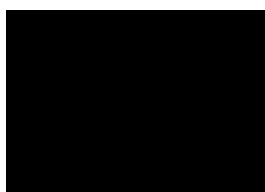




---

**Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2***

**ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA**



Kraków, czerwiec 2023

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

<b>Analizę wpływu na budżet opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
<b>Autorzy analizy wpływu na budżet</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
<b>Analiza wpływu na budżet została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa	
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

---

**SPIS TREŚCI**

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU .....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	11
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	11
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA.....	13
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY .....	17
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY.....	18
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY .....	27
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI .....	32
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE.....	50
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU.....	50
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM .....	58
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	59
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	67
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....	67
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY .....	68
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	74
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW .....	78
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE .....	79
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH .....	79
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE .....	79
8. OGRANICZENIA ANALIZY .....	80
9. Dyskusja .....	81
10. WNIOSKI KOŃCOWE .....	83
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ.....	84
12. BIBLIOGRAFIA .....	85
13. SPIS TABEL .....	92
14. SPIS RYSUNKÓW .....	93
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	94

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIA</b>	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
<b>BRCA</b>	ang. <i>Breast Cancer Susceptibility Protein Gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>CSE</b>	ang. <i>Crossover Site Exclusion</i> ;
<b>HRD</b>	ang. Homologous Recombination Deficiency; Zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>OS</b>	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
<b>PARP</b>	Polimeraza poli(ADP-rybozy)
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i/lub Ministerstwo Zdrowia)
<b>PFS</b>	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>RPSFT</b>	ang. <i>Rank-Preserving Structural Failure Time</i> ;
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez mutacji w genie podatności na raka piersi (ang. *Breast Cancer Susceptibility Protein Gene*, *BRCA*).

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla olaparybu z populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika z mutacją w genie *BRCA* (wskazanie aktualnie refundowane [37]) na całą populację chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika w ramach programu „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” (program zwany dalej „programem B.50.”) [37].

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik [osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (grupa schorzeń zwana dalej „rakiem jajnika”) nie mający mutacji w genie *BRCA* i spełniający pozostałe kryteria kwalifikacji do programu B.50. (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematu nieuwzględniającego stosowania inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (ang. *Poly (ADP-Ribose) Polymerase*, PARP) w leczeniu podtrzymującym (sama obserwacja, schemat placebo), zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce [40] oraz dostępnymi dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41]. Dodatkowo jako opcjonalną technologię uwzględniono także stosowanie niraparybu w monoterapii (w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz zakładający refundację niraparybu w scenariuszu istniejącym), ponieważ interwencja ta może stanowić w przyszłości komparator dla wnioskowanej technologii z uwagi na ocenę tego leku we wnioskowanym wskazaniu przez AOTMiT [78] (C);
- zgodnie z wynikami analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych między wnioskowaną technologią a obserwacją w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival*, PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*, OS), charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (uwzględniono poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego pojawiające się w badaniu Study-19 [56] z częstotliwością wynoszącą co najmniej 3% w jednej z porównywanych grup). W przypadku porównania wnioskowanej technologii z niraparybem przyjęto brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i uwzględniono wyłącznie potencjalne różnice w częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych ocenione na podstawie wyników porównania pośredniego poprzez wspólny komparator [41]. W analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnicy w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.

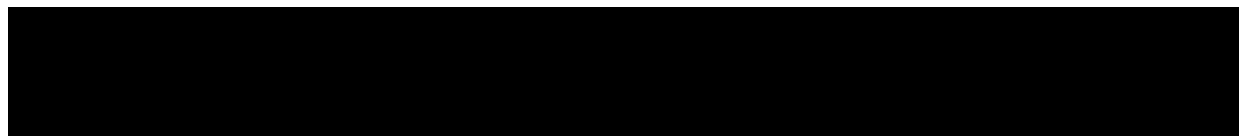


wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych olaparybu w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika bez mutacji *BRCA*) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu gruczolakoraka trzustki wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA*, leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA* lub innymi zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Deficiency*, HRD) oraz w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA* [37].

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika bez mutacji w genie *BRCA*. Tym samym, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania olaparybu. Na tej podstawie w istniejącym scenariuszu założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji – w analizie podstawowej uwzględniono samą obserwację (strategia „*watch and wait*”; schemat placebo).



W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1149.0, Olaparyb”, w której wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w innych wskazaniach. Tak jak obecnie w przypadku refundowanych wskazań, przy braku określonej zdefiniowanej dawki dobowej dla wnioskowanej technologii [33], w opracowaniu uwzględniono najczęściej stosowaną dobową dawkę (4 tabletki na dobę, niezależnie od wielkości opakowania leku i mocy tabletek, która dostosowywana jest do stanu pacjentów w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych; wśród pacjentów bez zdarzeń niepożądanych – dobową dawkę na poziomie 4 tabletek po 150 mg olaparybu), zgodnie z art. 15 ust. 14 ustawy o refundacji [30]. Ustalono, że 1 opakowanie wnioskowanej technologii (56 tabletek po 150 mg lub 100 mg olaparybu) wystarcza na 14 dni leczenia. Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.



Koszt leków refundowanych określono na poziomie: średniego kosztu w 2022 roku (niraparyb) [82], [86], limitu finansowania z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (cyklofosfamid) oraz średniego kosztu jednostkowego w marcu 2023 roku [86].

