. 46	Nie dotyczy	Szczegóły oszacowań zamieszczono w rozdziale 1.3.4.7, od str. 44 / Nie rozważano w ramach analizy wrażliwości
Koszty opieki terminalnej/pacjentkę	429,95 PLN	Nie dotyczy	W oparciu o częstotść opieki hospicyjnej wśród osób ze złośliwymi nowotworami jajnika (C56) i jajowodu (C57) w schyłkowym okresie życia w Polsce oraz koszt jednostkowy świadczenia w hospicjum stacjonarnym (szczegóły zobacz rozdział 1.3.4.8, od str. 46) / Nie rozważano w ramach analizy wrażliwości
Koszty oceny obecności mutacji w genach BRCA1/2	0,00 PLN	Nie dotyczy	Badania w kierunku nosicielstwa mutacji w genach BRCA1/2 u pacjentek z rakiem jajnika odbywają się w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych [47, 48, 49] / Nie rozważano w ramach analizy wrażliwości
Parametry dotyczące skuteczności			
Czas do pierwszej kolejnej terapii (FST) lub zgonu	Rozkład lognormalny	Rozkład gamma uogólniony Treatment adjusted model	Najlepiej dopasowany rozkład w ramieniu komparatora – założenie konserwatywne (szczegóły zobacz rozdział 1.3.2.1, od str. 18) / Najlepiej dopasowany rozkład w ramieniu interwencji (szczegóły zobacz rozdział 1.3.2.1, od str. 18) W ramach analizy wrażliwości czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (FST) wyznaczono z wykorzystaniem modelu Treatment adjusted model (szczegóły zobacz rozdział 2.6.1, od str. 95)
Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów przechodzących ze stanu wolnego od progresji choroby	Olaparyb – 11% Obserwacja – 4%	Nie dotyczy	Pacjent doświadczający zdarzenia pierwszej progresji choroby może przejść zarówno do stanu zgon lub do stanu pierwsza kolejna terapia. Procentowy udział zgonów we wszystkich zdarzeniach FST zaczerpnięto z danych zgromadzonych w ramach badania STUDY 19 [10], dla populacji z mutacją w genach BRCA1/2 – szczegóły zobacz rozdział 1.3.2.1 / Nie rozważano w ramach analizy wrażliwości
Czas do przerwania leczenia podtrzymującego lub zgonu	Rozkład Weibulla w oparciu o kryteria RECIST	Rozkład Weibulla w oparciu o kryteria RECIST plus CA125	Najlepiej dopasowany rozkład w ramieniu interwencji i komparatora, gdzie ocenę czasu do progresji dokonano w oparciu o kryteria RECIST (założenie konserwatywne) – szczegóły zobacz 1.3.2.2, od str. 22. / Najlepiej dopasowany rozkład w ramieniu interwencji i komparatora, gdzie ocenę czasu do progresji dokonano w oparciu o kryteria RECIST i oznaczenie CA125 – szczegóły zobacz 1.3.2.2, od str. 22.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ [PLN]	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
<p>Czas do drugiej kolejnej terapii (SST) lub zgonu</p>	Rozkład Weibulla	Rozkład lognormalny Rozkład gamma uogólniony	<p>Każdy z rozkładów: Weibull, gamma uogólniony, log logistyczny oraz lognormalny uznano za dobrze dopasowany i uzasadnione będzie wykorzystanie go w analizie podstawowej. W oparciu o przeprowadzoną analizę dopasowania w ramach analizy podstawowej przyjęto rozkład Weibulla – szczegóły zobacz rozdział 1.3.3.2.3, od str. 27. / Rozważono przedstawienie kolejnych dwóch rozkładów, których dopasowanie jest porównywalne z rozkładem Weibulla – szczegóły zobacz rozdział 1.3.3.2.3, od str. 27.</p>
<p>Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów przechodzących ze stanu FST</p>	35,2%	Nie dotyczy	<p>Udział zgonów w zdarzeniu kolejna (druga) progresja choroby zacerpnięto z danych zbiorczych dla ramion olaparybu i obserwacji z badania STUDY 19 [10]. Uzasadnieniem takiego podejścia była zbliżona liczba zgonów pomiędzy ramionami przed drugą kolejną terapią; 17 zgonów w grupie olaparybu w porównaniu do 15 zgonów w ramieniu obserwacji - szczegóły zobacz rozdział 1.3.3.2.3. / Nie rozważano w ramach analizy wrażliwości</p>
<p>Czas od drugiej kolejnej terapii do zgonu</p>	Rozkład Weibulla	Rozkład lognormalny	<p>Według kryteriów BIC pierwszą w kolejności najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa Weibulla, dodatkowo wizualna ocena wykresów (krzywa parametryczna vs Kaplana-Meiera) potwierdza, że rozkład Weibulla zapewnia dobre przybliżenie wyników – szczegóły zobacz rozdział 1.3.2.4, od str. 29 / Pierwsza w kolejności najlepiej dopasowana krzywa wg kryteriów BIC dla ramienia komparatora – szczegóły zobacz rozdział 1.3.3.2.4, od str. 29</p>
<p>Użyteczności stanów zdrowia</p>			<p>W ramach analizy podstawowej użyto modelu regresji Stepwise regression model – dopasowanego do danych dla populacji ITT z badania STUDY 19 [10]. Uwzględniono jedynie parametry, które charakteryzowały się istotnością statystyczną, czyli status BCRA oraz przerwanie leczenia (szczegóły zobacz rozdział 1.1, od str. 57) / W ramach analizy wrażliwości rozważono dwa dodatkowe modele regresji, które stanowiły warianty regresji użytej w analizie podstawowej: 1) uwzględniający wpływ działań niepożądanych na jakość życia w populacji ITT 2) uwzględniający wpływ działań niepożądanych przy użyciu danych dla populacji z mutacją w genach BCRA1/2 (szczegóły zobacz rozdział 2.6.3, od str. 99)</p>
<p>Stan wolny od progresji choroby – kontynuacja leczenia</p>	0,769	<p>1) 0,760 – olaparyb 0,764 – obserwacja 2) 0,750 – olaparyb 0,759 - obserwacja</p>	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ [PLN]	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Przerwanie leczenia podtrzymującego	0,649	1) 0,713 2) 0,708 3) 0,717	W ramach analizy podstawowej przyjęto konserwatywnie użyteczność jak w progresji choroby zgodnie z publikacją Fisher 2013 [43] (szczegóły zobacz rozdział 1.1, od str. 57) / W ramach analizy wrażliwości użyto modelu regresji Stepwise regression model – dopasowanego do danych dla populacji ITT z badania STUDY 19 [10]. Uwzględniono jedynie parametry, które charakteryzowały się istotnością statystyczną, czyli status BRCA oraz przerwanie leczenia (szczegóły zobacz rozdział 1.1, od str. 57) W ramach analizy wrażliwości rozważono dwa dodatkowe modele regresji, które stanowiły warianty regresji użytej w analizie podstawowej: 1) uwzględniający wpływ działań niepożądanych na jakość życia w populacji ITT oraz 2) uwzględniający wpływ działań niepożądanych przy użyciu danych dla populacji z mutacją w genach BRCA1/2 (szczegóły zobacz rozdział 2.6.3, od str. 99)
Kolejna terapia (FST, SST)	0,6835	Minimum: 0,649 Maksimum: 0,718	Publikacja Fisher 2013 [43] (szczegóły zobacz rozdz. 1.1, Tabela 38) /Minimalna oraz maksymalna wartość w oparciu o badanie Fisher 2013 [43] (szczegóły zobacz rozdz. 1.1, Tabela 38)
Pozostałe parametry			
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 5%, efekty 5% Koszty 5%, efekty 0% Koszty 0%, efekty 0%	Na podstawie Wyciecznych HTA [1] i Rozporządzenia w sprawie minimalnych [3] / Na podstawie Wyciecznych HTA [1]
Próg opłacalności	119 577 PLN/QALY	Nie dotyczy	Na podstawie zapisów Ustawy o refundacji [2] / Wartość ustalona urzędowo

I.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższych tabelach i wykresach zestawiono elementy kosztów oraz efekty zdrowotne związane ze stosowaniem porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Konsekwencje zdrowotne dla porównania olaparyb vs obserwacja (strategia „watch and wait”) przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla horyzontu czasowego analizy. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 40. Zestawienie kosztów

Kategoria kosztów	Koszt całkowity [PLN]	
	Olaparyb	Obserwacja
Leczenie podtrzymujące – wariant bez RSS	████████	0,00
Leczenie podtrzymujące – wariant z RSS	████████	0,00
FST (rak platynowrażliwy)	4 548,71	3 953,30
FST (rak platynoniewrażliwy lub platynooporny)	2 436,87	7 418,26
SST (rak platynowrażliwy)	856,12	745,88
SST (rak platynoniewrażliwy lub platynooporny)	9 266,07	11 976,61
Monitorowanie pacjentek bez progresji choroby	6 749,50	350,53
Monitorowanie pacjentek FST	204,07	244,33
Monitorowanie pacjentek SST	250,51	300,63
Opieka paliatywna	408,43	451,11
Leczenie działań niepożądanych	285,60	67,07
Koszt całkowity – wariant bez RSS	████████	25 507,72
Koszt całkowity – wariant z RSS	████████	25 507,72

Tabela 41. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych

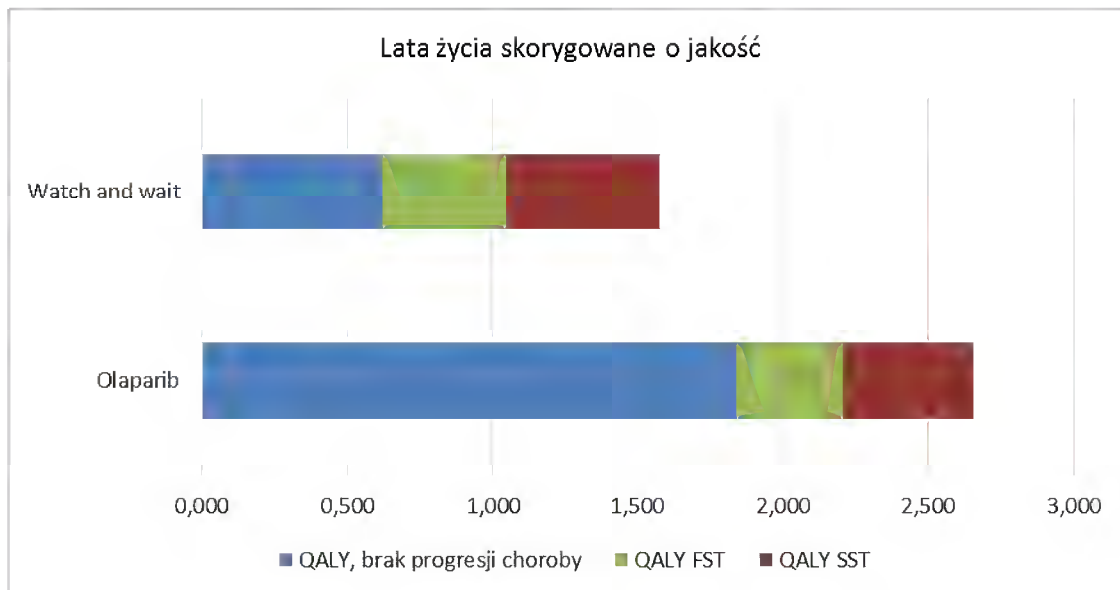
Efekt zdrowotny	Całkowity efekt zdrowotny	
	Olaparyb	Obserwacja
Zyskane lata życia (LYG)	3,846	2,278
Zyskane lata życia bez chemioterapii	2,659	0,884
QALY, brak progresji choroby	1,844	0,623
QALY FST	0,361	0,424
QALY SST	0,450	0,529
QALY całkowite	2,655	1,576

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinumowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 lub BCRA2

Wykres 7. Zestawienie kosztów



Wykres 8. Zyskane lata życia skorygowane o jakość – zestawienie



1.2. Wyniki analizy koszty-użyteczność

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność, gdzie jednostką efektywności były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICUR dla przyjętego horyzontu czasowego obliczono w porównując wartości uzyskane na ramionach interwencji i komparatora.

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR obliczono wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt INTERWENCJA} - \text{koszt KOMPparator}}{\text{efekt INTERWENCJA} - \text{efekt KOMPparator}}$$

1.2.1. Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

1.2.1.1. Analiza podstawowa

Wyniki analizy koszty-użyteczność terapii olaparybem w porównaniu z obserwacją (strategia „watch and wait”) w dożywnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, rakiem jajowodu, pierwotnym rakiem otrzewnej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka zostały przedstawione poniżej.

Tabela 42. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywnego horyzontu czasowego dla porównania olaparyb vs obserwacja (bez uwzględnienia RSS)

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ	
	Olaparyb	Obserwacja
Koszt leczenia [PLN]	██████████	25 508
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████	
Efekt [QALY]	2,66	1,58
Efekt inkrementalny [QALY]		1,08
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	██████████	
Cena zbytu netto produktu leczniczego Lynparza® dla której ICUR = 119 577 PLN/QALY	██████████	

W dożywnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, rakiem jajowodu, pierwotnym rakiem otrzewnej w przypadku zastosowania olaparybu oraz obserwacji uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 2,66 QALY i 1,58 QALY (różnica olaparyb versus strategia „watch and wait” wynosi 1,08 QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność bez uwzględnienia RSS pokazują, że olaparyb, jest terapią droższą od komparatora biorąc pod uwagę koszt leczenia, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze strategią zakładającą wyłącznie obserwację pacjentek.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) u chorego z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, rakiem jajowodu, pierwotnym rakiem otrzewnej przy zastąpieniu strategii „watch and wait” olaparybem jest wyższy od progu opłacalności kosztowej równego 119 577 PLN i wynosi ██████████ z perspektywy płatnika publicznego.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 lub BCRA2

1.2.1.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej. Parametry uwzględnione w ramach analizy wrażliwości wraz z zakresem zmienności wartości tych parametrów oraz uzasadnieniem zmienności wartości stanowiących zakresy zamieszczono w rozdziale 1.2.

