

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

Aneks do dossier refundacyjnego
dla 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 *BRCA1* i/lub
BRCA2



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Indeks skrótów	3
1. Aktualizacja rekomendacji HTA i statusu refundacyjnego	4
2. Aktualizacja wytycznych klinicznych.....	6
3. Aktualizacja analizy ekonomicznej.....	7
4. Aktualizacja analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet o koszt diagnostyki w kierunku mutacji w genach BRCA	13
4.1. Oszacowanie liczby testów diagnostycznych w kierunku wykrycia mutacji BRCA	14
4.2. Koszt badania diagnostycznego w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA.....	15
4.3. Dodatkowy instrument dzielenia ryzyka	17
4.4. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem kosztu diagnostyki mutacji w genach BRCA.....	20
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem kosztu diagnostyki mutacji w genach BRCA.....	22
5. Piśmiennictwo	24

Aneks do dossier refundacyjnego 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 BRCA1 i/lub BRCA2

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta Health Services
BCCA	British Columbia Cancer Agency
BRCA	gen podatności na raka piersi (ang. <i>breast cancer susceptibility gene</i>)
BRCAm	mutacja w obrębie genu BRCA
CA 125	antygen nowotworowy stosowany jako marker raka jajnika
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC	Canadian Expert Drug Advisory Committee
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FIGO	Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników (fr. <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>)
FST	Pierwsza kolejna terapia (ang. <i>First Subsequent Therapy</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PARP	polimeraza poli(ADP-rybozy)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SGO	Society of Gynecologic Oncology
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	The Scottish Medicines Consortium
SST	Druga kolejna terapia (ang. <i>Second Subsequent Therapy</i>)

Aneks do dossier refundacyjnego 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 BRCA1 i/lub BRCA2

I. AKTUALIZACJA REKOMENDACJI HTA I STATUSU REFUNDACYJNEGO

Przegląd europejskich oraz światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej (olaparyb) jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającą (Lynparza®).

Przeszukano strony internetowe organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [18], National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [19], Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) [20], The Scottish Medicines Consortium (SMC) [21], Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [22], Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) [23] i Haute Autorité de Santé (HAS) [24].

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w celu aktualizacji rekomendacji refundacyjnych odnaleziono pozytywną rekomendację wydaną przez NICE, która zastępuje wcześniej wydaną rekomendację negatywną. Pozostałe organizacje nie wydały żadnych nowych rekomendacji. (patrz Tabela 1).

Status refundacyjny

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Zleceniodawcę produkt leczniczy Lynparza® jest obecnie refundowany w 14 krajach: Austrii, Belgii, Chorwacji, Danii, Hiszpanii, Holandii, Izraelu, Luksemburgu, Niemczech, Norwegii, Słowenii, Szwecji, Wielkiej Brytanii (Anglii i Walii) i Włoszech. Poziom refundacji we wszystkich krajach wynosi 100%.

Aneks do dossier refundacyjnego 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 BRCA1 i/lub BRCA2

Tabela 1. Aktualizacja rekomendacji refundacyjnych dla olaparybu w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2.

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji i komentarze autorów analizy HTA
Rekomendacje zagraniczne					
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [19]	Anglia/ styczeń 2016	Olaparyb (Lynparza®)	Populacja zmodyfikowana względem docelowej ^Δ	Pozytywna	<p>*Pozytywna rekomendacja dotyczy populacji zmodyfikowanej względem populacji docelowej, tj. dorosłe pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2; po co najmniej trzech uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związek platyny, pod warunkiem ponoszenia kosztów leku przez Producenta dla leczenia trwającego >15 miesięcy.</p> <p>*Ponadto, pacjentki, których leczenie nie jest zalecane w niniejszej rekomendacji, a które rozpoczęły leczenie olaparibem przed jej wydaniem, powinny kontynuować leczenie do czasu podjęcia decyzji (przez pacjenta i lekarza) o zakończeniu leczenia.</p> <p>KOMENTARZ: Rekomendacja NICE wynika ze stosunku kosztu do efektu (cost/QALY) względem prognozy finansowania przyjętego dla warunków angielskich, i w dużej mierze zależy od zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (lek okazał się efektywny kosztowo w populacji zmodyfikowanej względem populacji docelowej). W polskich warunkach, uwzględniając zaproponowany instrument dzielenia ryzyka, lek jest terapią kosztowo efektywną w populacji docelowej tj. zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem.</p> <p>^ΔPacjentki z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 (dziedziczną i/lub somatyczną); po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związek platyny, przyjmujące olaparyb w ramach leczenia podtrzymującego.</p> <p>^ΔPacjentki z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 (dziedziczną i/lub somatyczną); po co najmniej trzech uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związek platyny, przyjmujące olaparyb w ramach leczenia podtrzymującego.</p>