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej, zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- liczby zachorowań na raka jajnika (C48, C56, C57 wg ICD-10) osób w wieku 15+ lat w latach 1999 – 2019 wg Krajowego Rejestru Nowotworów [55];
- odsetka pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem, spełniających kryteria leczenia inhibitorem PARP na podstawie założeń analiz uprzednio ocenianych przez AOTMiT [75], [76];
- odsetka pacjentów z rakiem jajnika, u których występuje mutacja w genie *BRCA* [75], [76];
- odsetka przeprowadzania testów na obecność *BRCA* wśród pacjentów z nawrotowym rakiem [75], [76], określonego na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika i mutacją *BRCA*, stosujących olaparyb w programie B.50 w latach 2016 – 2022 [48], [82], [83] i średniego ryzyka dyskontynuacji leczenia olaparybem raka nowo zdiagnozowanego [76], [144] i raka nawrotowego [143] określonego na podstawie danych z badań SOLO-1 [76], [144] i SOLO-2 [143];
- założenia, że docelowy odsetek przeprowadzania testów na obecność mutacji *BRCA* wśród pacjentów z rakiem nawrotowym nie przekroczy [76], [144] – zgodnie z wynikami ekstrapolacji prostoliniowej na 6 kolejnych lat;
- aktualnego odsetka wykorzystania inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka, określonego na podstawie danych NFZ [48], [82], [83] [76], [144];
- założenia, że docelowe wykorzystanie inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka jajnika nie przekroczy [76], [144] – w 2022 roku (2. rok refundacji nowo zdiagnozowanego raka) odsetek wykorzystania inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka był wyższy od odsetka testów na obecność mutacji *BRCA* wśród pacjentów z rakiem nawrotowym w 2022 roku (6. rok refundacji w *BRCA+* raku nawrotowym);
- rocznego ryzyka wystąpienia nawrotu choroby i zgonu przed nawrotem choroby nowo zdiagnozowanej wśród pacjentów nieleczonych inhibitorem PARP, na podstawie danych z badania SOLO-1 [76], [144] i założenia, że nawrót występuje przez okres 5 lat od zachorowania [75], [76];
- rocznego ryzyka zgonu wśród pacjentów z nawrotowym rakiem na podstawie danych z badania SOLO-2 [143] (dane zgodne z wynikami badania Study-19) do oceny odsetka pacjentów żyjących w kolejnych latach od wystąpienia nawrotu choroby nowotworowej i w kolejnych latach po I linii chemioterapii raka nawrotowego;
- odsetka pacjentów z rakiem nawrotowym poddawanego chemioterapii [75], [76] zgodnie z założeniami analiz dla nowo zdiagnozowanego raka [75], [76];
- odsetka pacjentów z odpowiedzią na chemioterapię po I linii leczenia, odsetkiem pacjentów, u których występuje dalsza progresja choroby w 1. i w kolejnych latach od zakończenia I linii chemioterapii, odsetka pacjentów z odpowiedzią na chemioterapię II linii leczenia i odsetka pacjentów spełniających pozostałe kryteria zastosowania inhibitora PARP określone na podstawie założeń analizy uprzednio przedkładanej AOTMiT [78];
- założenia, że wszyscy pacjenci żyjący w kolejnych latach od wystąpienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku będą nadal spełniać kryteria stosowania olaparybu.

Ww. dane pozwoliły przeprowadzić modelowania populacyjne umożliwiające określenie chorobowości stanu klinicznego wskazanego we wniosku (pacjenci, u których analizowany stan kliniczny pojawia się w danym roku oraz pacjenci, u których ten stan wystąpił w latach poprzednich) na podstawie danych dotyczących zapadalności na raka jajnika. W ramach oceny chorobowości stanu klinicznego wskazanego we wniosku pominięto pacjentów, u których inhibitor PARP stosowany był na poprzednich etapach postępu choroby nowotworowej (w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka jajnika). [76], [144]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



[REDACTED]

Na podstawie dostępnych danych ustalono, że w chwili obecnej lekarzy prowadzących terapię pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika cechuje znacznie niższa skłonność do stosowania inhibitora PARP ([REDACTED])

[REDACTED] Ustalono także, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla olaparybu we wnioskowanym wskazaniu, która spowoduje praktyczne zniesienie obowiązku testowania na obecność mutacji *BRCA*, testy te wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika będą nadal przeprowadzane ze względu na ich wysoką wartość prognostyczną. Tym samym przyjęto, że docelowa skłonność do zastosowania olaparybu wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA* będzie [REDACTED] niż ta skłonność w przypadku pacjentów z mutacją *BRCA*. W pierwszym roku refundacji przyjęto wykorzystanie wnioskowanej technologii u części pacjentów z kohorty chorobowościowej, w kolejnych latach – u części pacjentów z corocznej kohorty zapadalnościowej i pozostałości kohorty chorobowościowej z pierwszego roku refundacji. Modelowano stopniowy, liniowy wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii z docelowym pułapem osiąganym od 2. roku refundacji.

Liczbę pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA*, którzy co roku rozpoczną leczenie olaparybem w przypadku jego refundacji, określono na poziomie (wartości zaokrąglone):

[REDACTED]

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [148].

Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego konserwatywnie przyjęto, że każdy pacjent rozpoczynający leczenie w danym roku rozpoczyna je 1 stycznia tego roku (założenie zawiązujące nieznacznie koszty w pierwszych latach obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia).

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

## WYNIKI I WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® we wnioskowanym wskazaniu będzie związane [REDACTED] z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.