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania olaparyb vs obserwacja (bez uwzględnienia RSS)

Wariant analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Koszt [PLN]		Efekt [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]	% spadek / wzrost ICUR w stosunku do analizy podstawowej
			Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator			
Analiza podstawowa	-	-	█	25 508	2,66	1,58	█	█	0,0%
Wielkość dawki dziennej olaparybu [mg]	800	675,9	█	25 508	2,66	1,58	█	█	-15,5%
Badanie CA125 w ramach obserwacji pacjentek	nie	tak	█	26 019	2,66	1,58	█	█	-0,1%
Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu	Independent survival model, rozkład lognormalny	Treatment adjusted model, rozkład Gamma	█	25 587	2,53	1,80	█	█	48,1%
Czas do przerwania terapii lub zgonu	Rozkład Weibulla, kryteria RECIST	Rozkład Weibulla, kryteria RECIST + CA125	█	25 508	2,65	1,57	█	█	-6,3%
Czas do drugiej kolejnej terapii lub zgonu	Rozkład Weibulla	Rozkład Gamma	█	25 685	2,67	1,59	█	█	0,3%
Czas od drugiej kolejnej terapii do zgonu	Rozkład Weibulla	Rozkład lognormalny	█	25 676	2,68	1,60	█	█	0,4%
		Rozkład lognormalny	█	25 629	2,69	1,61	█	█	0,6%
		0,760 (olaparyb) 0,764 (obserwacja)	█	25 508	2,75	1,60	█	█	-5,6%
		0,708 (brak leczenia)	█	25 508	2,75	1,60	█	█	-5,9%
		0,750 (olaparyb) 0,759 (obserwacja)	█	25 508	2,76	1,61	█	█	-6,6%
		0,769 (leczenie) 0,713 (brak leczenia)	█	25 508	2,61	1,53	█	█	-0,7%
		0,649	█	25 508	2,70	1,62	█	█	0,7%
		0,718	█	25 508	2,56	1,55	█	█	6,8%
		5% koszty 5% efekty	█	26 512	2,91	1,63	█	█	-14,1%
		0% koszty 0% efekty	█				█	█	
Użyteczności w stanach FST, SST	0,684	0,684	█	25 508	2,70	1,62	█	█	0,7%
Stopy dyskontowe	5% koszty 3,5% efekty	5% koszty 3,5% efekty	█	25 508	2,56	1,55	█	█	6,8%
		0% koszty 0% efekty	█	26 512	2,91	1,63	█	█	-14,1%

Wariant analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Koszt [PLN]		Efekt [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]	% spadek / wzrost ICUR w stosunku do analizy podstawowej
			Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator			
		5% koszty 0% efekty	25 508		2,91	1,63			-15,4%

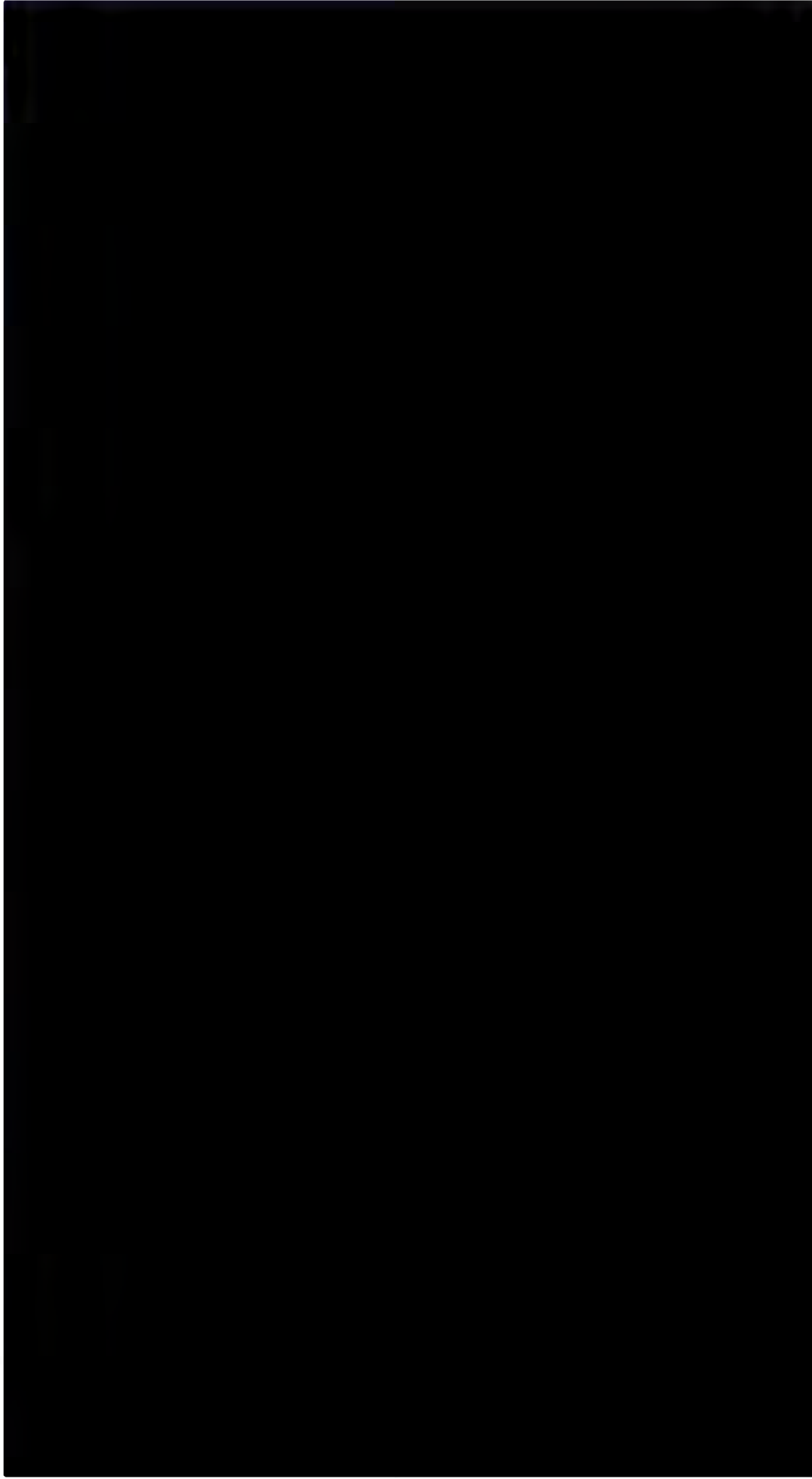
Analiza wrażliwości przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania olaparybu w porównaniu z obserwacją, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie produktem Lynparza® jest strategią droższą ale bardziej skuteczną w porównaniu z terapią opcjonalną. Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były:

- Alternatywna dawka dobową olaparybu 675,9 mg (spadek ICUR o 15,5%),
- Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (spadek ICUR o 14,1%),
- Brak dyskontowania efektów zdrowotnych (spadek ICUR o 15,4%),
- Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu wyznaczony na podstawie rozkładu Gamma zgodnie z Treatment adjusted model (wzrost ICUR o 48,1%).

Graficzną prezentację wyników analizy wrażliwości przedstawiono poniżej.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Wykres 9. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania olaparyb vs obserwacja (bez uwzględnienia RSS)



1.2.2. Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

1.2.2.1. Analiza podstawowa

Wyniki analizy koszty-użyteczność terapii olaparybem w porównaniu z obserwacją (strategia „watch and wait”) w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, rakiem jajowodu, pierwotnym rakiem otrzewnej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka zostały przedstawione poniżej.

Tabela 44. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego dla porównania olaparyb vs obserwacja (z uwzględnieniem RSS)

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ	
	Olaparyb	Obserwacja
Koszt leczenia [PLN]	■	25 508
Koszt inkrementalny [PLN]	■	
Efekt [QALY]	2,66	1,58
Efekt inkrementalny [QALY]		1,08
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	■	
Cena zbytu netto produktu leczniczego Lynparza® dla której ICUR = 119 577 PLN/QALY	■	

W dożywotnim horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, rakiem jajowodu, pierwotnym rakiem otrzewnej w przypadku zastosowania olaparybu oraz obserwacji uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 2,66 QALY i 1,58 QALY (różnica olaparyb versus strategia „watch and wait” wynosi 1,08 QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność bez uwzględnienia RSS pokazują, że olaparyb, jest terapią droższą od komparatora biorąc pod uwagę koszt leczenia, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze strategią zakładającą wyłącznie obserwację pacjentek.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) u chorego z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, rakiem jajowodu, pierwotnym rakiem otrzewnej przy zastąpieniu strategii „watch and wait” olaparybem jest ■ od progu opłacalności kosztowej równego 119 577 PLN i wynosi ■ z perspektywy płatnika publicznego.

1.2.2.1. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej. Parametry uwzględnione w ramach analizy wrażliwości wraz z zakresem zmienności wartości tych parametrów oraz uzasadnieniem zmienności wartości stanowiących zakresy zamieszczono w rozdziale 1.2.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania olaparyb vs obserwacja (z uwzględnieniem RSS)

Wariant analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Koszt [PLN]		Efekt [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]	% spadek / wzrost ICUR w stosunku do analizy podstawowej
			Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator			
Analiza podstawowa	-	-	█	25 508	2,66	1,58	█	█	0,0%
Wielkość dawki dziennej olaparybu [mg]	800	675,9	█	25 508	2,66	1,58	█	█	-15,6%
Badanie CA125 w ramach obserwacji pacjentek	nie	tak	█	26 019	2,66	1,58	█	█	-0,2%
Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu	Independent survival model, rozkład lognormalny	Treatment adjusted model, rozkład Gamma	█	25 587	2,53	1,80	█	█	48,0%
Czas do przerwania terapii lub zgonu	Rozkład Weibulla, kryteria RECIST	Rozkład Weibulla, kryteria RECIST + CA125	█	25 508	2,65	1,57	█	█	-6,5%
Czas do drugiej kolejnej terapii lub zgonu	Rozkład Weibulla	Rozkład Gamma	█	25 685	2,67	1,59	█	█	0,3%
Czas od drugiej kolejnej terapii do zgonu	Rozkład Weibulla	Rozkład lognormalny	█	25 676	2,68	1,60	█	█	0,4%
		Rozkład lognormalny	█	25 629	2,69	1,61	█	█	0,6%
		0,760 (olaparyb) 0,764 (obserwacja) 0,708 (brak leczenia)	█	25 508	2,75	1,60	█	█	-5,6%
		0,750 (olaparyb) 0,759 (obserwacja) 0,717 (brak leczenia)	█	25 508	2,75	1,60	█	█	-5,9%
		0,769 (leczenie) 0,713 (brak leczenia)	█	25 508	2,76	1,61	█	█	-6,6%
		0,649	█	25 508	2,61	1,53	█	█	-0,7%
		0,718	█	25 508	2,70	1,62	█	█	0,7%
		5% koszty 3,5% efekty	█	25 508	2,56	1,55	█	█	6,8%
Użyteczności w stanach FST, SST	0,684		█				█	█	
Stopy dyskontowe	5% koszty 3,5% efekty		█				█	█	

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Wariant analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Koszt [PLN]		Efekt [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]	% spadek / wzrost ICUR w stosunku do analizy podstawowej
			Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator			
Miesięczny koszt terapii podtrzymującej z uwzględnieniem RSS: wielkość populacji włączonej do programu lekowego	Wariant podstawowy BIA	0% koszty	█	26 512	2,91	1,63	█	█	-13,7%
		0% efekty	█						
		5% koszty	█	25 508	2,91	1,63	█	█	-15,4%
		0% efekty	█						
		Wariant minimalny BIA	█	25 508	2,66	1,58	█	█	122,6%
		Wariant maksymalny BIA	█	25 508	2,66	1,58	█	█	-26,8%

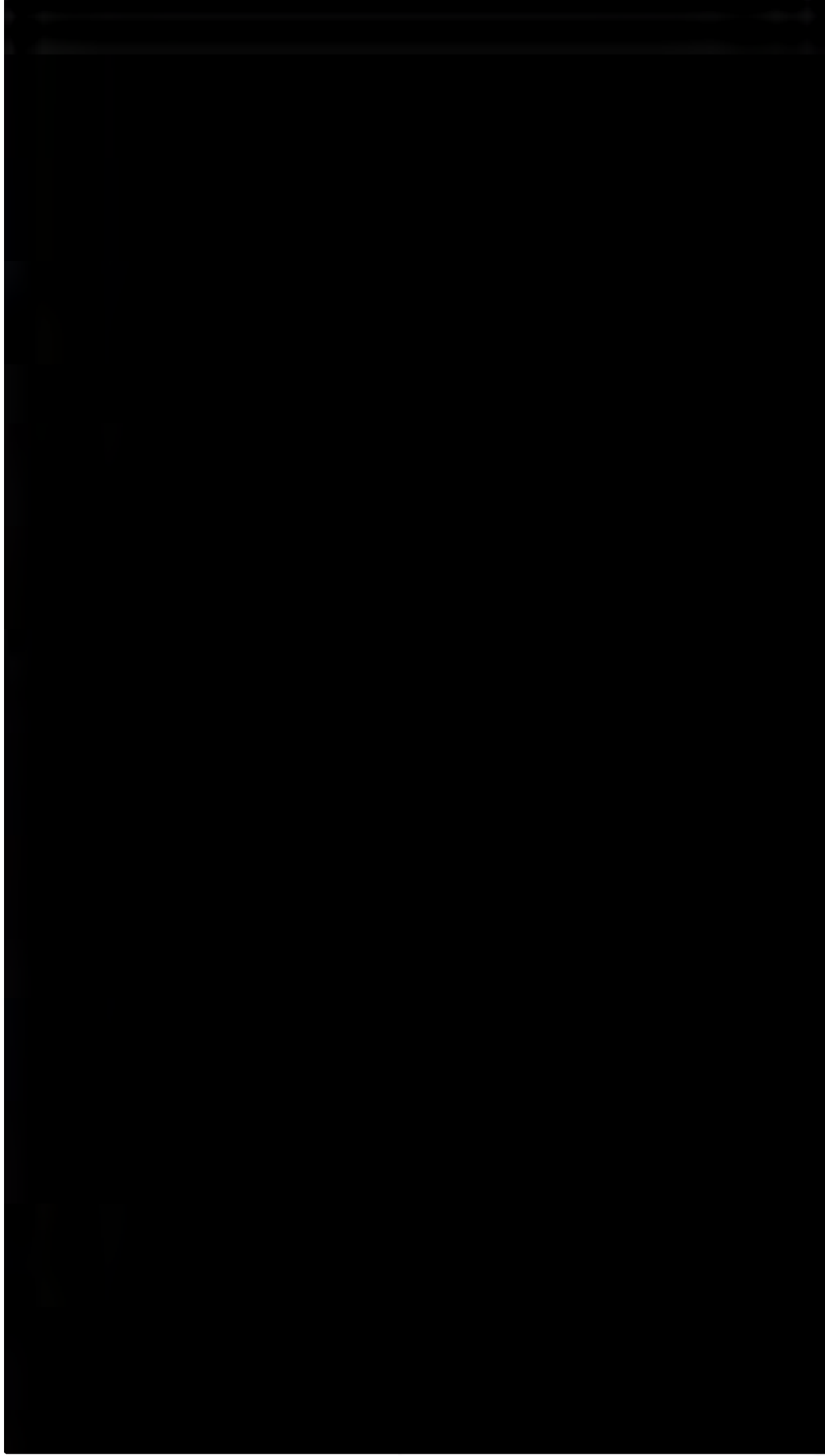
Analiza wrażliwości przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania olaparybu w porównaniu z obserwacją, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie produktem Lynparza® jest strategią droższą ale bardziej skuteczną w porównaniu z terapią opcjonalną. Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były:

- Alternatywna dawka dobowo olaparybu 675,9 mg (spadek ICUR o 15,6%),
- Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (spadek ICUR o 13,7%),
- Brak dyskontowania efektów zdrowotnych (spadek ICUR o 15,4%),
- Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu wyznaczony na podstawie rozkładu Gamma zgodnie z Treatment adjusted model (wzrost ICUR o 48,0%).