2. AKTUALIZACJA WYTYCZNYCH KLINICZNYCH

W ramach analiz HTA złożonych wraz z wnioskiem refundacyjnym, przeanalizowano treść wytycznych praktyki klinicznej¹, dotyczących leczenia nawrotowego raka jajnika, wydanych przez II instytucji/towarzystw naukowych, w tym: 2 polskich towarzystw naukowych (PTOK/PUO [3] i PTGO [5]), 2 – międzynarodowych (ESMO [4] i FIGO [1]) oraz 4 krajów europejskich (Wielka Brytania: Anglia i Walia – NICE² [6-10] oraz Szkocja – SIGN [11], Hiszpania – SEOM [12], Niemcy – AWMF/DKG/DKH [13]) i 3 – krajów Ameryki północnej (USA – NCCN [14, 17], Kanada: Kolumbia Brytyjska – BCCA [14] oraz Alberta – AHS [16]). Polskie wytyczne zostały wydane w roku 2013 (PTOK/PUO) oraz w 2015 roku (PTGO); międzynarodowe i zagraniczne – w latach 2012-2016.

W ramach przeprowadzonej aktualizacji odnaleziono nieuwzględnione we wcześniejszym raporcie wytyczne wydane przez Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (październik 2015) oraz wytyczne NICE 2016.

Rekomendacja NICE 2016 uwzględniająca olaparib, została przytoczona wyżej tj. w części I niniejszego opracowania pt. AKTUALIZACJA REKOMENDACJI HTA I STATUSU REFUNDACYJNEGO.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej [5]

W opublikowanych w październiku 2015 roku wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO 2015) zamieszczono rekomendacje dotyczące stosowania olaparybu w terapii podtrzymującej u chorych z podtypem niskodojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów BRCA-1,-2 (germinalną i/lub somatyczną) w leczeniu nawrotu platynowrażliwego, w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) po zastosowaniu chemioterapii drugiej linii opartej na pochodnych platyny [5]. Treść rekomendacji:

„U chorych z podtypem niskodojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny, w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej) należy rozważyć zastosowanie w terapii podtrzymującej olaparibu, które istotnie wydłuża czas do progresji. Oczekiwana jest analiza jego wpływu na przeżycia całkowite tych chorych”

Ponadto wytyczne PTGO 2015, z uwagi na istotną rolę w profilaktyce oraz w leczeniu, rekomendują przeprowadzenie diagnostyki w kierunku mutacji BRCA1/2 u wszystkich chorych na raka jajnika. Potwierdza to założenia przyjęte w analizach HTA, odnośnie odsetka badań w kierunku mutacji BRCA1/2 wykonywanych aktualnie oraz jego poziomów zakładanych w scenariuszu istniejącym tj. bez refundacji olaparybu, Treść rekomendacji:

„Z uwagi na istotną rolę w profilaktyce oraz w leczeniu wszystkie chore z rakiem jajnika powinny mieć przeprowadzoną konsultację genetyczną oraz przeprowadzone badanie oceniające występowanie mutacji w genie BRCA1/2. Stwierdzenie u chorej mutacji w tych genach ma znaczenie prognostyczne, predykcyjne oraz wskazuje także na wysokie ryzyko raka piersi i pozwala na objęcie zdrowych nosicielek z jej rodziny odpowiednią opieką i działaniami zmniejszającymi ryzyko wystąpienia raków piersi i jajnika”

Ponadto z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych wynika również, że aktualnym standardem postępowania u pacjentek z nawrotem raka platynowrażliwego, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię, bez względu na stan BRCA, jest obserwacja (strategia „watch and wait”).