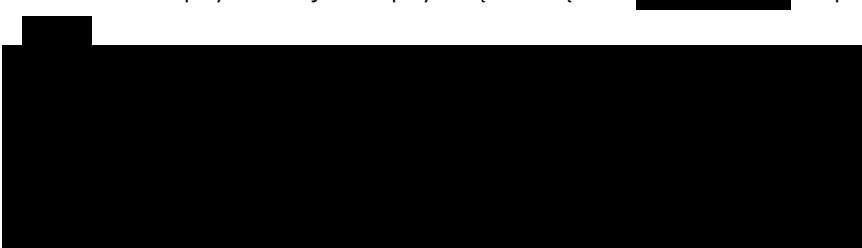
Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne, gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji, wynoszące:



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące [REDAKTED]

W ramach analizy wrażliwości inkrementalna zmiana wydatków z budżetu płatnika publicznego, obserwowanych w analizie podstawowej, zmieniała się w zakresie od [REDAKTED]

Wykazano, że w przypadku objęcia refundacją stosowania niraparybu przed decyzją refundacyjną dla wnioskowanej technologii, zastosowanie olaparybu w miejsce niraparybu będzie związane z [REDAKTED] dla płatnika publicznego w wysokości [REDAKTED]



[REDAKTED] ulegają znacznemu obniżeniu w przypadku [REDAKTED]. Na uwagę zasługuje fakt, iż dostępne dane z wysokim prawdopodobieństwem zaniżają skalkulowaną dawkę niraparybu ze względu na ograniczenia kalkulacji (w szczególności założenie o takim samym okresie stosowania każdej dawki w badaniach, czy uwzględnieniu wyłącznie dawki docelowej z badania, bez okresu leczenia w wyższej dawce).

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez mutacji *BRCA* w wyniku zastosowania leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP [41]. Wyniki analizy kosztów-użyteczności [148] potwierdziły, że dodatkowe efekty kliniczne obserwowane w badaniach klinicznych mogą przełożyć się na wymierne efekty zdrowotne obserwowane w praktyce klinicznej. Wykazano m.in., że stosowanie wnioskowanej technologii spowoduje przedłużenie życia bez progresji średnio o [REDAKTED] odsetek żyjących pacjentów po 96 miesiącach wzrośnie niemal 4-krotnie [REDAKTED] a średnia długość życia pacjenta z analizowanej populacji zostanie przedłużona o 15,9 miesiąca.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



Refundacja wnioskowanej technologii zapewni stosowanie skutecznej opcji terapeutycznej wśród większej liczby pacjentów niż zapewnia to finansowanie olaparybu w chwili obecnej (tylko pacjenci z mutacją *BRCA*). Wzrost liczby pacjentów korzystających z leczenia olaparybem, przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na poprawę ogólnych wyników zdrowotnych chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie korzyści kliniczne stosowania olaparybu wymagać będą [REDACTED]

Niemniej jednak, obserwowany [REDACTED] całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego w wariancie maksymalnym będzie niewspółmierny do osiągniętych wyników zdrowotnych. Docelowo, [REDACTED] Przedstawiona kwota maksymalnych dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego stanowi tylko [REDACTED] całkowitego rocznego budżetu na refundację i [REDACTED] niewykorzystanych środków finansowych z budżetu przeznaczonego na refundację leków w 2023 roku (na podstawie stopnia wykonania budżetu w okresie styczeń – kwiecień 2023 roku). Należy jednocześnie zaznaczyć, że ww. kwota to [REDACTED] z budżetu płatnika publicznego, który z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie obserwowany w praktyce klinicznej.

Łącznie ww. aspekty świadczą, że refundacja wnioskowanej technologii nie będzie docelowo stanowiła [REDACTED] budżetu płatnika publicznego.

## 1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez mutacji w genie podatności na raka piersi (ang. *Breast Cancer Susceptibility Protein Gene; BRCA*).

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla olaparybu z populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika z mutacją w genie *BRCA* (wskazanie aktualnie refundowane [37]) na całą populację chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika w ramach programu „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” (program zwany dalej „programem B.50.”) [37].

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (grupa schorzeń zwana dalej „rakiem jajnika”) nie mający mutacji w genie *BRCA* i spełniający pozostałe kryteria kwalifikacji do programu B.50. (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematu nieuwzględniającego stosowania inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (ang. *Poly (ADP-Ribose) Polymerase, PARP*) w leczeniu podtrzymującym (sama obserwacja, schemat placebo), zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce [40] oraz z dostępnymi dowodami naukowymi, potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41]. Dodatkowo jako opcjonalną technologię uwzględniono także stosowanie niraparybu w monoterapii (w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz zakładający refundację niraparybu w scenariuszu istniejącym), ponieważ interwencja ta może stanowić w

przyszłości komparator dla wnioskowanej technologii z uwagi na ocenę tego leku we wnioskowanym wskazaniu przez AOTMiT [78] (C);

- zgodnie z wynikami analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice w efektach klinicznych między wnioskowaną technologią a obserwacją w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS), charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (uwzględniono poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego pojawiające się w badaniu Study-19 [56] z częstotliwością wynoszącą co najmniej 3% w jednej z porównywanych grup). W przypadku porównania wnioskowanej technologii z niraparybem przyjęto brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i uwzględniono wyłącznie potencjalne różnice w częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych, ocenione na podstawie wyników porównania pośredniego poprzez wspólny komparator [41]. W analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnic w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych olaparybu w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika bez mutacji *BRCA*) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu refundacji ceny ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej i sumaryczne zużycie zasobów medycznych, zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

---

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet, wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [148].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia, decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, zgodna jest z Wytocznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

## **2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA**

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych po 150 mg lub 100 mg olaparybu w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”), umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w monoterapii wśród wszystkich pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika (w chwili obecnej wyłącznie pacjenci z mutacją w genie *BRCA* mają dostęp do wnioskowanej technologii) [37], [40].

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu raka gruczołu krokowego i gruczolakoraka trzustki wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA*, w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA* lub innymi zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Deficiency*, HRD) oraz w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA* [37]. Stosowanie wnioskowanej technologii nie jest finansowane ze środków

---

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



publicznych w leczeniu pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (grupa schorzeń zwana dalej „rakiem jajnika”) bez mutacji w genie *BRCA*. Tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania olaparybu.

Analizowany problem decyzyjny dotyczył rozszerzenia zakresu wskazań, w których wnioskowana technologia jest objęta refundacją. Na tej podstawie uznano, że refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane oraz podobnej skuteczności.