Dla oszacowań średniego miesięcznego kosztu terapii podtrzymującej z uwzględnieniem RSS w oparciu o minimalną i maksymalną wielkość populacji docelowej współczynnik ICUR w stosunku do wariantu podstawowego wzrasta o 122,6% (scenariusz minimalny) oraz spada o 26,8% (scenariusz maksymalny).

Graficzną prezentację wyników analizy wrażliwości przedstawiono poniżej.

Wykres 10. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania olaparib vs obserwacja (z uwzględnieniem RSS)



I.3. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową olaparybu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

Data ostatniego wyszukiwania: 10.09.2015 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie analizy ekonomiczne (Secord 2013 [41] oraz Smith 2015 [51]), których opis znajduje się w rozdziale 2.1.2.

I.4. Ograniczenia analizy

Przyjęcie w ramach niniejszej analizy ekonomicznej czasu leczenia olaparybem na poziomie czasu do wystąpienia progresji choroby, może stanowić ograniczenie z uwagi na fakt, iż efekty przyjęte w procesie modelowania określone zostały dla dłuższego czasu stosowania terapii podtrzymującej. Jednak w polskiej praktyce klinicznej wydłużenie czasu stosowania olaparybu nie będzie mogło mieć miejsca wobec wymogu przestrzegania zapisów programu lekowego, w którym jednym z kryteriów przerwania leczenia olaparybem jest wystąpienie progresji choroby [8]. Należy podkreślić, że przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu STUDY 19 [10] było pierwszorzędnym punktem końcowym, dlatego oparcie się na nim przy szacowaniu czasu leczenia olaparybem jest postępowaniem właściwym.

Dodatkowo, w celu zrównoważenia wpływu omawianego założenia na wielkość otrzymywanych w analizie efektów zdrowotnych, w modelu (analiza podstawowa) uwzględniono szereg założeń niekorzystnych dla wnioskowanej technologii medycznej. Między innymi do modelu wprowadzono:

- przyjęcie maksymalnej dopuszczalnej dobowej dawki olaparybu (800 mg) w całym horyzoncie analizy, w sytuacji gdy średnia dobową dawką uwzględniającą przerwy w stosowaniu oraz redukcję dawki (dopuszczalne i zgodnie z ChPL [4] oraz opisem programu lekowego [8]) produktu leczniczego Lynparza® w badaniu klinicznym wynosiła 675,9 mg (przyjęcie niższej dawki dobowej powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o 16% w stosunku do analizy podstawowej);
- przyjęcie użyteczności po zakończeniu terapii podtrzymującej na poziomie użyteczności dla stanu progresja choroby, pomimo wyższej wartości uzyskanej w oparciu o wyniki badania klinicznego [10] (0,649 vs 0,713) (przyjęcie wyższej wartości użyteczności dla stanu po zakończeniu terapii podtrzymującej powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o 7% w stosunku do analizy podstawowej);
- określenie progresji choroby w oparciu jedynie o kryteria RECIST, bez oznaczenia stężenia antygenu CA125 (określenie progresji w oparciu o RECIST oraz CA125 powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o 6% w stosunku do analizy podstawowej);
- czas do pierwszej kolejnej terapii określono w oparciu o rozkład lognormalny - najlepiej dopasowany w ramieniu komparatora (określenie czasu do pierwszej kolejnej terapii w oparciu o rozkład najlepiej dopasowany w ramieniu interwencji powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o 20% w stosunku do analizy podstawowej).

Jednoczesna zmiana w modelu powyższych czterech założeń na przedstawione parametry alternatywne (dawka dobową olaparybu 675,9 mg, użyteczność po zakończeniu terapii podtrzymującej 0,713, określenie progresji choroby w oparciu o kryteria RECIST + CA125 oraz określenie czasu do pierwszej kolejnej terapii w oparciu o rozkład najlepiej dopasowany w ramieniu interwencji) powoduje spadek wartości współczynnika ICUR o 42% w stosunku do analizy podstawowej.



1.5. Dyskusja i wnioski

Podsumowanie wyników

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jedną pacjentkę z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u której uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny w przypadku zastosowania olaparybu oraz obserwacji, uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 2,66 QALY i 1,58 QALY (różnica olaparyb versus strategia „watch and wait” wynosi 1,08 QALY).

Wyniki analizy koszty-użyteczność w wariacie bez uwzględnienia RSS pokazują, że olaparyb, jest terapią droższą od komparatora biorąc pod uwagę koszt leczenia, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze strategią zakładającą wyłącznie obserwację pacjentek: koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BCRA1* i/lub *BCRA2*

Wyniki analizy koszty-użyteczność w wariancie z uwzględnieniem RSS pokazują, że olaparyb, jest terapią droższą od komparatora biorąc pod uwagę koszt leczenia, jednakże zdecydowanie bardziej efektywną w porównaniu ze strategią zakładającą wyłącznie obserwację pacjentek: koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego.

Walidacja oszacowań

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną oszacowań poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

W publikacji Hettle 2015 [42] przeprowadzono walidację wykorzystanego w analizie modelu kohortowego semi-Markova *Cost utility model for Olaparib maintenance therapy for BRCA-mutated platinum-sensitive recurrent Ovarian cancer* [11] z wykorzystaniem trójstanowego modelu parametrycznego. Uzyskane wyniki wskazują na spójność otrzymanych rezultatów obu typów modeli. W tabeli poniżej przedstawiono porównanie prognozowanych median przeżycia całkowitego w modelu korporacyjnym oraz w modelu, w którym oszacowania zostały przeprowadzone z wykorzystaniem krzywej najlepiej dopasowanej bezpośrednio do danych z badania STUDY 19 [10].

Tabela 46. Walidacja modelu: wyniki publikacji Hettle 2015 [42]

Model	Mediana przeżycia całkowitego (populacja BRCAm ITT) [miesiące]	
	Olaparyb	Placebo
Model wykorzystany w analizie	38,5	31,5
Trzystanowy model parametryczny	38,0	30,0

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie została przeprowadzona, gdyż nie ma zastosowania w przypadku wybranej techniki analitycznej.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie analizy ekonomiczne: Secord 2013 [41] oraz Smith 2015 [51]. Bezpośrednie porównanie wyników publikacji Secord 2013 [41] z rezultatami bieżącego modelu jest utrudnione, ze względu na przyjęcie odmiennego horyzontu czasowego (Secord 2013 [41] – jeden rok, model wykorzystany w analizie – dożywotni) oraz odmiennie zdefiniowanego głównego punktu końcowego (Secord 2013 [41] – lata życia wolne od progresji choroby, model bieżący – QALY, LYG, lata wolne od chemioterapii lub zgonu). Zgodnie z wynikami analizy Secord 2013 [41] olaparyb bądź olaparyb poprzedzony testem mutacji *BRCA* jest technologią droższą oraz bardziej skuteczną w stosunku do obserwacji. Wynik ten jest zatem zbieżny z rezultatem obecnej analizy. Również porównanie wyników publikacji Smith 2015 [51] jest obarczone błędem z powodu odmiennego horyzontu czasowego (Smith 2015 [51] – jeden rok, model wykorzystany w analizie – dożywotni). Jednak wynik końcowy jest zgodny z rezultatem niniejszej analizy: olaparyb jest technologią droższą oraz bardziej skuteczną w stosunku do obserwacji.

Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [2] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 [46] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 39 859 PLN. Wysokość proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 39\,859$ PLN, tj. 119 577 PLN/QALY.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) [50], wartość progową współczynnika ICUR można przyjąć zgodnie z zasadą:

- $ICUR < PKB \text{ per capita}$ – technologia wysoce efektywna kosztowo,
- $PKB \text{ per capita} < ICUR < 3 \times PKB \text{ per capita}$ – technologia efektywna kosztowo,
- $ICUR > 3 \times PKB \text{ per capita}$ – technologia nieefektywna kosztowo.

W odniesieniu do wskazanego wyżej proggu opłacalności (119 577 PLN/QALY), można stwierdzić, że w przypadku wdrożenia proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka dodatkowy koszt uzyskania jednostki QALY dzięki zastosowaniu olaparybu zamiast strategii „watch and wait”

Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Lynparza® jest pierwszym lekiem z grupy inhibitorów PARP, zarejestrowanym w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Terapia olaparybem wiąże się z dodatkowym zyskiem zdrowotnym w populacji docelowej. Skuteczność olaparybu została potwierdzona w randomizowanym badaniu klinicznym STUDY 19 [10], w którym osiągnięto statystycznie znamienne wyższość olaparybu w porównaniu do obserwacji chorego (braku aktywnego leczenia) w zakresie: przeżycie bez progresji choroby oraz czas do pierwszej i drugiej kolejnej terapii [6].

Koszt uzyskania dodatkowego QALY, oszacowany w analizie koszty-żyteczność, w wariancie bez uwzględnienia RSS jest wyższy niż próg określony ustawą, co jest często obserwowane w przypadku leków stosowanych w chorobach sierocych, jednak w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka leczenie olaparybem jest terapią kosztowo-efektywną w porównaniu do strategii „watch and wait” (obserwacja pacjentek) w warunkach polskich: otrzymana wartość współczynnika ICUR znajduje się poniżej proggu opłacalności kosztowej w Polsce.

Decyzję o refundacji należałoby podejmować biorąc pod uwagę stosunkowo niewielką populację docelową oraz brak alternatywnej metody leczenia, przez co lek Lynparza® (olaparyb) będzie jedyną opcją terapeutyczną dla populacji określonej we wniosku.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W celu identyfikacji analiz ekonomicznych oceniających opłacalność zastosowania olaparybu u pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genach *BRCA1/2* przeszukano medyczne bazy danych: PubMed, Cochrane oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Zastosowano następujące ograniczenia:

- Kryteria włączenia:
 - Populacja zgodna z zapisami wnioskowanego programu lekowego [8] lub szersza,
 - Oceanią interwencję musi stanowić produkt leczniczy Lynparza®,
 - Analizy ekonomiczne (analizy koszty-użyteczność, analizy koszty-efektywność, analizy minimalizacji kosztów, analizy kosztów),
- Kryteria wykluczenia:
 - Brak oceny zastosowania produktu leczniczego Lynparza®,
 - Publikacje nie będące analizami ekonomicznymi.

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania

Tabela 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 10.09.2015r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	olaparib OR "olaparib" [Supplementary Concept] OR Lynparza OR Lynparza* OR "AZD 2281" OR AZD-2281 OR AZD2281 OR AZD221	352
2	economic* OR economics OR economic OR cost OR costs OR costing OR cost* OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR financ* OR CEA OR CUA OR CBA OR willingness-to-pay OR model OR model* OR decision tree OR probabilistic OR deterministic OR Markov OR simulation OR microsimulation	2 775 840
3	I AND 2	68

Tabela 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 09.09.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	olaparib OR Lynparza OR Lynparza* OR "AZD 2281" OR AZD-2281 OR AZD2281 OR AZD221	37
2	I in Economic Evaluations	0