¹ Wzięto pod uwagę wytyczne kliniczne oraz raporty towarzystw naukowych zawierające ocenę dowodów naukowych dotyczących metod leczenia nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej, opublikowane w latach 2012-2016, z wyłączeniem nieaktualnych wersji (zastąpionych przez wersję zaktualizowaną dokumentu)

² Z uwzględnieniem raportów oceny technologii medycznych (technology appraisal guidances), do których odwołują się cytowane wytyczne

Aneks do dossier refundacyjnego 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 BRCA1 i/lub BRCA2

3. AKTUALIZACJA ANALIZY EKONOMICZNEJ

Przedstawiono zaktualizowane wartości progowej ceny zbytu netto zgodnie z załącznikiem nr I. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013 [25], w którym ogłoszono szacunkową wartość PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 41 985 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 41\,985$ PLN, tj. 125 955 PLN/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 [REDAKTOWANE] od progu opłacalności kosztowej równego 125 955 PLN i wynosi [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego. Cena zbytu netto produktu leczniczego Lynparza® dla której ICUR = 125 955 PLN/QALY wynosi [REDAKTOWANE].

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla porównania olaparyb vs obserwacja (bez uwzględnienia RSS).

Tabela 2. 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)	█	25 508	2,75	1,60	█	█	-5,6%
		0,764 (obserwacja)	█	25 508	2,75	1,60	█	█	-5,9%
		0,708 (brak leczenia)	█	25 508	2,75	1,60	█	█	-5,9%
		0,750 (olaparyb)	█	25 508	2,75	1,60	█	█	-5,9%
		0,759 (obserwacja)	█	25 508	2,75	1,60	█	█	-5,9%
		0,717 (brak leczenia)	█	25 508	2,75	1,60	█	█	-5,9%
		0,769 (leczenie)	█	25 508	2,76	1,61	█	█	-6,6%
		0,649 (brak leczenia)	█	25 508	2,76	1,61	█	█	-6,6%
Użyteczności w stanie brak progresji choroby (kontynuacja leczenia, przerwanie leczenia)	0,769 (leczenie) 0,649 (brak leczenia)	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%

Aneks do dossier refundacyjnego 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 BRCA1 i/lub BRCA2

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			
Użyteczności w stanach FST, SST	0,684	0,649	█	25 508	2,61	1,53	█	█	-0,7%
		0,718	█	25 508	2,70	1,62	█	█	0,7%
Stopy dyskontowe	5% koszty 3,5% efekty	5% koszty 5% efekty	█	25 508	2,56	1,55	█	█	6,8%
		0% koszty 0% efekty	█	26 512	2,91	1,63	█	█	-14,1%
		5% koszty 0% efekty	█	25 508	2,91	1,63	█	█	-15,4%
		5% koszty 0% efekty	█	25 508	2,91	1,63	█	█	-15,4%

Aneks do dossier refundacyjnego 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 BRCA1 i/lub BRCA2

Wyniki analizy koszty-użyteczność z uwzględnieniem RSS pokazują, że olaparyb, jest [REDACTED]

[REDACTED] 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 [REDACTED]

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej.

Tabela 3. 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)	█	25 508	2,75	1,60	█	█	-5,6%
		0,764 (obserwacja)	█						
		0,708 (brak leczenia)	█						
		0,750 (olaparyb)	█	25 508	2,75	1,60	█	█	-5,9%
		0,759 (obserwacja)	█						
		0,717 (brak leczenia)	█						
		0,769 (leczenie)	█	25 508	2,76	1,61	█	█	-6,6%
		0,649 (brak leczenia)	█						
		0,713 (brak leczenia)	█						

Aneks do dossier refundacyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

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			
Użyteczności w stanach FST, SST	0,684	0,649	█	25 508	2,61	1,53	█	█	-0,7%
		0,718	█	25 508	2,70	1,62	█	█	0,7%
Stopy dyskontowe	5% koszty 3,5% efekty	5% koszty 5% efekty	█	25 508	2,56	1,55	█	█	6,8%
		0% koszty 0% efekty	█	26 512	2,91	1,63	█	█	-13,7%
		5% koszty 0% efekty	█	25 508	2,91	1,63	█	█	-15,4%
Miesięczny koszt terapii podtrzymującej z uwzględnieniem RSS: wielkość populacji włączonej do programu lekowego	Wariant podstawowy BIA	Wariant minimalny BIA	█	25 508	2,66	1,58	█	█	122,6%
		Wariant maksymalny BIA	█	25 508	2,66	1,58	█	█	-26,8%

4. AKTUALIZACJA ANALIZY EKONOMICZNEJ ORAZ ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET O KOSZT DIAGNOSTYKI W KIERUNKU MUTACJI W GENACH BRCA

Z uwagi na duże ryzyko zachorowania na raka jajnika lub raka piersi związanego z nosicielstwem mutacji w genach BRCA1/2, od 2005 roku działa w Polsce system, który umożliwia finansowanie badań mutacji w genach BRCA, ze względu na profilaktykę, dla wszystkich chorych na raka jajnika - Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych (NPZChN).