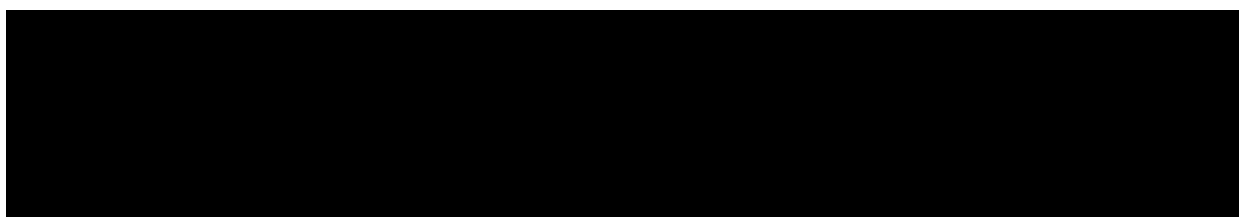
Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii. W przypadku wnioskowanej technologii i tej samej technologii w grupie 1149.0 nie istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania, drodze podawania i postaci farmaceutycznej. Różnica dotyczy wyłącznie wskazania do objęcia refundacją.

Biorąc pod uwagę brzmienie art. 15 ust. 2 ww. ustawy należy zauważyć, iż odnosi się on do tych samych wskazań lub przeznaczeń leku, natomiast wskazanie refundacyjne leku Lynparza® jest inne niż wskazanie obecnie refundowane. Jednak w świetle ustalenia przez Ministra Zdrowia nazwy grupy limitowej nieodnoszącej się do nazwy choroby, a opartej o typ leków, art. 15 ust. 2 należy interpretować właśnie w świetle nazwy nadanej grupie limitowej 1149.0 przez Ministra Zdrowia.

Zaobserwowano, że refundacja wnioskowanej technologii w nowej, osobnej grupie limitowej (jako lek innowacyjny, nieposiadający odpowiedników w analizowanym wskazaniu, w myśl Ustawy o refundacji [30]) byłaby związana z takimi samymi oficjalnymi cenami i skutkami finansowymi dla płatnika publicznego, jak refundacja wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1149.0, Olaparyb” – w obydwu przypadkach limit finansowania wnioskowanej technologii będzie na poziomie jej ceny hurtowej. Tym samym uznano, że decyzja dotycząca grupy limitowej w ramach sposobu refundacji wnioskowanej technologii nie będzie miała wpływu na wyniki niniejszej analizy i aspekt ten nie był testowany w ramach analizy wrażliwości.

Przyjęto, że kalkulacja limitu finansowania we wnioskowanej grupie limitowej uwzględniać będzie aktualnie obowiązujące zasady w grupie „1149.0, Olaparyb”. Olaparyb nie ma ustalonej definiowanej dawki dobowej wg WHO [33], tym samym w opracowaniu przyjęto dawkę wnioskowanej technologii stosowaną w praktyce klinicznej (4 tabletki na dobę), zgodnie z art. 15 ust. 14 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.



Podstawowe informacje na temat wnioskowanej technologii i proponowanego sposobu jej finansowania ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.**

Aspekt	Wartość
<b>Wnioskowana technologia</b>	
<b>Nazwa handlowa</b>	Lynparza®
<b>Substancja czynna</b>	<i>olaparibum</i>
<b>Kod ATC</b>	L01XX46 (L01XK01 od 25.10.2021) [33]
<b>Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu</b>	12 czerwca 2019 roku
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Tabletki powlekane
<b>Zawartość opakowania</b>	56 tabletek po 150 mg lub 100 mg
<b>Kod(y) EAN</b>	05000456031318, 05000456031325
<b>DDD</b>	Brak [33]; przyjęto PDD na poziomie 4 tabletek na dobę
<b>Kategoria dostępności leku</b>	Rpz
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	AstraZeneca AB
<b>Sugerowany sposób finansowania</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca, „1149.0, Olaparyb”
<b>Poziom odpłatności świadczeniobiorcy</b>	Bezpłatny (art. 14 ustawy [30])
<b>Sposób kalkulacji limitu finansowania</b>	Zależy od zawartości zalecanych dobowych dawek olaparybu (tabletki 4 tabl./dobę w przypadku obydwu prezentacji produktu leczniczego)

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

W obliczeniach uwzględniono dawkowanie olaparybu oraz kryteria kontynuacji leczenia zgodne z zalecanym schematem dawkowania wnioskowanej technologii w leczeniu nawrotowego raka jajnika [57] oraz zapisami proponowanego programu lekowego [40].

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych, zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41], uwzględniono stosowanie olaparybu w zalecanej dawce 600 mg na dobę (4 tabletki po 150 mg na dzień) wśród chorych, u których lek nie powoduje zdarzeń niepożądanych oraz niższą dawkę (do poziomu najniżej 400 mg/d, tj. 4 tabletek po 100 mg) wśród chorych ze zdarzeniami niepożądanymi.

Mając na uwadze proponowany sposób finansowania [REDACTED]

[REDACTED] w niniejszym opracowaniu [REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono stosowanie olaparybu do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji/nawrotu choroby, zakończenia horyzontu czasowego analizy lub zgonu [57]. W analizie, oceny długości stosowania porównywanych leków dokonano przy uwzględnieniu długości przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

W badaniu Study-19, którego wyniki uwzględniono w modelowaniu, część pacjentów stosowała olaparyb po progresji i dane dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *Time to Treatment Discontinuation*; TTD) uwzględniają również informacje dotyczące leczenia wśród tych pacjentów. Uwzględnienie TTD do oceny długości stosowania olaparybu z jednej strony pozwala uwzględnić zdarzenia zakończenia leczenia przed progresją (np. w sytuacji wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych), ale z drugiej strony zakłada takie samo ryzyko zakończenia leczenia zarówno wśród pacjentów przed progresją, jak i wśród pacjentów po zdiagnozowanej progresji. Ze względu na ten drugi aspekt, ocena zużycia olaparybu na podstawie TTD wiąże się z niską wiarygodnością, gdyż w praktyce klinicznej pacjenci kontynuujący leczenie po progresji narażeni są na znacznie wyższe ryzyko zakończenia leczenia (szczególnie jeżeli kontynuacja leczenia po progresji choroby związana była tylko z opóźnionymi wynikami badań potwierdzających progresję choroby).