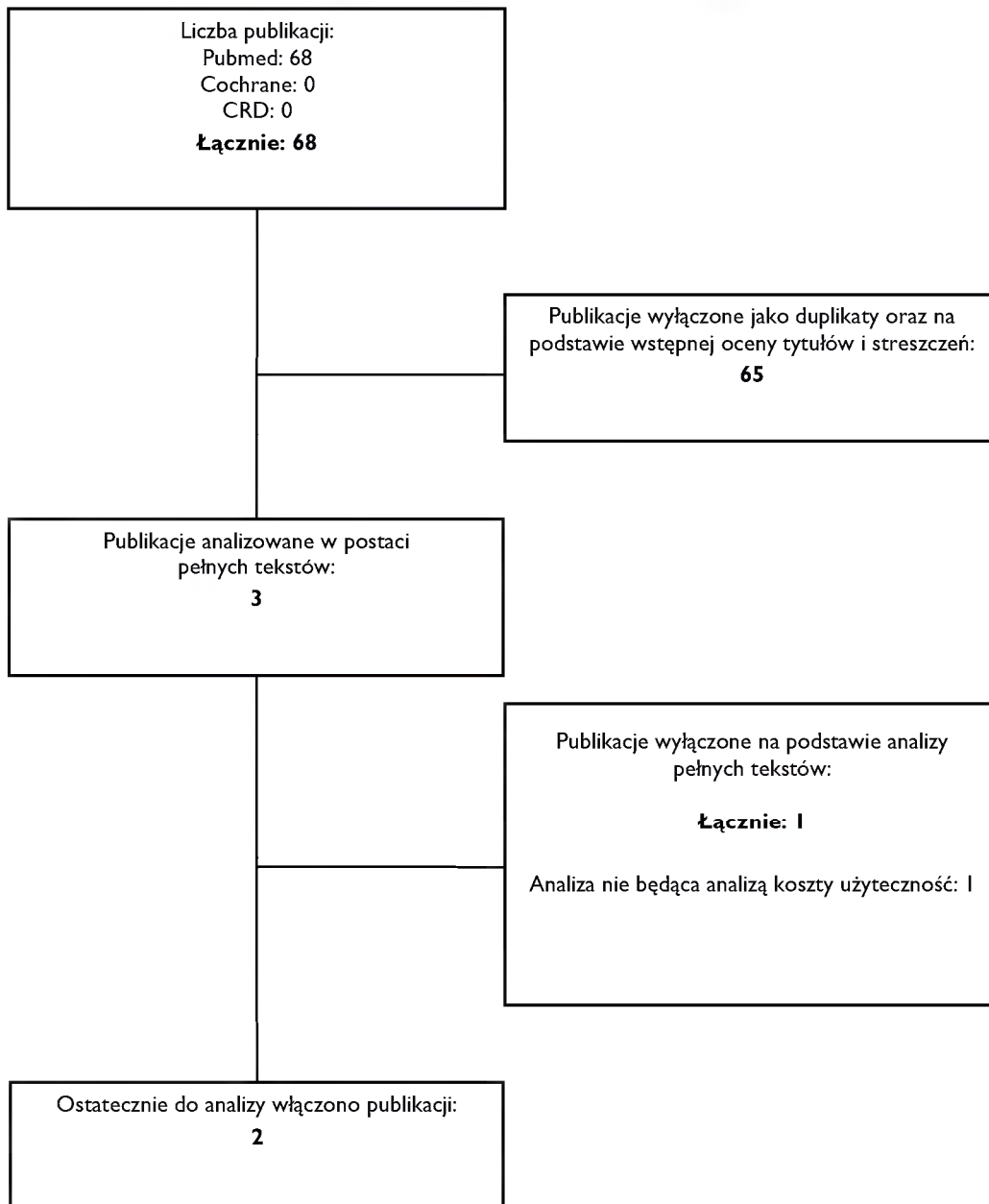
Tabela 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 09.09.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	olaparib OR Lynparza OR Lynparza* OR "AZD 2281" OR AZD-2281 OR AZD2281 OR AZD221	2
2	I in NHS EED	0

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BCRA1* i/lub *BCRA2*

2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 50. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Publikacja Secord 2013 [41]	
Interwencje	Olaparyb stosowany u pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika (nazywana dalej Olaparyb _{NonBRCA+BRCA}), Wykonanie testu na obecność mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> , a następnie zastosowanie olaparybu u pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z mutacją w genach <i>BRCA1/2</i> (nazywana dalej Olaparyb _{BRCA}), obserwacja
Populacja	Platynowrażliwy nawrotowy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania
Technika analityczna	Model Markowa, analiza typu koszty-efektywność
Horyzont	Roczny horyzont czasowy
Dyskontowanie	Brak dyskontowania
Kraj	Stany Zjednoczone
Waluta	\$
Perspektywa	Społeczna
Składowe kosztów	Koszt olaparybu, koszt testu mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> , koszt chemioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty opieki hospicyjnej
Punkty końcowe (kliniczne)	Czas wolny od progresji choroby (PFS), Zyskany rok życia wolny od progresji choroby (PF-YLS, ang. <i>progression-free year of life saved</i>)
Wyniki i wnioski	Zestawienie wyników zdrowotnych [średni PFS]: Olaparyb _{NonBRCA+BRCA} : 9,2 miesiąca Olaparyb _{BRCA} : 7,1 miesiąca Obserwacja: 6,4 miesiąca
	Zestawienie kosztów całkowitych: Olaparyb _{NonBRCA+BRCA} : \$70 300 Olaparyb _{BRCA} : \$30 478 Obserwacja: \$18 960
	ICER [\$/PF-YLS] Olaparyb _{BRCA} vs Obserwacja: 193 442 Olaparyb _{NonBRCA+BRCA} vs Olaparyb _{BRCA} : 234 128
Publikacja Smith 2015 [51]	
Interwencje	Porównanie kosztów: obserwacji (brak aktywnego leczenia) vs leczenia podtrzymującego olaparybem dla pacjentek z mutacją genów <i>BRCA 1/2</i> oraz bez wystąpienia mutacji. Wszystkie pacjentki otrzymują 6 cykli paklitakselu oraz karboplatyny, a następnie poddane są obserwacji lub leczeniu podtrzymującym olaparybem. Pacjentki z mutacją w genach <i>BRCA 1/2</i> otrzymują średnio 11 cykli olaparybu, a pacjentki bez mutacji średnio 7 cykli.
Populacja	Platynowrażliwy nawrotowy rak jajnika (populacja pacjentek z USA)
Technika analityczna	Analiza typu koszty-efektywność, modelowanie i obliczenia przy użyciu programu
Horyzont	TreeAge Pro.
Dyskontowanie	Roczny horyzont czasowy Brak dyskontowania
Kraj	Stany Zjednoczone
Waluta	\$
Perspektywa	Ubezpieczyciela (Medicare, 2014)
Składowe kosztów	Koszt paklitakselu, karboplatyny, olaparybu, chemioterapii, wizyt kontrolnych, badania stężenia antygenu CA 125, tomografii klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy,
Punkty końcowe (kliniczne)	Czas wolny od progresji choroby (PFS), Zyskany rok życia wolny od progresji choroby (PF-YLS, ang. <i>progression-free year of life saved</i>)
Wyniki i wnioski	Zestawienie wyników zdrowotnych dla strategii leczenia: [średni PFS] (uzyskany z wcześniej opublikowanego badania Ledermann 2014):
	<ul style="list-style-type: none"> dla pacjentek z mutacją genów <i>BRCA 1/2</i> Obserwacja : 4,3 miesiąca Olaparyb: 11,2 miesiąca dla pacjentek bez mutacji: Obserwacja : 5,5 miesiąca Olaparyb: 7,4 miesiąca

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Zestawienie kosztów całkowitych

- dla pacjentek z mutacją genów *BRCA 1/2* (koszty liczone w grupie 1110 pacjentek):

Obserwacja: \$5,5 mln

Olaparyb: \$169,2 mln (ICER \$258,864 PF-LYS)

- dla pacjentek bez mutacji (koszty liczone w grupie 4439 pacjentek)

Obserwacja: \$22,1 mln

Olaparyb: \$444,2 mln (ICER \$258,864 PF-LYS)

ICER [\$/PF-YLS]

Olaparyb (z mutacją genów) vs Obserwacja: \$258,864 per PF-LYS

Olaparyb (bez mutacji) vs Obserwacja: \$600,552 per PF-LYS

2.2. Strategie wyszukiwania użyteczności

W celu identyfikacji publikacji zawierających informacje o jakości życia pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej przeszukano medyczne bazy danych: PubMed oraz CEA Registry. Zastosowano następujące ograniczenia:

- Kryteria włączenia:
 - Publikacje będące pierwotnym źródłem danych,
 - Badana populacja zgodna z populacją analizy ekonomicznej,
 - Raportowano użyteczności (odrzucono publikacje prezentujące jakość życia bez podania wartości użyteczności),
 - Jakość życia chorych z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej przedstawiona w publikacji możliwa do przyporządkowania stanom modelu.
- Kryteria wykluczenia:
 - Publikacje wtórne,
 - Publikacje opisujące walidację skal stosowanych w ocenie jakości życia,
 - Publikacje raportujące jakość życia pacjentów w sposób opisowy (bez wyników ilościowych),
 - Case studies.

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 51. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 10.09.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	((("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Ovary"[Mesh]) OR ovar*)) AND ((cancer* OR tumor OR tumour OR malignan* OR carcinom* OR neoplas*)))) OR (((("Fallopian Tube Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Fallopian Tubes"[Mesh]) OR Fallopian Tube*)) AND ((cancer* OR tumor OR tumour OR malignan* OR carcinom* OR neoplas*)))) OR (((("Peritoneum"[Mesh]) OR Peritoneum)) AND ((cancer* OR tumor OR tumour OR malignan* OR carcinom* OR neoplas*))))))	125 793
2	((,EQ 5D" OR EuroQoL OR Euro-QoL OR "short form 36" OR SF36 OR "SF 36" OR HUI OR "health utility index" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade off" OR TTO) AND (QoL OR "Quality of Life" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR "cost utility"))	19 062
3	1 AND 2	34

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płytynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

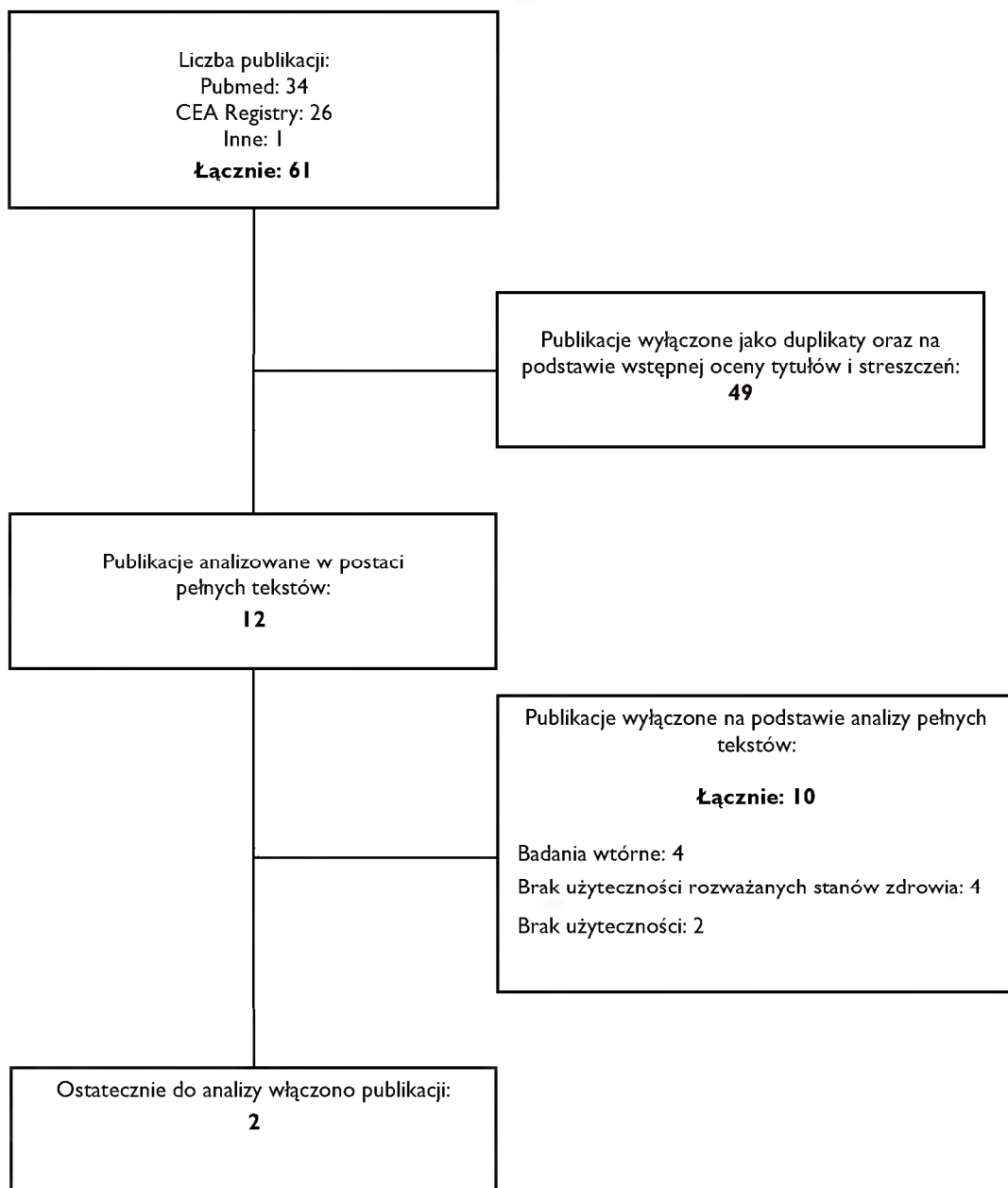
Tabela 52. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 10.09.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania	
		Publikacje	Użyteczności
I	ovarian cancer	26	119

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 53. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)				
				VAS		TTO		
				mediana	średnia	mediana	średnia	średnia
Fisher 2013 [43]	Analiza koszty efektywność porównująca zastosowanie trabectedinu + pegylowanej dokсорubicyny liposomalnej (PLD) z zastosowaniem wyłącznie PLD w leczeniu pacjentów z platinowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika	Jakość życia związana ze zdrowiem pacjentów wyznaczona została za pomocą kwestionariusza EuroQol	Pacjenci chorzy na platinowrażliwego nawrotowego raka jajnika u których nie spodziewane są korzyści z ponownego leczenia terapią opartą na platynie	0.75 (0.32-1)	0.72 (0.21)	0.95 (0.03-0.97)	0.83 (0.25)	
				0.67 (0.24-0.94)	0.62 (0.19)	0.93 (0.03-0.97)	0.81 (0.26)	
				0.56 (0.22-0.86)	0.5 (0.21)	0.67 (0.03-0.97)	0.60 (0.31)	
Havrilesky 2009 [44]	Zdefiniowanie zestawu opisów stanów zdrowia oraz jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów chorych na raka jajnika	Jakość życia związana ze zdrowiem pacjentów wyznaczona została za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) oraz metody handlowania czasem (TTO)	13 pacjentów chorych na raka jajnika oraz 37 ochotników	0.39 (0.17-0.91)	0.4 (0.19)	0.67 (0.17-0.97)	0.61 (0.24)	
				0.43 (0.22-0.89)	0.44 (0.20)	0.50 (0.03-0.93)	0.50 (0.34)	
				0.41 (0.15-0.85)	0.45 (0.23)	0.50 (0.03-0.93)	0.55 (0.29)	
				0.39 (0.06-0.90)	0.37 (0.22)	0.50 (0.03-0.97)	0.49 (0.36)	

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płynnowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)				
				nawrotowy rak jajnika, progresja / stopień toksyczności 3-4	0.17 (0.05-0.92)	0.27 (0.23)	0.50 (0.03-0.93)	0.47 (0.34)
				nawrotowy rak jajnika, progresja / stopień toksyczności 1-2	0.37 (0.02-0.80)	0.36 (0.20)	0.42 (0.03-0.93)	0.40 (0.33)
				końcowe stadium raka jajnika	0.08 (0.01-1)	0.16 (0.25)	0.03 (0.03-0.83)	0.16 (0.25)
				Przedstawione zostały również użyteczności dotyczące stanu zdrowia związanego z przeprowadzanymi badaniami oraz chemioterapią				