Również w rekomendacjach klinicznych uwzględniających najnowsze doniesienia (np. NCCN, SGO) w tym wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO 2015), diagnostykę molekularną w kierunku mutacji w genach BRCA1/2 zaleca się wszystkim pacjentkom leczonym na raka jajnika, niezależnie od wywiadu rodzinnego, a zależnie od jej wyniku zaleca się podjęcie diagnostyki potencjalnie zagrożonych krewnych.

Należy przy tym podkreślić, że ocena mutacji w genach BRCA1/2 u chorej na raka jajnika, a w przypadku stwierdzenia mutacji przeprowadzenie badania u jej żeńskich krewnych, jest strategią kosztowo efektywną w warunkach Polskich, na co wskazują wyniki analizy ekonomicznej diagnostyki mutacji w genie BRCA1 i/lub BRCA2 u chorych na raka jajnika oraz ich najbliższych żeńskich krewnych zawarte w publikacji „Zielona Księga – Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie” [dostępne na www.pto.med.pl lub www.ptgo.pl].

Poza tym badania diagnostyczne w kierunku mutacji w genach BRCA1/2 finansowane są przez NFZ w ramach katalogu świadczeń odrębnie kontraktowanych (świadczenia kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych (kod 5.10.00.0000041).

Olaparyb jest pierwszym lekiem wskazanym specyficznie do stosowania w subpopulacji chorych na raka jajnika z mutacją w genie BRCA1 i/lub w BRCA2. Biorąc pod uwagę, że przeprowadzanie badań mutacji w genach BRCA zaleca się u wszystkich chorych na raka jajnika (NPZChN, PTGO, NCCN, SGO) niezależnie od późniejszej możliwości zastosowania olaparibu we wnioskowanym programie lekowym, wśród wymaganych badań diagnostycznych, nie zawarto diagnostyki w kierunku mutacji w genach BRCA1/2 a jedynie wymóg potwierdzenia, że kandydatka do leczenia olaparybem jest nosicielką mutacji w genie BRCA1 i/lub BRCA2 (dziedzicznej lub somatycznej).

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, co stwarza konieczność przeprowadzenia oceny występowania mutacji przed kwalifikacją do programu lekowego, gdyż okres 8 tygodni jest w praktyce za krótki na otrzymanie wyników badania mutacji BRCA.

W bieżącym rozdziale przedstawione zostały:

- Oszacowanie liczby testów diagnostycznych w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA,
- Koszt diagnostyki w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA,
- Opis dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka związanego z pokryciem przez Wnioskodawcę wzrostu kosztów testów diagnostycznych w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA,
- Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające koszty diagnostyki w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA,
- Wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty diagnostyki w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA.

4.1. Oszacowanie liczby testów diagnostycznych w kierunku wykrycia mutacji BRCA

W poniższych tabelach przedstawiono oszacowanie liczby badań diagnostycznych w kierunku wykrycia mutacji BRCA. W obliczeniach uwzględniono dane wejściowe występujące w analizie wpływu na budżet (źródła danych dla parametrów Liczba nowotworów jajnika, jajowodu i otrzewnej (C56; C57; C48), Odsetek surowiczych raków jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, Odsetek pacjentek poddanych diagnostyce w kierunku mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 zostały opisane w rozdziale 1.4.1. analizie wpływu na budżet [Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana i populacja docelowa, wskazana we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza®]).