Co więcej, ekstrapolacja TTD z badania Study-19 z uwzględnieniem najlepiej dopasowanego modelu parametrycznego ( ) wiązała się z odsetkiem pacjentów stosujących olaparyb, przewyższającym ekstrapolowany odsetek pacjentów żyjących po około 110 miesiącach leczenia. Ta obserwacja potwierdza niską wiarygodność analizy TTD danych z badania Study-19.

Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza® zakłada redukcję dawki leku lub tymczasowe zaprzestanie jego stosowania w przypadku wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych [57]. Redukcje dawki i przerwy w przyjmowaniu leku wynikające ze zdarzeń niepożądanych lub innych przyczyn były obserwowane w badaniach dla wnioskowanej technologii. Jednakże mając na uwadze taką samą

Niemniej jednak, nie dysponowano informacjami z badania Study-19 dotyczącymi odsetka pominiętych dawek olaparybu. Tym samym, w analizie podstawowej przyjęto brak przerw w przyjmowaniu analizowanego leku (32% pacjentów stosujących olaparyb w badaniu Study-19 miało przerwy w leczeniu [56]). W analizie wrażliwości testowano odsetek pominiętych dawek do poziomu

Szczegółowe informacje na temat założeń i parametrów dotyczących dawkowania i długości stosowania olaparybu przedstawiono w analizie ekonomicznej [148].

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet (BIA) uwzględniono średnie, roczne niezdykontowane koszty wnioskowanej technologii w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie, określone na podstawie modelu analizy ekonomicznej [148].

Wszystkie wyniki analizy ekonomicznej [148] uwzględnione w BIA przedstawiono w rozdziale 2.7.

## 2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczył objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Lynparza® w ramach części B „Leki stosowane w ramach programów lekowych” Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40] (por. rozdział 2.1.).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30]. Co więcej, w ramach analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [148] nie zidentyfikowano kategorii kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy istotnie wpływających na wynik.

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ oraz Ministerstwo Zdrowia).

Wyniki analizy są tożsame z wynikami analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniodawców.

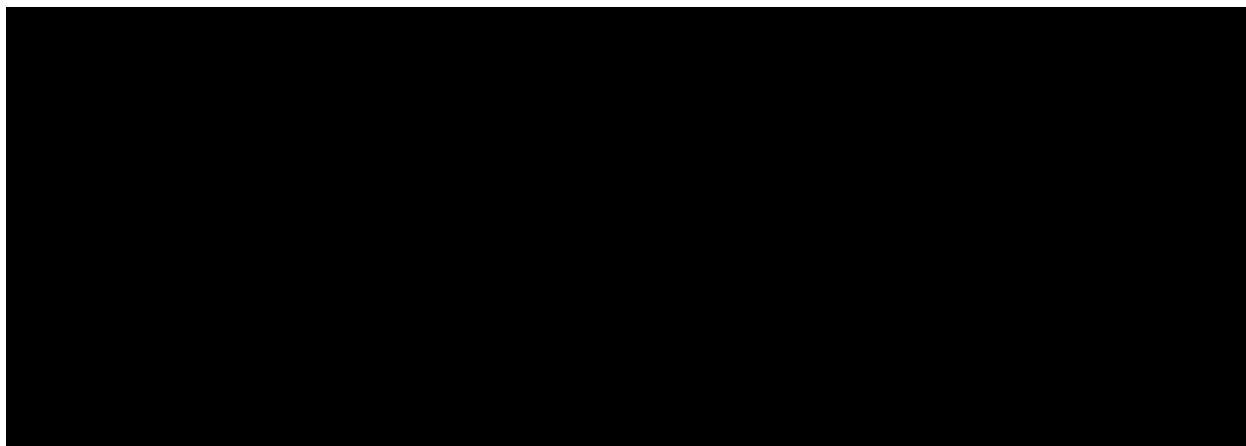
### **2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY**

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat, następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Lynparza® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA*).

Przy ocenie zasadności długości przyjęcia horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet wzięto pod uwagę różne aspekty wpływające na moment osiągnięcia stabilności docelowego rynku sprzedaży olaparybu we wnioskowanym wskazaniu i związanymi z tym aspektem zmianami w wydatkach z budżetu płatnika publicznego.

Pod uwagę wzięto średnią długość stosowania olaparybu we wnioskowanym wskazaniu, która została określona na podstawie wyników modelowania [148] opartego na danych z badania Study-19 i wskazuje, że znikomy odsetek pacjentów kontynuuje leczenie powyżej 2 lat oraz praktycznie każdy pacjent z analizowanej populacji stosuje wnioskowaną technologię przez okres krótszy niż 5 lat (tabela poniżej).