2.4. Koszty uwzględnionych w analizie produktów leczniczych

2.4.1. Leki stosowane w ramach chemioterapii raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej

Tabela 55. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych [29]

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania /mg [PLN]	Liczba sprzedanych opakowań (czerwiec 2014 r. – maj 2015 r.)	Liczba sprzedanych mg (czerwiec 2014 r. – maj 2015 r.)	Udział procentowy w licznie sprzedanych mg	Kwota refundacji (czerwiec 2014 r. – maj 2015 r.)	Cena za mg w oparciu o kwotę refundacji
Carboplatinum (1005.0, Carboplatinum)										
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	I fiol. po 5 ml	5909990816156	19,28	19,28	0,3856	1 468	73 423	0,3%	19 670,67	0,26791
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	I fiol. po 15 ml	5909990816163	42,53	42,53	0,28353	4 753	712 887	2,6%	161 615,63	0,22671
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	I fiol. po 45 ml	5909990816170	107,16	107,16	0,23813	6 145	2 765 162	10,0%	573 717,66	0,20748
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	I fiol. po 60 ml	5909990816187	183,71	183,71	0,30618	3 574	2 144 286	7,7%	549 950,67	0,25647
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	I fiol. po 100 ml	5909990816194	273,29	273,29	0,27329	29	28 679	0,1%	6 188,72	0,21579
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	I fiol.a 5 ml	5909990450015	22,68	22,68	0,4536	4	180	0,0%	52,06	0,2892
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	I fiol.a 15 ml	5909990450022	48,76	48,76	0,32507	18	2 752	0,0%	795,60	0,2891

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płasynowrazliwym nowotworem surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba sprzedanych opakowań (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Liczba sprzedanych mg (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Udział procentowy w licznie sprzedanych mg	Kwota refundacji (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Cena za mg w oparciu o kwotę refundacji
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	I fiola 45 ml	5909990450039	147,42	147,42	0,3276	73	32 750	0,1%	7 499,75	0,229	
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	I fiola 60 ml	590999062753	197,32	197,32	0,32887	0	0	0,0%	0,00	nd	
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	I fiola 100 ml	590999062760	283,5	283,5	0,2835	0	0	0,0%	0,00	nd	
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	I fiola 5 ml	5909990776726	16,44	16,44	0,3288	3 529	176 461	0,6%	40 374,64	0,2388	
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	I fiol. a 15 ml	5909990776733	45,36	45,36	0,3024	9 905	1 485 786	5,4%	329 231,99	0,22159	
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	I fiol. a 45 ml	5909990776740	113,4	113,4	0,252	11 216	5 047 368	18,2%	1 068 555,66	0,21171	
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	I fiola 60 ml	5909990851058	175,94	175,94	0,29323	1 251	750 806	2,7%	156 317,40	0,2082	
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	I fiola 45 ml	5909990787371	131,99	131,99	0,29331	10 537	4 741 761	17,1%	1 071 052,18	0,22588	
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	I fiola 5 ml	5909990787388	14,66	14,66	0,2932	3 321	166 038	0,6%	46 773,09	0,2817	

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotnym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość	Kod EAN	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania /mg [PLN]	Liczba sprzedanych opakowań (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Liczba sprzedanych mg (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Udział procentowy w licznie sprzedanych mg	Kwota refundacji (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Cena za mg w oparciu o kwotę refundacji
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	I fiola 15 ml	5909990787395	44	44	0,29333	7 272	1 090 800	3,9%	291 207,45	0,26697
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	I fiola 60 ml	5909990787401	175,99	175,99	0,29332	5 960	3 576 151	12,9%	908 526,39	0,25405
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	I fiola 5 ml	5909990477418	26,08	26,08	0,5216	2 012	100 611	0,4%	28 191,28	0,2802
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	I fiola 15 ml	5909990477425	44,01	44,01	0,2934	4 587	687 977	2,5%	173 888,66	0,25275
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	I fiola 45 ml	5909990477432	107,4	107,4	0,23867	9 120	4 103 855	14,8%	920 037,95	0,22419
Gemcitabinum (1020.0, Gemcitabinum)										
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	I fiola 5 ml	5909990832958	20,86	20,86	0,1043	16 607	3 321 427	3,2%	306 167,95	0,09218
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	I fiola 50 ml	5909990832965	208,66	208,66	0,10433	11 070	22 139 331	21,6%	1 495 178,36	0,06753
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	I fiola 10 ml	5909990775200	20,41	20,41	0,10205	8 411	1 682 231	1,6%	123 042,95	0,07314
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	I fiola 50 ml	5909990775224	72,58	72,58	0,07258	10 315	10 314 988	10,1%	404 037,32	0,03917
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	I fiola 2 g	5909990818143	141,75	141,75	0,07088	456	912 014	0,9%	45 143,37	0,0495

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba sprzedanych opakowań (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Liczba sprzedanych mg (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Udział procentowy w licznie sprzedanych mg	Kwota refundacji (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Cena za mg w oparciu o kwotę refundacji
Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	I fiol.	5909990765577	19,28	19,28	0,0964	753	150 660	0,1%	11 312,21	0,07508	
Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	I fiol.	5909990765584	73,71	73,71	0,07371	765	764 540	0,7%	51 994,63	0,06801	
Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	I fiol.	5909990924868	130,41	130,41	0,06521	37	74 921	0,1%	2 919,22	0,03896	
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	I fiol.a 5 ml	5909990932580	20,41	20,41	0,10205	89	17 732	0,0%	1 417,99	0,07997	
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	I fiol.a 25 ml	5909990932597	102,06	102,06	0,10206	498	498 444	0,5%	23 763,37	0,04768	
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	I fiol.a 50 ml	5909990932603	204,12	204,12	0,10206	327	654 390	0,6%	48 910,65	0,07474	
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	I fiol.a 2 ml	5909990976072	20,86	20,86	0,1043	10 168	2 033 642	2,0%	126 173,83	0,06204	
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	I fiol.a 10 ml	5909990976089	104,33	104,33	0,10433	13 329	13 328 963	13,0%	830 664,98	0,06232	
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	I fiol.a 15 ml	5909990976096	147,42	147,42	0,09828	157	236 043	0,2%	14 160,33	0,05999	

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba sprzedanych opakowań (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Liczba sprzedanych mg (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Udział procentowy w licznie sprzedanych mg	Kwota refundacji (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Cena za mg w oparciu o kwotę refundacji
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	I fioła 20 ml	5909990976102	208,66	208,66	0,10433	0,10433	-1 093	-2 185 261	-2,1%	78 760,95	-0,03600
Gemliquid, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	I fioła 20 ml	5909990770052	39,69	20,87	0,10435	0,10435	5	1 004	0,0%	82,94	0,08261
Gemliquid, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	I fioła 100 ml	5909990770076	198,45	104,33	0,10433	0,10433	21	20 632	0,0%	1 191,42	0,05775
Gemsol, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	I fioła 5 ml	5909990870998	39,69	20,87	0,10435	0,10435	4 418	883 539	0,9%	61 578,11	0,06969
Gemsol, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	I fioła 25 ml	5909990871032	198,45	104,33	0,10433	0,10433	6 718	6 718 316	6,6%	322 802,86	0,04805
Gemsol, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2000 mg	I fioła 50 ml	5909990871049	396,9	208,66	0,10433	0,10433	3 219	6 438 773	6,3%	255 557,39	0,03969
Doxorubicinum (1014.1, Doxorubicinum)											
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	I fioła 25 ml	5909990471027	38,56	38,56	0,7712	0,7712	26 151	1 307 566	22,5%	906 669,94	0,6934
Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	I fioł.liof. (+ rozp. 5 ml)	5909990235612	11,48	8,16	0,816	0,816	101	1 009	0,0%	915,16	0,90700
Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	I fioł.liof.	5909990235711	38,56	38,56	0,7712	0,7712	289	14 450	0,2%	10 394,29	0,71932

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z pletynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania /mg [PLN]	Liczba sprzedanych opakowań (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Liczba sprzedanych mg (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Udział procentowy w licznie sprzedanych mg	Kwota refundacji (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Cena za mg w oparciu o kwotę refundacji
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fioła 5 ml	5909990429011	9,07	8,16	8,16	0,816	4 502	45 021	0,8%	40 008,65	0,88866
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fioła 25 ml	5909990429028	45,36	40,82	40,82	0,8164	7 490	374 507	6,4%	248 906,34	0,66462
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fioła 50 ml	5909990614837	90,72	81,64	81,64	0,8164	1 331	133 142	2,3%	85 745,45	0,64401
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fioła 100 ml	5909990614844	181,44	163,28	163,28	0,8164	1 900	379 963	6,5%	227 472,30	0,59867
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fioła 5 ml	5909990859405	16,89	8,16	8,16	0,816	7 107	71 067	1,2%	63 058,55	0,88731
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fioła 10 ml	5909990859443	31,75	16,33	16,33	0,8165	741	14 818	0,3%	12 518,91	0,84484
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fioła 25 ml	5909990859474	40,82	40,82	40,82	0,8164	17 065	853 260	14,7%	629 208,91	0,73742
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fioła 75 ml	5909990859481	108,86	108,86	108,86	0,72573	1 474	221 038	3,8%	139 790,77	0,63243
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fioła 100 ml	5909990859535	145,15	145,15	145,15	0,72575	6 628	1 325 551	22,8%	836 297,17	0,63091
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fioła 5 ml	5909990851386	7,71	7,71	7,71	0,771	4 223	42 234	0,7%	31 818,21	0,75337

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania /mg [PLN]	Liczba sprzedanych opakowań (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Liczba sprzedanych mg (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Udział procentowy w licznie sprzedanych mg	Kwota refundacji (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Cena za mg w oparciu o kwotę refundacji
Doxorubicinum											
Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	I fiol. a 25 ml	5909990851393	34,02	34,02	0,6804	12 547	627 330	10,8%	399 401,58	0,63667	
Doxorubicinum											
Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	I fiol.a 100 ml	5909990851409	141,75	141,75	0,70875	1 067	213 368	3,7%	108 554,59	0,50877	
Doxorubicinum											
Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	I fiol.a 10 ml	5909991030599	18,14	16,33	0,8165	150	3 000	0,1%	2 147,27	0,71566	
Doxorubicinum liposomanum pegylatum (1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum)											
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	I fiol.a 10 ml	5909990983018	1927,8	1927,8	96,39	17 702	354 038	100,0%	27 062 355,70	76,43911255	
Topotecanum (1038.1, Topotecanum inj.)											
Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg											
Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	I fiol.a 17 ml	5909990489626	453,15	453,15	113,288	128	514	1,4%	27 608,44	53,7506	
Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg											
Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	I fiol.	5909990845187	102,06	102,06	102,06	338	338	0,9%	13 400,05	39,6346	
Potactasol, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg											
Potactasol, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	I fiol.	5909990845194	351,54	351,54	87,885	166	664	1,8%	22 974,67	34,6249	
Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4 ml											
Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4 ml	5 fiol.a 4 ml	5909990904297	1672,65	1672,65	83,6325	16	321	0,9%	19 544,63	60,9589	

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płytynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba sprzedanych opakowań (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Liczba sprzedanych mg (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Udział procentowy w licznie sprzedanych mg	Kwota refundacji (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Cena za mg w oparciu o kwotę refundacji
Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fioła 1 ml	5909990717125	850,5	680,4	136,08	861	4 305	109 111,41	11,5%	109 111,41	25,3469
Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fioła 4 ml	5909990717149	2721,6	2721,6	136,08	337	6 731	191 265,04	18,0%	191 265,04	28,4142
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fioła 1 ml	5909990924660	82,22	82,22	82,22	5 308	5 308	315 101,88	14,2%	315 101,88	59,3681
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fioła 2 ml	5909990924677	164,43	164,43	82,215	824	1 649	80 200,48	4,4%	80 200,48	48,6471
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fioła 4 ml	5909990924684	328,86	328,86	82,215	1 723	6 891	264 015,53	18,4%	264 015,53	38,313
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fioła 1 ml	5909990984756	82,22	82,22	82,22	3 205	3 205	88 894,82	8,5%	88 894,82	27,737
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fioła 4 ml	5909990984770	328,86	328,86	82,215	1 599	6 396	184 605,35	17,1%	184 605,35	28,8605
Pacitaxelum (1032.0, Paclitaxelum)											
Pacitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fioła 16,7 ml	5909990874361	55,57	55,57	0,5557	5 992	599 247	231 506,67	3,7%	231 506,67	0,38633
Pacitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fioła 25 ml	5909990874385	79,38	79,38	0,5292	466	69 871	26 084,52	0,4%	26 084,52	0,37332

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z pletynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem jajnika z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba sprzedanych opakowań (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Liczba sprzedanych mg (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Udział procentowy w licznie sprzedanych mg	Kwota refundacji (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Cena za mg w oparciu o kwotę refundacji
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	I fioła 50 ml	5909990874408	158,76	158,76	0,5292	9 214	2 764 290	17,1%	888 876,70	0,32156	
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	I fioła 100 ml	5909990874446	328,86	328,86	0,5481	467	279 903	1,7%	91 766,53	0,32785	
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	I fioła 5 ml	5909990018383	45,36	45,36	1,512	2 888	86 650	0,5%	35 100,97	0,40509	
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	I fioła 16,7 ml	5909990018390	150,82	150,82	1,5082	11 201	1 120 055	6,9%	405 889,75	0,36238	
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	I fioła 25 ml	5909990018406	226,8	226,8	1,512	2 330	349 531	2,2%	128 971,52	0,36898	
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	I fioła 50 ml	5909990018420	453,6	453,6	1,512	3 240	971 947	6,0%	351 822,78	0,36198	
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	I fioła 5 ml	5909990840267	28,35	28,35	0,945	1 250	37 492	0,2%	23 408,64	0,62437	
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	I fioła 16,7 ml	5909990840274	55,57	55,57	0,5557	5 787	578 738	3,6%	267 255,40	0,46179	
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	I fioła 50 ml	5909990840281	158,76	158,76	0,5292	5 618	1 685 390	10,4%	763 724,24	0,45314	