Tabela 4. Liczba testów w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA – oszacowanie w oparciu o zapadalność

Parametr	Stan aktualny, rok 2015	Rok 1 (2016)		Rok 2 (2017)	
		Scenariusz minimalny	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Analiza podstawowa
Liczba nowotworów jajnika, jajowodu i otrzewnej (C56; C57; C48)	3 752		3 773		3 793
Odsetek surowiczych raków jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, %	70%		70%		70%
Scenariusz istniejący					
Pacjentki poddane diagnostyce w kierunku mutacji w genach BRCA1 i BRCA2, %	■	■	■	■	■
Liczba testów w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy					
Pacjentki poddane diagnostyce w kierunku mutacji w genach BRCA1 i BRCA, %	■	■	■	■	■
Liczba testów w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA	■	■	■	■	■

Tabela 5. Liczba testów w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA – oszacowanie w oparciu o chorobowość

Parametr	Rok 1 (2016)	
	Stan aktualny, rok 2015	Analiza podstawowa
Liczba nowotworów jajnika, jajowodu i otrzewnej (C56; C57; C48)	15 558	16 160
Odsetek surowiczych raków jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, %	70%	70%

Parametr	Stan aktualny, rok 2015	Rok I (2016)
	Scenariusz minimalny	Analiza podstawowa
	Scenariusz maksymalny	Scenariusz maksymalny

Scenariusz istniejący tożsamy ze Scenariuszem nowym

Pacjentki poddane diagnostyce w kierunku mutacji w genach BRCA1 i BRCA2, %	■	■	■
Liczba testów w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA*	■	■	■

*- liczba skumulowana, odnosząca się do całości populacji poddanej diagnostyce w kierunku mutacji w genach BRCA; obejmuje również testy przeprowadzone w latach wcześniejszych

4.2. Koszt badania diagnostycznego w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA

Przyjęto, że koszt diagnostyki w kierunku mutacji w genach BRCA jest równy kosztowi świadczenia kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych (kod 5.10.00.000004 I) z Katalogu zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie (Załącznik nr I do zarządzenia Prezesa NFZ nr 88/2013/DSOZ z późniejszymi zmianami). Wycena punktowa świadczenia wynosi 45, w kalkulacjach uwzględniono średnią cenę punktu równą 12,00 PLN. Koszt jednostkowy diagnostyki w kierunku mutacji w genach BRCA jest równy 540,00 PLN, co umożliwi wykonanie badania diagnostycznych w kierunku mutacji założycielskich (founder mutations) w genach BRCA1/2 z czułością między 65% a 90% [26, 27, 28, 29].

W większości krajów Unii Europejskiej diagnostyka mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 opiera się na technologii Sekwencjonowania Następnej Generacji (NGS), którego główną przewagą jest zdolność do wykrywania 100% mutacji. W Polsce aż do 35% nosicieli mutacji może nie być identyfikowanych przy użyciu obecnie stosowanych testów [29]. Wraz z popularyzacją technologii NGS jej koszt znacząco zmalał i obecnie ocenia się, że cena wykonania badania mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 to ok. 1000 PLN.

Tabela 6. Koszt jednostkowy diagnostyki w kierunku mutacji w genach BRCA

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena punktowa	Cena I pkt. [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	5.10.00.000004I	45	12,00	540,00

INAR
INSTYTUT ARGANA

Aneks do dossier refundacyjnego 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 BRCA1 i/lub BRCA2

Na podstawie oszacowań przedstawionych w rozdziale 4.1. Oszacowanie liczby testów diagnostycznych w kierunku wykrycia mutacji BRCA oraz w oparciu o przyjęty koszt jednostkowy badania diagnostycznego oszacowano całkowite koszty testów w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA. Ponieważ dla populacji oszacowanej w oparciu o chorobowość przedstawiona została skumulowana liczba testów (odnosząca się do całości populacji poddanej diagnostyce w kierunku mutacji w genach BRCA; obejmuje również testy przeprowadzone w latach wcześniejszych), dlatego dla tej grupy przyjęto, że liczba testów w roku 1 jest równa różnicy skumulowana liczba testów rok 1 – skumulowana liczba testów stan aktualny oraz założono:

█
█
█
█

W tabeli poniżej przedstawiono całkowite koszty badań diagnostycznych w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA.