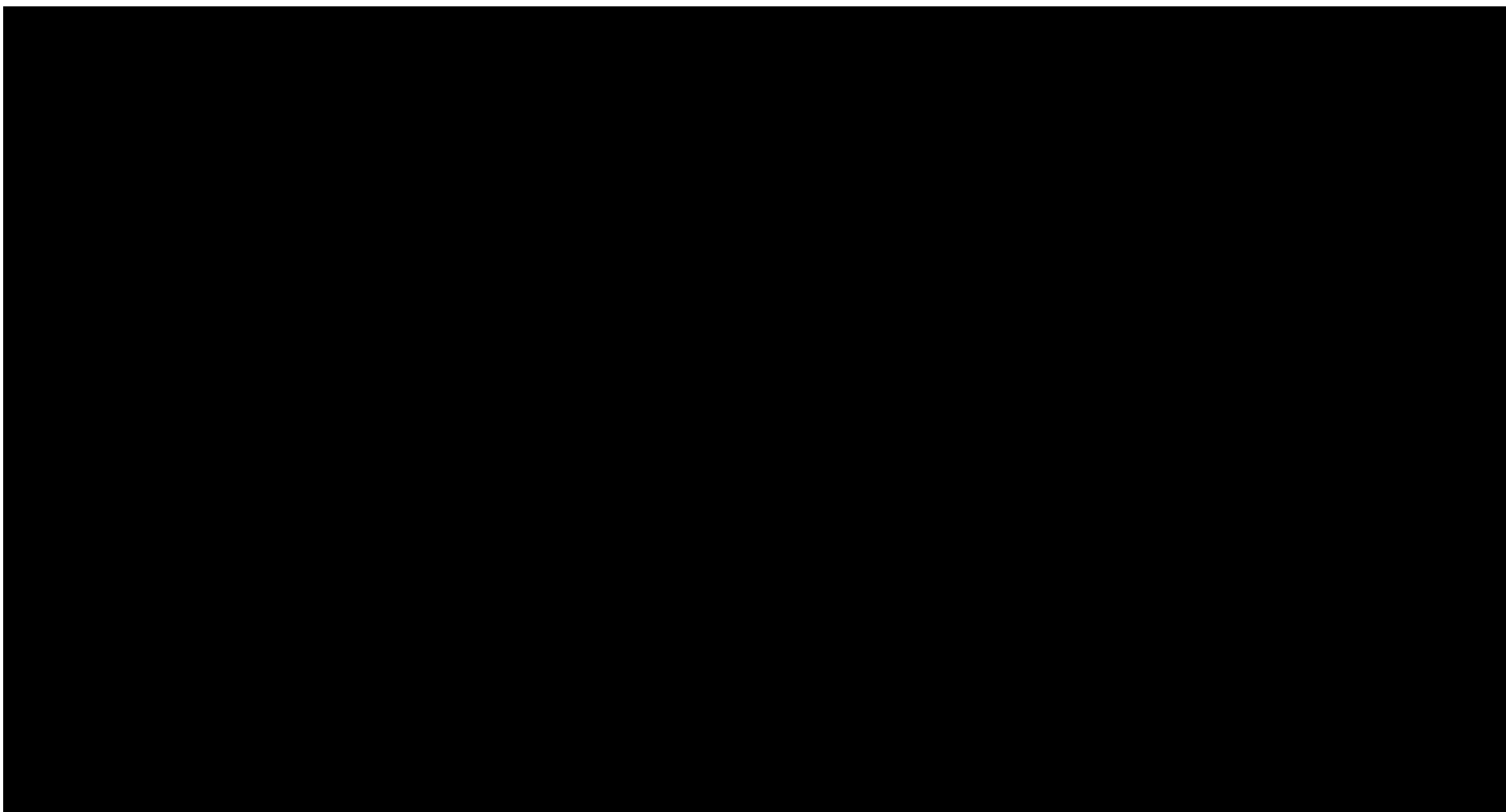
Rozpatrywano również aspekt stopniowo zmniejszającej się chorobowości analizowanego stanu klinicznego, wynikającej przede wszystkim z wysokiego wzrostu wykorzystania inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka jajnika (por. informacje w rozdziale 2.5.2.).

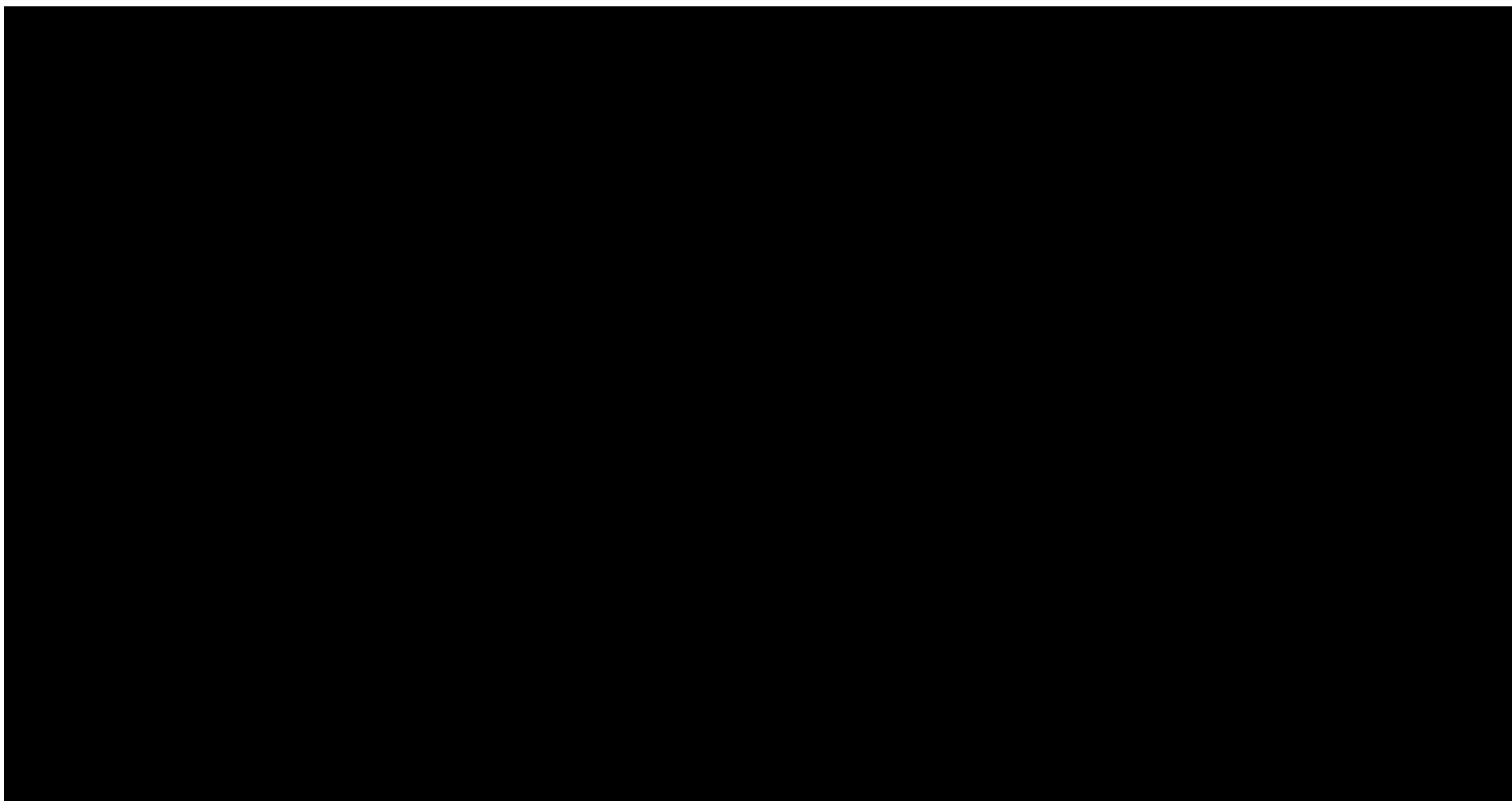
Zapisy programu lekowego B.50. uniemożliwiają zastosowanie olaparybu w leczeniu raka nawrotowego wśród pacjentów, którzy stosowali inhibitor PARP na wcześniejszych etapach postępu choroby [37], [40], co w miarę wzrostu liczby pacjentów stosujących inhibitor PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka jajnika zmniejsza chorobowość raka nawrotowego (kwalifikowanego do leczenia podtrzymującego olaparybem; pomimo stabilnego wzrostu liczby zachorowań na raka jajnika [55]).