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płasynowrazliwym nowotworem surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania /mg [PLN]	Liczba sprzedanych opakowań (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Liczba sprzedanych mg (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Udział procentowy w liczbie sprzedanych mg	Kwota refundacji (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Cena za mg w oparciu o kwotę refundacji
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	I fiola 25 ml	5909991037086	92,99	92,99	0,61993	51	7 603	0,0%	3 030,07	0,39854	
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	I fiola 100 ml	5909991037093	318,65	318,65	0,53108	172	103 177	0,6%	36 229,81	0,35114	
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	I szt. - I fiola 300 mg	5909990422463	476,28	476,28	1,5876	904	271 236	1,7%	119 575,98	0,44086	
Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	I fiola 30 mg	5909991060619	56,7	56,7	1,89	11	335	0,0%	242,66	0,72435	
Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	I fiola 100 mg	5909991060633	170,1	170,1	1,701	147	14 729	0,1%	9 229,28	0,62659	
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	I fiola 50 ml	5909990668878	309,58	309,58	1,03193	15 694	4 708 091	29,1%	2 112 372,58	0,44867	
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	I fiola 5 ml	5909990976010	42,78	42,78	1,426	4 645	139 350	0,9%	88 752,21	0,6369	
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	I fiola 16,67 ml	5909990976027	104,78	104,78	1,0478	14 049	1 404 936	8,7%	693 067,60	0,49331	
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	I fiola 43,33 ml	5909990976034	885,65	885,65	3,40635	3 608	937 996	5,8%	416 282,82	0,4438	

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinumwrażliwym nawrotnym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba sprzedanych opakowań (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Liczba sprzedanych mg (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Udział procentowy w liczbie sprzedanych mg	Kwota refundacji (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Cena za mg w oparciu o kwotę refundacji
Cyclophosphamidum (1010.2, Cyclophosphamidum p.o.)										
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	76,15	76,15	0,03046	1 040	2 599 933	100,0%	76 756,38	0,029522445
Docetaxelum (1013.0, Docetaxelum)										
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 4 ml	5909990810994	155,36	155,36	1,942	12 202	976 136	21,9%	1 579 314,19	1,61792
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 7 ml	5909990811007	1548	1548	11,0571	10 643	1 489 986	33,4%	2 562 915,77	1,72009
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiola 2 ml	5909990777006	249,48	249,48	12,474	2 399	47 973	1,1%	64 300,78	1,34037
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiola 8 ml	5909990777020	1020,6	1020,6	12,7575	3 678	294 213	6,6%	363 782,48	1,23646
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiola 16 ml	5909990850280	1099,98	1099,98	6,87488	941	150 532	3,4%	146 259,48	0,97162
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 1 ml	5909990994557	56,7	56,7	2,835	6 048	120 962	2,7%	141 574,45	1,17041
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 4 ml	5909990994564	155,36	155,36	1,942	5 853	468 204	10,5%	713 386,52	1,52367
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 8 ml	5909990994601	310,72	310,72	1,942	739	118 185	2,7%	116 397,29	0,98487

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z pletynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba sprzedanych opakowań (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Liczba sprzedanych mg (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Udział procentowy w licznie sprzedanych mg	Kwota refundacji (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Cena za mg w oparciu o kwotę refundacji
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka 2 ml	5909990786466	62,37	62,37	3,1185	3,1185	2 033	40 652	0,9%	69 820,75	1,7175
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka 8 ml	5909990786473	249,48	249,48	3,1185	3,1185	1 753	140 245	3,1%	162 209,35	1,15661
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka 16 ml	5909990786480	498,96	498,96	3,1185	3,1185	353	56 482	1,3%	85 817,64	1,51937
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328	907,2	907,2	11,34	11,34	1 292	103 327	2,3%	138 375,52	1,3392
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	5909990994342	1360,8	1360,8	11,34	11,34	0	0	0,0%	0,00	nd
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	5909990994359	1814,4	1814,4	11,34	11,34	957	153 110	3,4%	203 238,60	1,3274
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	5909990994366	2041,2	2041,2	11,34	11,34	9	1 700	0,0%	1 652,40	0,972
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	5909991030001	226,8	226,8	11,34	11,34	2 121	42 426	1,0%	56 838,23	1,3397
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka 8 ml	5909991063306	476,28	476,28	2,97675	2,97675	0	0	0,0%	0,00	nd

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania /mg [PLN]	Liczba sprzedanych opakowań (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Liczba sprzedanych mg (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Udział procentowy w liczbie sprzedanych mg	Kwota refundacji (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Cena za mg w oparciu o kwotę refundacji
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	I fioła 1 ml	5909991063320	62,37	62,37	3,1185	0	0	0,0%	0,00	nd
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	I fioła 4 ml	5909991063337	155,36	155,36	1,942	0	0	0,0%	0,00	nd
Cisplatinum (1008.0, Cisplatinum)										
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	I fioła 50 ml	5909990180820	22,68	22,68	0,9072	248	6 194	0,1%	5 614,36	0,90642
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	I fioła 100 ml	5909990180837	39,69	39,69	0,7938	6 727	336 361	3,4%	208 951,59	0,62121
Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	I fioła 10 ml	5909991069698	9,41	9,41	0,941	1 366	13 656	0,1%	11 836,84	0,86679
Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	I fioła 50 ml	5909991069704	44,23	44,23	0,8846	1 790	89 500	0,9%	57 890,89	0,64682
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	I fioła 10 ml	5909990722600	9,07	9,07	0,907	30 235	302 347	3,0%	223 204,50	0,73824
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	I fioła 50 ml	5909990722631	36,29	36,29	0,7258	52 544	2 627 213	26,3%	1 593 392,41	0,6065
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	I fioła 100 ml	5909990722648	70,88	70,88	0,7088	28 546	2 854 599	28,6%	1 735 977,47	0,60813

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z pletynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania /mg [PLN]	Liczba sprzedanych opakowań (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Liczba sprzedanych mg (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Udział procentowy w licznie sprzedanych mg	Kwota refundacji (czerwiec 2014 r. - maj 2015 r.)	Cena za mg w oparciu o kwotę refundacji
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiola 10 ml	5909990958481	9,48	9,48	0,948	906	9 061	0,1%	7 060,77	0,77925	
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiola 50 ml	5909990958504	44,23	44,23	0,8846	3 635	181 762	1,8%	102 045,73	0,56142	
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiola 100 ml	5909990958535	79,38	79,38	0,7938	0	0	0,0%	0,00	nd	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,8	6,8	0,68	16 014	160 137	1,6%	109 125,15	0,68145	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiola 25 ml	5909990838752	21,55	21,55	0,862	0	0	0,0%	0,00	nd	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	36,29	36,29	0,7258	32 138	1 606 896	16,1%	758 223,33	0,47186	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	68,04	68,04	0,6804	17 748	1 774 804	17,8%	825 685,72	0,46523	
Etoposidum (10 i 6.0, Etoposidum)											
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiola 5 ml	5909990776115	22,68	17,01	0,1701	57 800	5 779 968	35,9%	981 695,51	0,16984	
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiola 10 ml	5909990776214	45,36	34,02	0,1701	35 039	7 007 823	43,5%	1 187 389,39	0,16944	

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nowotworem surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość	Kod EAN	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość limitu finansowania /mg [PLN]	Liczba sprzedanych opakowań (czerwiec 2014 r. – maj 2015 r.)	Liczba sprzedanych mg (czerwiec 2014 r. – maj 2015 r.)	Udział procentowy w licznie sprzedanych mg	Kwota refundacji (czerwiec 2014 r. – maj 2015 r.)	Cena za mg w oparciu o kwotę refundacji
Etoposid - Ebawe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fioła 20 ml	5909990776313	90,72	68,04	0,1701	4 710	1 883 993	11,7%	3 19 982,78	0,16984
Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fioła 5 ml	5909991070083	17,01	17,01	0,1701	13 712	1 371 158	8,5%	2 14 717,77	0,1566
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fioła 5 ml	5909991198121	14,74	14,74	0,1474	54	5 405	0,0%	669,43	0,12385
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fioła 12,5 ml	5909991198138	36,86	36,86	0,14744	12	3 056	0,0%	435,17	0,1424

2.4.2. Leki stosowane w ramach leczenia bólu nowotworowego

Tabela 56. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych [29]

Substancja	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności pacjenta	Dawka dzienna [mg]	Koszt/ dawkę dzienną [PLN]
Ketoprofenum	Profenid, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	11,83	10,31	6,68	50%	200	0,3433
Tramadolium	Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl.	66,70	66,70	0,00	bezpłatny	250	1,6675
Morphinum	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	68,70	68,70	0,00	bezpłatny	100	2,2900

2.5. Zdarzenia niepożądane – katalog świadczeń szpitalnych (katalog: JGP, świadczeń odrębnych oraz do sumowania)

Tabela 57. Katalog Jednorodnych Grup Pacjentów – zdarzenia niepożądane [35]

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Koszt jednostkowy*
S05	5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	65	3 380,00
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	11	572,00
K26	5.51.01.0010026	Zaburzenia wodno-elektrolitowe	28	1 456,00
D48	5.51.01.0004048	Zapalenie płuc bez pw	25	1 300,00

*cena punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym na poziomie 52,00 PLN

Tabela 58. Katalog świadczeń odrębnych i świadczeń do sumowania – zdarzenia niepożądane (anemia) [35]

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt jednostkowy*
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	260,00
5.53.01.0001507	Przetoczenie napromienianego koncentratu krwinek czerwonych	3,97	412,88**

*cena punktu rozliczeniowego w lecznictwie szpitalnym na poziomie 52,00 PLN; **zgodnie z opinią eksperta medycznego ██████████ przyjęto zużycie dwóch jednostek koncentratu krwinek czerwonych

2.6. Analiza wrażliwości – dodatkowe parametry

2.6.1. Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (FST)

Analizując FST, rozważano dwa alternatywne podejścia do analizy krzywych parametrycznych:

- *Treatment adjusted model* - pojedyncza parametryczna krzywa przeżycia dopasowana została do subpopulacji badania *STUDY 19* [10] z mutacją *BRCA1/2* wraz z pojedynczym czynnikiem dopasowania przypisanym leczeniu (olaparyb versus placebo) oraz
- *Independent survival model* - niezależne parametryczne krzywe przeżycia dopasowano do każdej kohorty badania *STUDY 19* [10] (bez czynnika dopasowania)

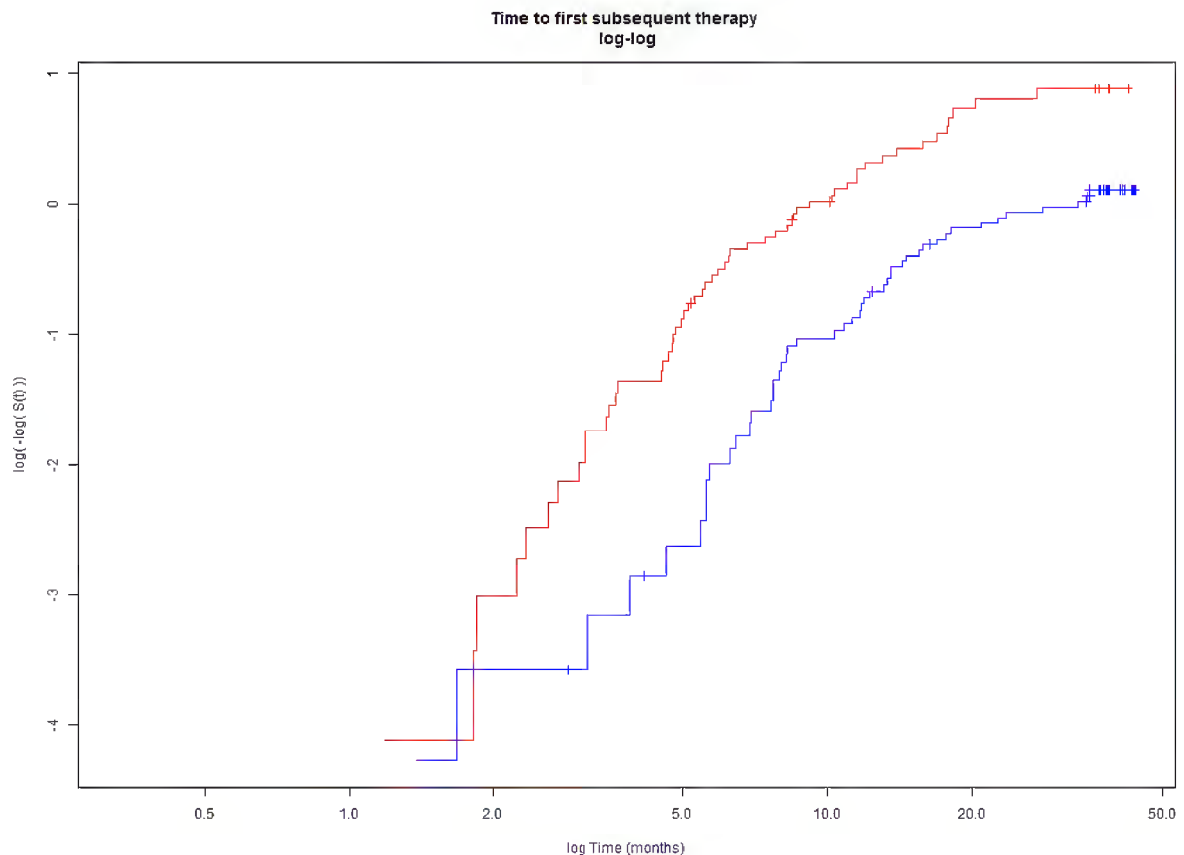
Kluczową różnicę pomiędzy ww. opcjami stanowi fakt, iż *Treatment adjusted model* może być użyty jedynie w sytuacji gdy założenia modelu proporcjonalnego hazardu¹ lub modelu *accelerated failure-time AFT*² można uznać za zasadne, natomiast *Independent survival model* można wykorzystać w każdej sytuacji (nawet gdy powyższe założenia nie są spełnione). Określenie czy założenia modelu proporcjonalnego hazardu są spełnione dla punktów końcowych badania *STUDY 19* [10] przeprowadzono poprzez wizualną ocenę wykresu log-log skumulowanego przeżycia vs czas. W tym przypadku, krzywe równoległe (na wykresie log-log) potwierdzają zasadność założeń modelu proporcjonalnego (zobacz Wykres 11).