Tabela 7. Koszt całkowity testów w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA

Parametr [PLN]	Stan aktualny, rok 2015*	Rok 1 (2016)		Rok 2 (2017)		
		Scenariusz minimalny	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Analiza podstawowa	Scenariusz maksymalny
Scenariusz istniejący (nowe koszty poniesione w danym roku)						
Koszt testów w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA populacja z zapadalności	█	█	█	█	█	█
Koszt testów w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA populacja z chorobowości	█	█	█	█	█	█
Łączny koszt testów w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA	█	█	█	█	█	█
Scenariusz nowy (nowe koszty poniesione w danym roku)						
Koszt testów w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA populacja z zapadalności	█	█	█	█	█	█
Koszt testów w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA populacja z chorobowości	█	█	█	█	█	█
Łączny koszt testów w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA	█	█	█	█	█	█

* - dla stanu aktualnego w populacji z chorobowości podano wartość skumulowaną; obejmuje również koszty testów przeprowadzonych w latach wcześniejszych

4.3. Dodatkowy instrument dzielenia ryzyka

Pomimo rekomendacji oraz dostępnych możliwości finansowania (NPZChN i NFZ), badania mutacji BRCA, wykonuje się u 30-50% chorych na raka jajnika (wobec braku szczegółowych sprawozdań z NPZChN oraz NFZ określone na podstawie opinii ekspertów). Eksperti nie przewidują się znaczącego odsetka wykonywanych badań w kolejnych latach, jako powód wskazując trudności w dostępie do finansowania (nie wszystkie ośrodki mają kontrakt na NPZChN lub SOK). Dlatego też w analizie wpływu na budżet założono brak wzrostu odsetka badań mutacji BRCA w I roku zarówno dla Scenariusza nowego (refundacja olaparybu) jak i Scenariusza istniejącego (brak refundacji olaparybu).

Wprowadzenie, do katalogu świadczeń finansowanych przez NFZ, odrębnego produktu kontraktowego specyficznego dla badania mutacji w genach BRCA1/2 wśród chorych na raka jajnika, umożliwiłoby znaczny wzrost odsetka wykonywanych badań BRCA w tej grupie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

I	[Redacted]	■
I	[Redacted]	■
I	[Redacted]	■
I	[Redacted]	■
I	[Redacted]	■

Aneks do dossier refundacyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatnowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 illub BRCA2

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aneks do dossier refundacyjnego 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 BRCA1 illub BRCA2



4.4. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem kosztu diagnostyki mutacji w genach BRCA

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy) Narodowego Funduszu Zdrowia refundacji produktu leczniczego Lynparza® z uwzględnieniem kosztu diagnostyki mutacji w genach BRCA.

Tabela 10. Wpływ refundacji produktu leczniczego Lynparza® na budżet NFZ z uwzględnieniem kosztu diagnostyki mutacji w genach BRCA – wyniki analizy bez RSS (wariant podstawowy)

Parametr	Stan aktualny, rok 2015	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
Produkt leczniczy Lynparza	0	0	0	■	■	■	■
Kwalifikacja i monitorowanie leczenia w ramach programu lekowego	0	0	0	1 030 864	1 317 316	1 030 864	1 317 316
Obserwacja chorego	63 360	64 358	82 242	4 291	5 483	-60 068	-76 759
Diagnostyka w kierunku mutacji w genach BRCA*	■	■	■	■	■	■	■
Całkowita kwota dodatkowego paybacku z tytułu RSS bezpośredniego na pokrycie kosztów diagnostyki mutacji w genach BRCA	■	■	■	■	■	■	■
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana w stosunku do roku poprzedniego[%]	■	■	■	■	■	■	■

* - dla stanu aktualnego podano wartość skumulowaną; obejmuje również koszty testów przeprowadzonych w latach wcześniejszych

W przypadku refundacji produktu leczniczego Lynparza® w wariantcie bez Instrumentu Dzielienia Ryzyka roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie pacjentek z platynowrażliwym nawrotnym 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 ■■■■■

Aneks do dossier refundacyjnego 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 BRCA1 i/lub BRCA2

Tabela 11. Wpływ refundacji produktu leczniczego Lynparza® na budżet NFZ z uwzględnieniem kosztu diagnostyki mutacji w genach BRCA – wyniki analizy z RSS (wariant podstawowy)

Parametr	Stan aktualny, rok 2015	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
Produkt leczniczy Lynparza	0	0	0	█	█	█	█
Kwalifikacja i monitorowanie leczenia w ramach programu lekowego	0	0	0	1 030 864	1 317 316	1 030 864	1 317 316
Observacja chorego	63 360	64 358	82 242	4 291	5 483	-60 068	-76 759
Diagnostyka w kierunku mutacji w genach BRCA*	█	█	█	█	█	█	█
Całkowita kwota dodatkowego paybacku z tytułu RSS bezpośredniego na pokrycie kosztów diagnostyki mutacji w genach BRCA	█	█	█	█	█	█	█
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	█	█	█	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do roku poprzedniego [%]	█	█	█	█	█	█	█