¹ Model proporcjonalnego hazardu zakłada, że efekt leczenia działa w sposób multiplikatywny na podstawową funkcję hazardu zdarzenia.

² Model *accelerated failure-time AFT* zakłada, że efekt leczenia działa w sposób multiplikatywny na czas do zdarzenia w grupie kontrolnej (np. placebo)

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płątnowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Wykres 11. Wykres log-log: przeżycie vs czas



Zgodnie z oceną przeprowadzoną przez *National Institute for Health and Care Excellence* krzywe na powyższym wykresie przecinają się, dlatego założenie modelu proporcjonalnego hazardu może nie być właściwe. Z uwagi na powyższe *Treatment adjusted model* wykorzystano w ramach analizy wrażliwości, nie zaś w analizie podstawowej.

Treatment adjusted model generuje wspólny zbiór współczynników dla obu ramion badania *STUDY 19* [10] (olaparyb i placebo (obserwacja)). W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów informacyjnych dla krzywych rozważanych w analizie, na podstawie których wybrano najlepiej dopasowaną krzywą.

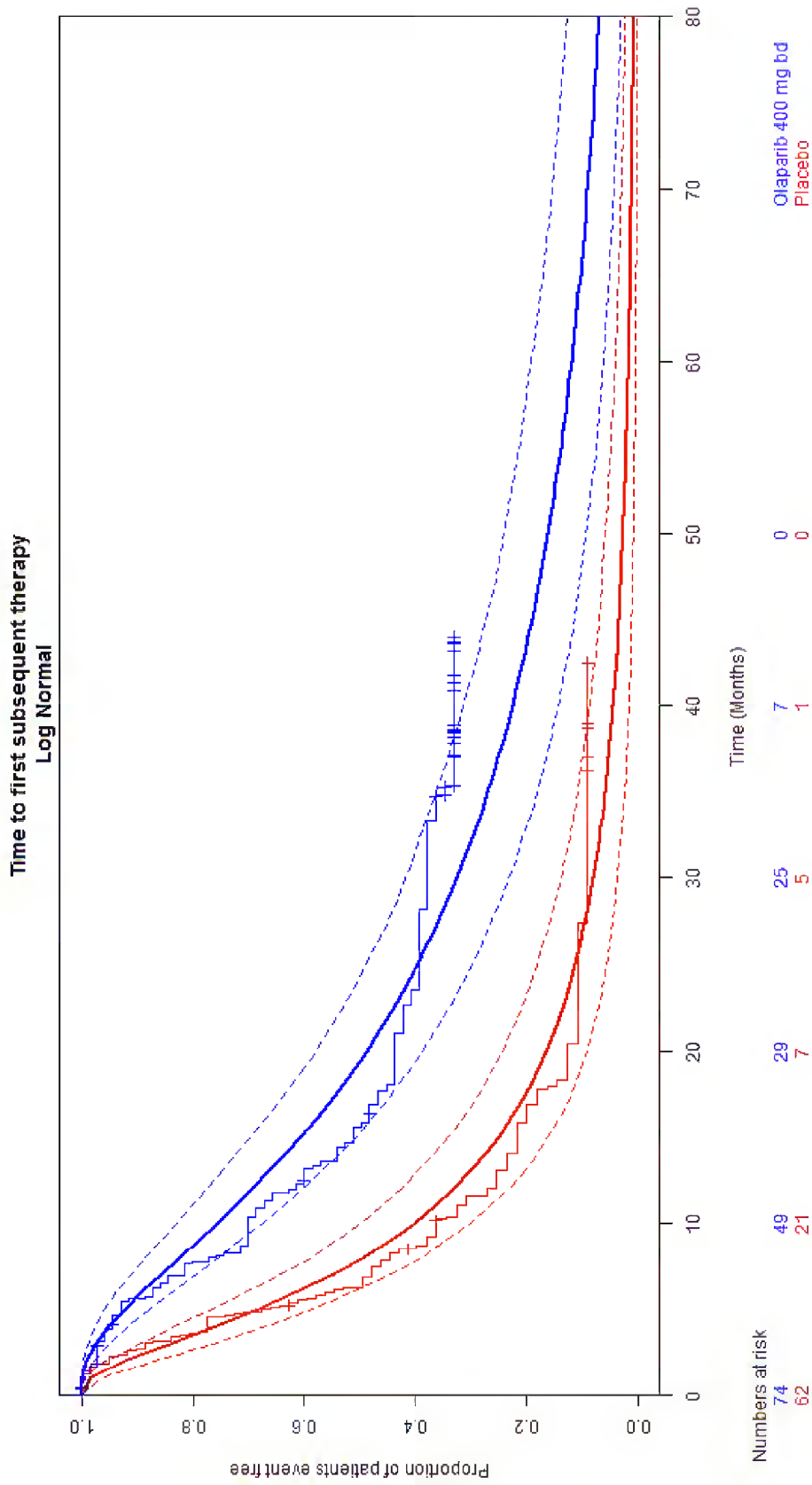
Tabela 59. Wartości kryteriów dopasowania dla *Treatment adjusted model* – analiza wrażliwości

Model	AIC	BIC
Gamma uogólniony	753,7759	774,1645
Lognormalny	754,3005	771,7764
Log logistyczny	756,2068	773,6827
Weibull	770,4233	787,8993
Wykładniczy	772,6977	787,2609
Gompertz	773,5089	790,9848

Bazując na statystykach poprawności dopasowania krzywych parametrycznych modele lognormalny oraz gamma uogólniony prezentują odpowiednio najniższe wartości BIC i AIC. Z uwagi na powyższe w ramach analizy wrażliwości rozważono te dwa modele. Poniższe wykresy (Wykres 12, Wykres 13) prezentują graficzną interpretację przeprowadzonego dopasowania.

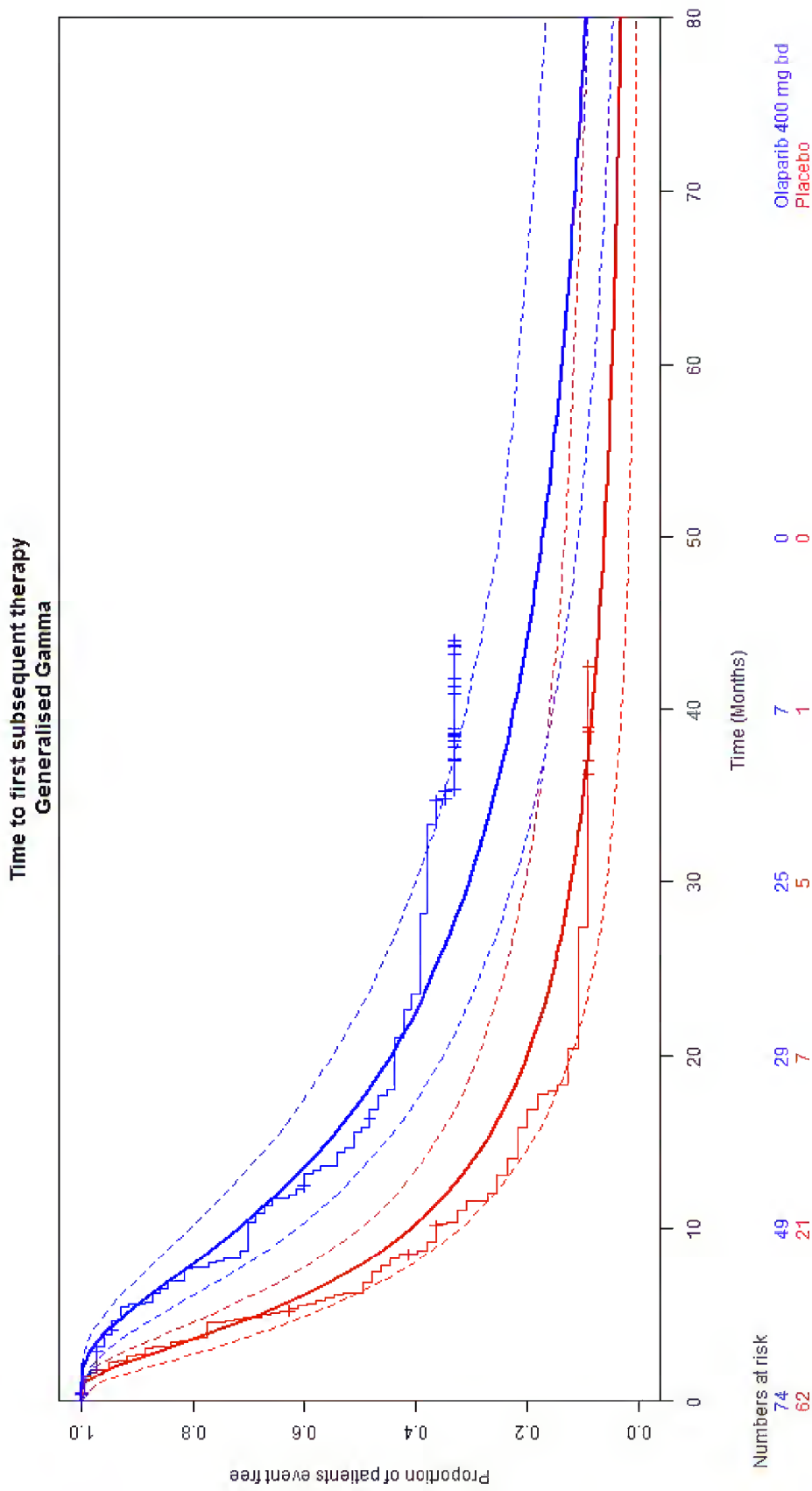
Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płasynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Wykres 12. Czas do pierwszej kolejnej terapii – lognormalny (Treatment adjusted model), analiza wrażliwości



Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Wykres 13. Czas do pierwszej kolejnej terapii – gamma uogólniony (Treatment adjusted model), analiza wrażliwości



Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BCRA1* i/lub *BCRA2*

Tabela 60. Czas do pierwszej kolejnej terapii – oszacowane parametry (Treatment adjusted model), analiza wrażliwości

Parametr	Lognormalny	Gamma uogólniony
Parametr skali (Intercept (scale))	1,4832	1,3262
Parametr kształtu (Shape)	0,9566	0,9630
Parametr kształtu (Shape 2 (Q))	nd	-0,5964
Terapia	0,9206	0,8105
TTP dla przedostatniego leczenia związkami platyny	0,4681	0,4120
Pochodzenie żydowskie	-0,0883	0,0358

nd – nie dotyczy; TTP – czas do progresji

2.6.2. Alternatywny koszt produktu leczniczego Lynparza®

W ramach analizy wrażliwości testowano przyjęcie średniej dziennej dawki produktu leczniczego Lynparza raportowanej w badaniu klinicznym *STUDY 19* [10]. Ze względu na redukcję dawki leku oraz przerwy w stosowaniu olaparybu (dopuszczalne i zgodnie z ChPL [4] oraz opisem programu lekowego [8]) średnia dzienna dawka leczenia podawanego pacjentkom w badaniu klinicznym to 675,9 mg.

Uwzględniając średnią dobową dawkę na poziomie 675,9 mg oraz przedstawiony w Tabeli 13 koszt za 1 mg olaparybu skalkulowano średni miesięczny koszt produktu Lynparza® (perspektywa NFZ) uwzględniony w analizie wrażliwości. Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61. Miesięczny koszt produktu leczniczego Lynparza® - analiza wrażliwości

Parametr	Składowa kosztu
Koszt jednostkowy za 1 mg olaparybu [PLN]	██████
Średnia dzienna dawka [mg]	675,9
Koszt za dzień [PLN]	██████████████████
Miesięczna liczba dawek	██████████
Średni miesięczny koszt olaparybu [PLN]	██████

2.6.3. Użyteczności – analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości rozważono dwa dodatkowe modele regresji, które stanowiły warianty regresji użytej w analizie podstawowej:

- 1) uwzględniający wpływ działań niepożądanych na jakość życia w populacji ITT,
- 2) uwzględniający wpływ działań niepożądanych przy użyciu danych dla populacji z mutacją w genach *BRCA1/2*.

Równania wyznaczające użyteczności przedstawiają się następująco:

$$1) \text{ Użyteczność} = 0,743 + (-0,032) \times \text{BRCA} + (-0,023) \times \text{AE}_{3-4} + (-0,020) \times \text{both_AEs} + 0,019 \times \text{no_AEs} + 0,056 \times \text{Kontynuacja_leczenia},$$

$$2) \text{ Użyteczność} = 0,722 + (-0,030) \times \text{AE}_{3-4} + (-0,036) \times \text{both_AEs} + 0,032 \times \text{no_AEs} + 0,042 \times \text{Kontynuacja_leczenia},$$

gdzie

BRCA przyjmuje wartość 1 dla chorych z mutacją w genach *BRCA1/2* oraz 0 dla pacjentek bez mutacji w genach *BRCA1/2*,

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BCRA1* i/lub *BCRA2*

AE_3-4 określa odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane o stopniu 3. lub wyższym, *both_AEs* określa odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 1-2 i 3-4, *no_AEs* określa odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły zdarzenia niepożądane, *Kontynuacja_leczenia* przyjmuje wartość 1, gdy pacjenci kontynuują leczenie (olaparyb lub placebo), natomiast 0, gdy przerywają leczenie podtrzymujące.

Tabela 62. Użyteczności przyjęte w analizie wrażliwości – stan wolny od progresji choroby

Współczynnik	Olaparyb		Placebo	
	Leczenie podtrzymujące	Brak leczenia olaparybem	Placebo	Placebo
Status <i>BRCA</i>	1			
Kontynuacja leczenia	1	0	1	0
Działanie niepożądane w stopniu 1. lub 2.*	97,3%	93,5%	93,5%	
Działanie niepożądane w stopniu 3. lub 4.*	0%	0%	0%	
Zdarzenia niepożądane ogółem	37,8%	17,7%	17,7%	
Brak zdarzeń niepożądanych	2,7%	6,5%	6,5%	
Regresja uwzględniająca wpływ działań niepożądanych na jakość życia w populacji ITT				
Równanie	$0,743 - 0,032 \times 1 - 0,023 \times 0 - 0,020 \times 0,378 + 0,019 \times 0,027 + 0,056 \times 1$	$0,743 - 0,032 \times 1 - 0,023 \times 0 - 0,020 \times 0,177 + 0,019 \times 0,065 + 0,056 \times 0$	$0,743 - 0,032 \times 1 - 0,023 \times 0 - 0,020 \times 0,177 + 0,019 \times 0,065 + 0,056 \times 1$	$0,743 - 0,032 \times 1 - 0,023 \times 0 - 0,020 \times 0,177 + 0,019 \times 0,065 + 0,056 \times 0$
Prognozowana waga użyteczności	0,760	0,708	0,764	0,708
Regresja uwzględniająca wpływ działań niepożądanych na jakość życia w populacji z mutacją w genach <i>BRCA1/2</i>				
Równanie	$0,722 - 0,030 \times 0 - 0,036 \times 0,378 + 0,032 \times 0,027 + 0,042 \times 1$	$0,722 - 0,030 \times 0 - 0,036 \times 0,177 + 0,032 \times 0,065 + 0,042 \times 0$	$0,722 - 0,030 \times 0 - 0,036 \times 0,177 + 0,032 \times 0,065 + 0,042 \times 1$	$0,722 - 0,030 \times 0 - 0,036 \times 0,177 + 0,032 \times 0,065 + 0,042 \times 0$
Prognozowana waga użyteczności	0,750	0,717	0,759	0,717

*założono, że wszystkie zdarzenia w stopniu 3. lub wyższym współwystępują ze zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 1-2 i dlatego są klasyfikowane w kategorii zdarzeń niepożądanych ogółem (*both_AEs*)

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza 50 mg kapsułki twarde z dnia 9 stycznia 2015 r. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]; data dostępu 07.07.2015.
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27).
6. ██████████ Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BCRA1* i/lub *BCRA2*. Instytut Arcana, Kraków 2015, praca niepublikowana.
7. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BCRA1* i/lub *BCRA2*. Instytut Arcana, Kraków 2015, praca niepublikowana.
8. Wnioskowany program lekowy. Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48). Dostarczony przez Wnioskodawcę, październik 2015.
9. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for Lynparza. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124]; data dostępu 07.07.2015.
10. *STUDY 19*:
 - a. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):852-61. [publikacja Ledermann 2014].
 - b. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1382-92. [publikacja Ledermann 2012].
 - c. Matulonis UA, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer and a *BRCA* mutation: overall survival adjusted for post-progression PARP inhibitor therapy. SGO 2015 [abstrakt konferencyjny].
 - d. Matulonis UA, Harter P, Gourley C, et al. Analysis of intermediate clinical endpoints from a Phase II trial of olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). Abstracts / Gynecologic Oncology 133 (2014) 2–207: 132 — Focused Plenary. [abstrakt konferencyjny].
 - e. Dougherty B, Ledermann JA, Lai Z, et al. Analysis of candidate homologous repair deficiency genes in a clinical trial of olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5536) [abstrakt konferencyjny].
 - f. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (SOC) and a *BRCA* mutation (*BRCAm*). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5505). [abstrakt konferencyjny].

- zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. („Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych”).
21. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”).
 22. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. („Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych”).
 23. Załącznik nr 1b do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. („Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)”).
 24. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne („Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”).
 25. Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Bręborowicz J, Gawrychowski K, Łacko A, Roszak J, Tacikowska M. Nowotwory kobiecego układu płciowego. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Gdańsk 2013: Via Medica.
 26. Jarosz J, Kaczmarek Z, Kowalski DM, de Walden-Gałuszko K, Wyrwicz LS. Postępowanie w bólach nowotworowych. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Gdańsk 2013: Via Medica.
 27. Potemski P, Krzakowski M, Duchnowska R, Głogowska I, Jarosz J, Kapała A, Kawecki A, Kłęk S, Kowalski DM, Łacko A, Misiak M, Windyga J, Wysocki PJ. Leczenie wspomagające. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Gdańsk 2013: Via Medica. (aktualizacja 26.02.2015).
 28. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index 2015 [http://www.whocc.no/atc_ddd_index/].
 29. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42)
 30. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do maja 2014 r. [<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-maj-2014-r-,6272.html>]; data dostępu 27.08.2015.
 31. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r. [<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6661.html>]; data dostępu 27.08.2015.
 32. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do maja 2015 r. [<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6733.html>]; data dostępu 27.08.2015.
 33. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii wraz z późniejszymi zmianami.
 34. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 20/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 kwietnia 2015 r., Załącznik nr 1e do Zarządzenia Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii („Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia”).
 35. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne z późn. zm.
 36. Sałamacha M, Bańkowska-Polak D, Lewandowska H. Charakterystyka populacyjno-kliniczna chorych objętych opieką terminalną w Hospicjum Dobrego Samarytanina w Lublinie w latach 2001-2003. Borgis. Nowa Medycyna

- 2/2004. [<http://www.czytelniamedyczna.pl/1523,charakterystyka-populacyjnokliniczna-chorych-objetych-opiekaterminalna-w-hospic.html>]; data dostępu 22.07.2015
37. GUS. Zdrowie i ochrona zdrowia w 2012 r. [<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/zdrowie-i-ochrona-zdrowia-w-2012-r-,1,3.html>]; data dostępu 22.07.2015
 38. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. [<http://85.128.14.124/krn/>]; data dostępu 22.07.2015
 39. Załącznik nr I do Zarządzenia Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. („Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej”).
 40. Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Zielona Księga - „Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie”. Kraków 2015, red. Kozierkiewicz A, Topór-Mądry R. <http://www.pto.med.pl/content/download/11000/124040/file/Zielona%20Ksiega.pdf>
 41. Secord AA, Barnett JC, Ledermann JA, Peterson BL, Myers ER, Havrilesky LJ. Cost-effectiveness of *BRCA1* and *BRCA2* mutation testing to target PARP inhibitor use in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Jun;23(5):846-52.
 42. Hettle R, Posnett J, Borrill J. Challenges in economic modeling of anticancer therapies: an example of modeling the survival benefit of olaparib maintenance therapy for patients with *BRCA*-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *J Med Econ*. 2015 Jul;18(7):516-24.
 43. Fisher M, Gore M. Cost-effectiveness of trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of women with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer in the UK: analysis based on the final survival data of the OVA-301 trial. *Value Health*. 2013 Jun;16(4):507-16.
 44. Havrilesky LJ, Broadwater G, Davis DM, Nolte KC, Barnett JC, Myers ER, Kulasingam S. Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment. *Gynecol Oncol*. 2009 May;113(2):216-20.
 45. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez AM. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014, 18(9): 1-224. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK261616/>]; data dostępu 29.06.2015
 46. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. [<http://www.monitorpolski.gov.pl/mp/2014/1043/M2014000104301.pdf>]; data dostępu 29.06.2015
 47. Ministerstwo Zdrowia. Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych. Zestawienie zadań na 2014 r. <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/programy-zdrowotne/wykaz-programow/narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych>
 48. Uchwała nr 95/2014 Rady Ministrów z dnia 28 maja 2014 r. w sprawie harmonogramu zadań wykonywanych w ramach programu wieloletniego „Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych” w roku 2014 i 2015” <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/programy-zdrowotne/wykaz-programow/narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych/akty-prawne>
 49. Zasady realizacji programu zwalczania chorób nowotworowych. Moduł I – wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i jajnika (http://www.mz.gov.pl/_data/assets/word_doc/0005/18293/Modul_I_ogloszenie_2014-zall.doc) (data dostępu 08.07.2015).
 50. World Health Organization WHO. *Choosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE)*: http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html.
 51. Smith HJ, Walters Haygood CL, Arend RC, Leath CA, III, Michael SJ, Jr.: PARP inhibitor maintenance therapy for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A cost-effectiveness analysis. *Gynecol Oncol* 2015; Aug 22:pii-S0090-8258(15).
 52. Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie, Załącznik nr I do zarządzenia nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie; Zarządzenie nr 93/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie („Kompleksowa diagnostyka genetyczna”).

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	17
Tabela 2. Wartości kryteriów dopasowania dla niezależnych krzywych przeżycia.....	19
Tabela 3. Czas do pierwszej kolejnej terapii – parametry rozkładu lognormalnego (analiza podstawowa).....	22
Tabela 4. Czas do pierwszej kolejnej terapii – parametry uogólnionego rozkładu gamma (analiza wrażliwości).....	22
Tabela 5. Podział zdarzeń wśród chorych przechodzących ze stanu wolnego od progresji choroby.....	22
Tabela 6. Wartości kryteriów dopasowania dla PFS.....	24
Tabela 7. PFS – parametry rozkładu Weibulla.....	24
Tabela 8. Wartości kryteriów informacyjnych AIC i BIC – czas do drugiej kolejnej terapii.....	27
Tabela 9. Podział zdarzeń wśród chorych przechodzących ze stanu FST.....	29
Tabela 10. Wartości kryteriów informacyjnych AIC i BIC – czas do zgonu.....	29
Tabela 11. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (stopień >3 wg CTCAE) raportowanych w populacji z mutacją w <i>BRCA1/2</i> badania <i>STUDY 19</i> [10].....	31
Tabela 12. Działania niepożądane – odsetki pacjentów (analiza wrażliwości).....	31
Tabela 13. Wyznaczenie ceny detalicznej, limitu finansowania, dopłaty pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Lynparza®.....	32
Tabela 14. Miesięczny koszt produktu leczniczego Lynparza®.....	33
Tabela 15. Koszt refundacji miesięcznej terapii produktem leczniczym Lynparza® w wariancie z RSS.....	34
Tabela 16. Koszty jednostkowe badań laboratoryjnych w ramach programu lekowego.....	35
Tabela 17. Koszt jednostkowy badań tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego.....	36
Tabela 18. Roczny koszt diagnostyki w programie lekowym.....	37
Tabela 19. Roczny koszt realizacji świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.....	37
Tabela 20. Koszt diagnostyki w ramach programu lekowego z zastosowaniem olaparybu w przeliczeniu na cykl miesięczny.....	37
Tabela 21. Koszty jednostkowe monitorowania w ramieniu obserwacji.....	38
Tabela 22. Miesięczny koszt monitorowania w ramieniu obserwacji.....	39
Tabela 23. Średni koszt za jednostkę substancji czynnych stosowanych w chemioterapii kolejnych linii leczenia.....	39
Tabela 24. Schemat stosowania chemioterapii.....	40
Tabela 25. Częstość zastosowania schematów chemioterapii.....	42
Tabela 26. Koszt jednostkowy hospitalizacji onkologicznej i porady ambulatoryjnej związanej chemioterapią.....	42
Tabela 27. Koszt podania chemioterapii.....	43
Tabela 28. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych – leczenie szpitalne.....	44
Tabela 29. Koszty wybranych leków przeciwbólowych.....	45
Tabela 30. Koszty leczenia przeciwbólowego.....	46
Tabela 31. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – leczenie objawowe.....	46
Tabela 32. Częstość opieki terminalnej wśród pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej.....	47
Tabela 33. Koszty jednostkowy opieki terminalnej.....	47
Tabela 34. Uśredniony koszty opieki terminalnej/pacjentkę.....	48
Tabela 35. Użyteczności - model regresji dla populacji ITT.....	50
Tabela 36. Użyteczności oszacowane w oparciu o badanie z <i>STUDY 19</i> [10] (<i>Stepwise regression model</i>).....	51

Tabela 37. Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej – czas do pierwszej kolejnej terapii	51
Tabela 38. Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej – FST, SST.....	52
Tabela 39. Zestawienie parametrów wejściowych modelu.....	53
Tabela 40. Zestawienie kosztów.....	57
Tabela 41. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych.....	57
Tabela 42. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego dla porównania olaparyb vs obserwacja (bez uwzględnienia RSS)	59
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania olaparyb vs obserwacja (bez uwzględnienia RSS).....	61
Tabela 44. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego dla porównania olaparyb vs obserwacja (z uwzględnieniem RSS)	64
Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania olaparyb vs obserwacja (z uwzględnieniem RSS)	65
Tabela 46. Walidacja modelu: wyniki publikacji Hettle 2015 [42].....	70
Tabela 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 10.09.2015r.)	72
Tabela 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 09.09.2015 r.)	72
Tabela 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 09.09.2015 r.).....	72
Tabela 50. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu	74
Tabela 51. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 10.09.2015 r.)..	75
Tabela 52. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 10.09.2015 r.).....	76
Tabela 53. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu	77
Tabela 54. Częstość zastosowania schematów chemioterapii leczenia raka jajnika – opinia ekspertów medycznych	79
Tabela 55. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych [29].....	80
Tabela 56. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych [29].....	94
Tabela 57. Katalog Jednorodnych Grup Pacjentów – zdarzenia niepożądane [35].....	95
Tabela 58. Katalog świadczeń odrębnych i świadczeń do sumowania – zdarzenia niepożądane (anemia) [35].....	95
Tabela 59. Wartości kryteriów dopasowania dla Treatment adjusted model – analiza wrażliwości	96
Tabela 60. Czas do pierwszej kolejnej terapii – oszacowane parametry (Treatment adjusted model), analiza wrażliwości	99
Tabela 61. Miesięczny koszt produktu leczniczego Lynparza® - analiza wrażliwości.....	99
Tabela 62. Użyteczności przyjęte w analizie wrażliwości – stan wolny od progresji choroby.....	100

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Wykres 1. Czas do pierwszej kolejnej terapii (lognormalny) – analiza podstawowa	20
Wykres 2. Czas do pierwszej kolejnej terapii (gamma uogólniony) – analiza wrażliwości	21
Wykres 3. Czas do progresji (PFS: RECIST) – Weibull	25
Wykres 4. Czas do progresji (PFS: RECIST plus CA-125) – Weibull	26
Wykres 5. Czas do drugiej kolejnej terapii – Weibull (olaparyb oraz obserwacja)	28
Wykres 6. Czas od drugiej kolejnej terapii do zgonu – Weibull	30
Wykres 7. Zestawienie kosztów	58
Wykres 8. Zyskane lata życia skorygowane o jakość – zestawienie.....	58
Wykres 9. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania olaparyb vs obserwacja (bez uwzględnienia RSS).....	63
Wykres 10. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania olaparyb vs obserwacja (z uwzględnieniem RSS)	67
Wykres 11. Wykres log-log: przeżycie vs czas.....	96
Wykres 12. Czas do pierwszej kolejnej terapii – lognormalny (<i>Treatment adjusted model</i>), analiza wrażliwości	97
Wykres 13. Czas do pierwszej kolejnej terapii – gamma uogólniony (<i>Treatment adjusted model</i>), analiza wrażliwości	98
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne.....	73
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności.....	76