* - dla stanu aktualnego podano wartość skumulowaną; obejmuje również koszty testów przeprowadzonych w latach wcześniejszych

W przypadku refundacji produktu leczniczego Lynparza® w wariantcie z Instrumentami Ryzyka roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie 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. Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem kosztu diagnostyki mutacji w genach BRCA

Przy wyznaczaniu całkowitego kosztu badania diagnostycznego w kierunku wykrycia mutacji w genach BRCA w analizie ekonomicznej wykorzystano założenia scenariusza podstawowego analizy wpływu na budżet, zgodnie z którymi w sytuacji bez refundacji olaparybu badanie to przeprowadzane jest u 50% pacjentek z populacji oszacowanej w oparciu o zapadalność, natomiast po wprowadzeniu finansowania przez płatnika publicznego produktu Lynparza® docelowa wartość odsetka chorych z wykonaną diagnostyką BRCA (przyjęta dla drugiego roku horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet) wynosi 70%. Zgodnie z powyższym, koszt jednostkowy badania diagnostycznego w grupie olaparybu skorygowany został współczynnikiem 0,7 (scenariusz nowy analizy wpływu na budżet uwzględnia dostępność leczenia refundowanym produktem Lynparza®), zaś w grupie obserwacji („watch and wait”) współczynnikiem 0,5 (w scenariuszu istniejącym analizy wpływu na budżet 100% pacjentek objętych jest wyłącznie obserwacją). Koszt całkowity diagnostyki mutacji w genach BRCA wynosi zatem 378,00 PLN na ramieniu interwencji oraz 270,00 PLN na ramieniu komparatora i jest on uwzględniany jednorazowo.

Tabela 12. Koszt jednostkowy diagnostyki w kierunku mutacji w genach BRCA dla poszczególnych ramion modelu

Ramię modelu	Koszt diagnostyki mutacji w genach BRCA [PLN]	Odsetek pacjentek, u których wykonywane jest badanie diagnostyczne	Koszt jednostkowy [PLN]
olaparyb	540,00	70%	378,00
obserwacja		50%	270,00

Wyniki analizy koszty-użyteczność terapii olaparybem w porównaniu z obserwacją (strategia „watch and wait”) w dożywotnym 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 13. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotnego horyzontu czasowego dla porównania olaparyb vs obserwacja z uwzględnieniem kosztu diagnostyki mutacji w genach BRCA (bez RSS)

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ	
	Olaparyb	Obserwacja
Koszt leczenia [PLN]	████████	25 778
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 = 125 955 PLN/QALY	████████	

W dożywotnym 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.

Aneks do dossier refundacyjnego 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 BRCA1 i/lub BRCA2

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 [redacted] od progu opłacalności kosztowej równego 125 955 PLN i wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 14. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego dla porównania olaparyb vs obserwacja z uwzględnieniem kosztu diagnostyki mutacji w genach BRCA (z RSS)

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ	
	Olaparyb	Obserwacja
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	25 778
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	2,66	1,58
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	1,08
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	[redacted]	[redacted]
Cena zbytu netto produktu leczniczego Lynparza® dla której ICUR = 125 955 PLN/QALY	[redacted]	[redacted]

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 po uwzględnieniu RSS pokazują, że olaparyb, jest [redacted]

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 [redacted]

5. PIŚMIENNICTWO

1. Berek JS, Crum C, Friedlander M. FIGO CANCER REPORT 2012. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Oct;119 Suppl 2:S118-29.
2. Prat J.; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 Jan;124(1):1-5.
3. 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.
4. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi24-32.
5. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika <http://ptgo.pl/dla-lekarza/rekomendacje-i-zalecenia/#> [Dostęp w dniu 08.02.2016].
6. National Institute for Health and Care Excellence. Management of advanced (stage II-IV) ovarian cancer. Pathway last updated: 28 August 2014. Copyright © NICE 2014. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/ovarian-cancer> [Dostęp w dniu 08.02.2016]
7. National Institute for Health and Care Excellence. Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer Review of Technology Appraisal Guidance 28, 45 and 55 Issued: May 2005 NICE technology appraisal guidance 91. <http://guidance.nice.org.uk/ta91> [Dostęp w dniu 08.02.2016]
8. National Institute for Health and Care Excellence. Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer Issued: April 2011 NICE technology appraisal guidance 222. <http://guidance.nice.org.uk/ta222> [Dostęp w dniu 08.02.2016]
9. National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab in combination with gemcitabine and carboplatin for treating the first recurrence of platinum-sensitive advanced ovarian cancer Issued: May 2013 NICE technology appraisal guidance 285. <http://guidance.nice.org.uk/ta285> [Dostęp w dniu 08.02.2016]
10. National Institute for Health and Care Excellence. Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy Issued: January 2016 NICE technology appraisal guidance 381. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta381> [Dostęp w dniu 08.02.2016]
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 135 · Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline. November 2013. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/135/index.html> [Dostęp w dniu 08.02.2016]
12. Gonzalez-Martin A, Bover I, Del Campo JM, Redondo A, Vidal L. SEOM guideline in ovarian cancer 2014. *Clinical & Translational Oncology* 2014;16(12):1067-1071.
13. Wagner U, Harter P, Hilpert F, et al. S3-Guideline on Diagnostics, Therapy and Follow-up of Malignant Ovarian Tumours: Short version 1.0 – AWMF registration number: 032/035OL, June 2013. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2013;73(9):874-889.
14. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 3.2014. <http://NCCN.org> [Dostęp w dniu 01.09.2015]
15. BC Cancer Agency. Cancer Management Guidelines > Gynecology > I. Ovary – Epithelial Carcinoma > 1.4 Management. Updated 24 January 2014. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Gynecology/OvaryEpithelial/default.htm> [Dostęp w dniu 08.02.2016]
16. Alberta Health Services. Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer. Effective Date: April 2013. Clinical Practice Guideline GYNE-005 version 3. <http://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx> [Dostęp w dniu 08.02.2016]
17. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer – recent update version 2.2015 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.asp) [Dostęp w dniu 08.02.2016]

Aneks do dossier refundacyjnego 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 BRCA1 i/lub BRCA2

18. <http://www.aotm.gov.pl> (dostęp 08.02.2016).
19. <http://www.nice.org.uk> (dostęp 08.02.2016).
20. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> (dostęp 08.02.2016).
21. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (dostęp 08.02.2016).
22. <http://www.health.gov.au/> (dostęp 08.02.2016).
23. <http://www.cadth.ca> (dostęp 08.02.2016).
24. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil (dostęp 08.02.2016).
25. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013. Monitor Polski 2015, Poz. 1070, <http://www.monitorpolski.gov.pl/MP/2015/1070> (dostęp 12.02.2015)
26. Brozek, I., Cybulska, C., Ratajska, M., Piatkowska, M., Kluska, A., Balabas, A., ... Limon, J. (2011), „Prevalence of the most frequent BRCA1 mutations in Polish population.”. *Journal of Applied Genetics*, 52(3), 325–330. doi:10.1007/s13353-011-0040-6.
27. Górski B et. al., „A high proportion of founder BRCA1 mutation in Polish breast cancer families.” *Int J Cancer*, 2004; 110; 683-6. Rak jajnika – zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie 129
28. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, Oszurek O, Menkiszak J, Rzepka-Górska I, Lubiński J., „Dziedziczny rak piersi i jajnika,” w *Nowotwory dziedziczne 2002. Profilaktyka, diagnostyka, leczenie.*, Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2002, s. 35-49. ISBN 83- 916594-1-0. Mutational analysis of BRCA1/2 in a group of 134 consecutive ovarian cancer patients. Novel and recurrent BRCA1/2 alterations detected by next generation sequencing.
29. Ratajska M, Krygier M, Stukan M, Kuźniacka A, Koczkowska M, Dudziak M, Śniadecki M, Dębniak J, Wydra D, Brozek I, Biernat W, Borg A, Limon J, Wasąg B. „Mutational analysis of BRCA1/2 in a group of 134 consecutive ovarian cancer patients. Novel and recurrent BRCA1/2 alterations detected by next generation sequencing.” *Journal of Applied Genetics*. 2015 May; 56(2):193-8. doi: 10.1007/s13353-014-0254-5. Epub 2014 Nov 1.