Przedstawione poniżej wyniki modelowania populacyjnego wskazują, że stabilizacja chorobowości stanu klinicznego wskazanego we wniosku refundacyjnym zostanie osiągnięta w latach 2028 – 2035, w zależności od wariantu liczebności populacji docelowej (szczegóły w rozdziale 2.5.2.).

Na uwagę zasługuje, że przedstawione poniżej liczebności dotyczą chorobowości analizowanego stanu klinicznego przed wprowadzeniem olaparybu do leczenia. Na wysokość liczebności populacji docelowej ma wpływ moment wprowadzenia inhibitora PARP do praktyki klinicznej. Zakładając 100% wykorzystania olaparybu (lub innego inhibitora PARP) w analizowanym wskazaniu w danym roku, stosowanie olaparybu w tym roku może rozpocząć pełna kohorta (zgodnie z liczebnością przedstawioną na wykresach poniżej – pacjenci oznaczeni słupkiem z niebieskim i czerwonym wypełnieniem, łącznie). Niemniej jednak w kolejnym roku liczebność populacji pacjentów mogących rozpocząć leczenie olaparybem ulegnie obniżeniu do poziomu liczebności populacji oznaczonym słupkiem z niebieskim wypełnieniem (pacjenci ze słupków z czerwonym wypełnieniem rozpoczęli leczenie olaparybem w poprzednim roku).

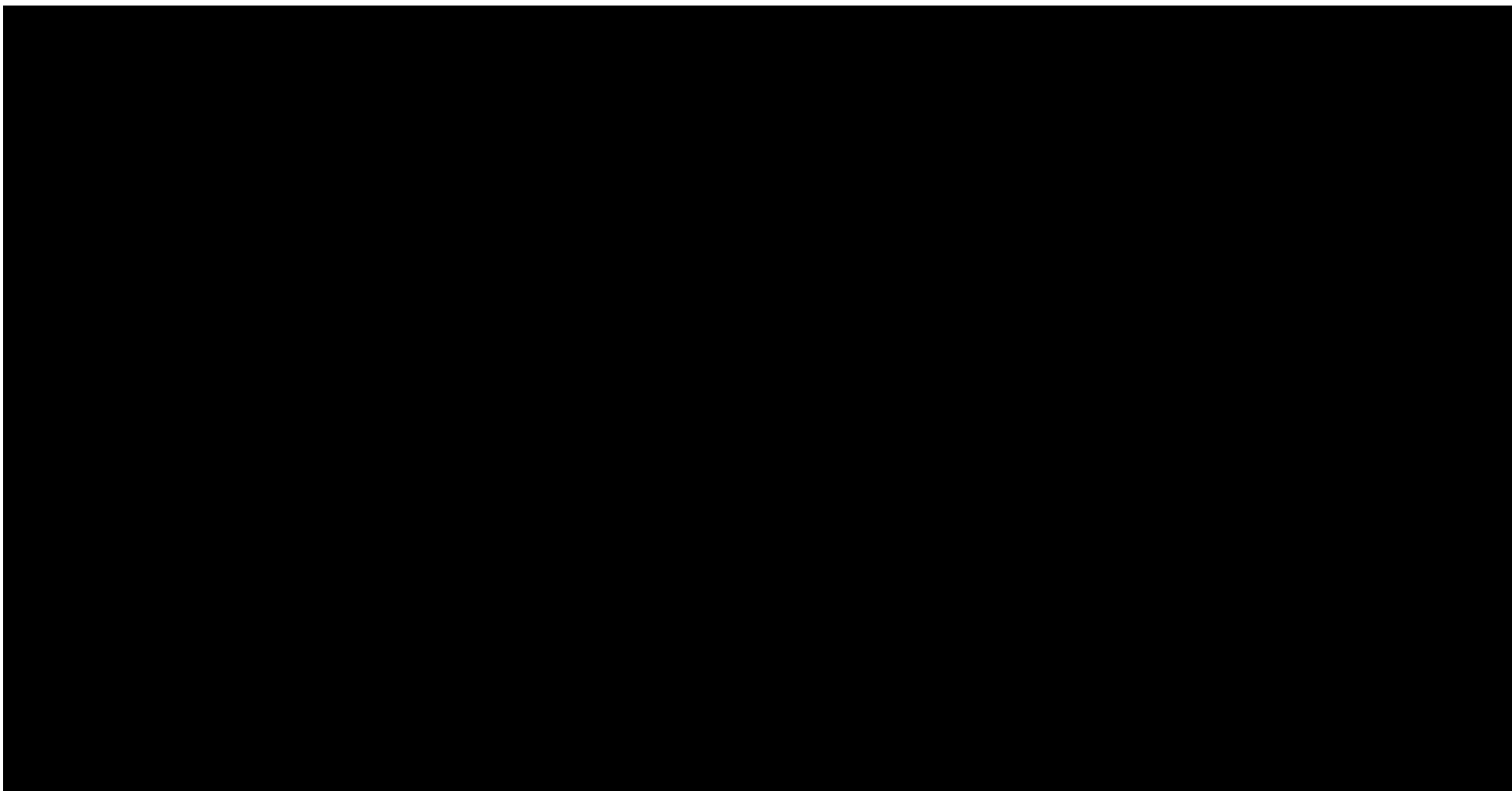
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. BIA.





Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. BIA.

---



---

Obydwa ww. aspekty, przy uwzględnieniu docelowego pułapu wykorzystania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez *BRCA*, przekładają się na liczbę pacjentów z analizowanej populacji leczonych olaparybem w danym roku.

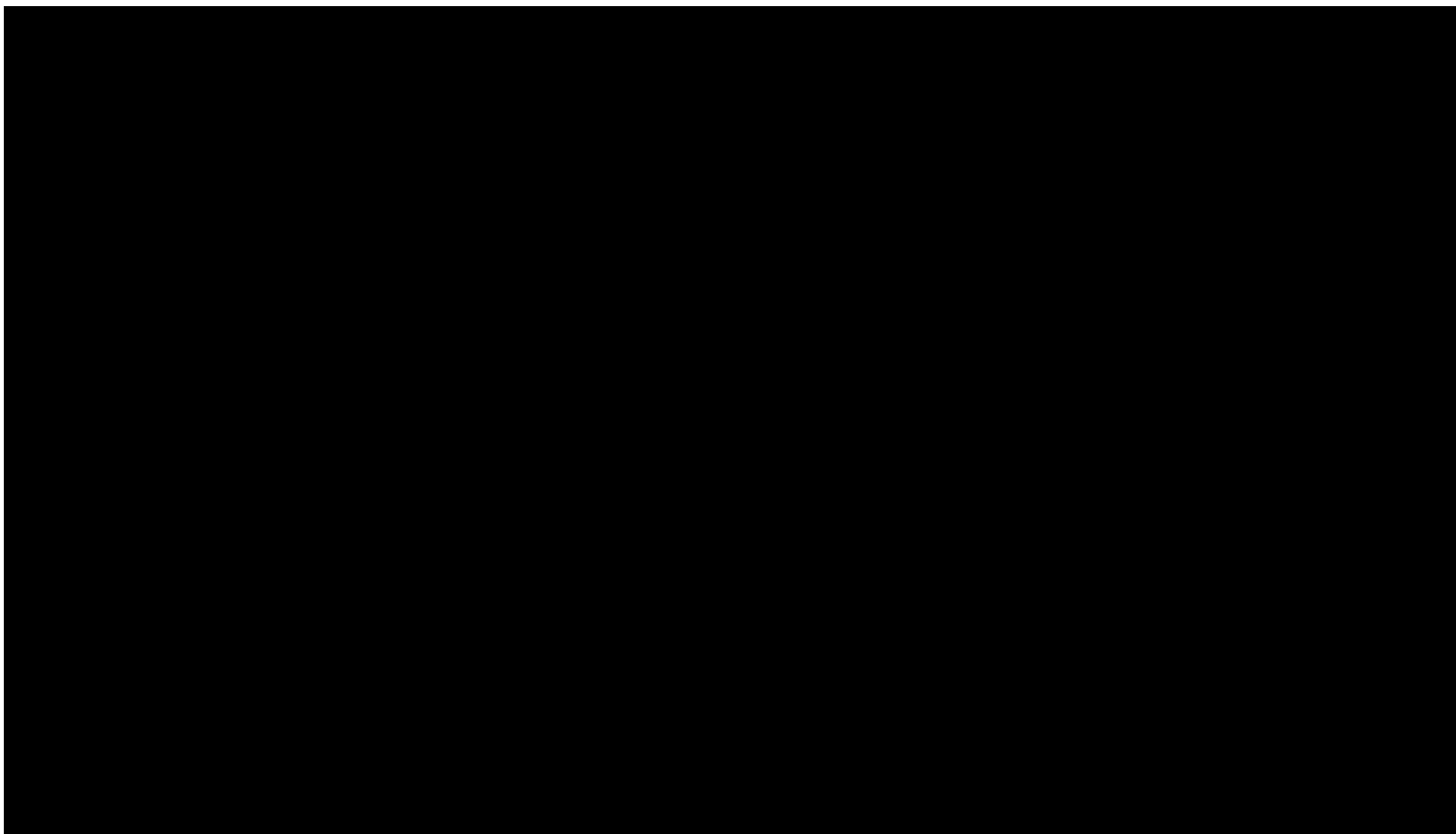
Przy uwzględnieniu podstawowych założeń modelowania populacyjnego (szczegóły w rozdziale 2.5.2.), określono, że moment stabilizacji liczebności pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA*, poddawanych leczeniu olaparybem w danym roku, zostanie osiągnięty w okresie 5 – 10 lat od objęcia refundacją (wykresy poniżej).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. BIA.

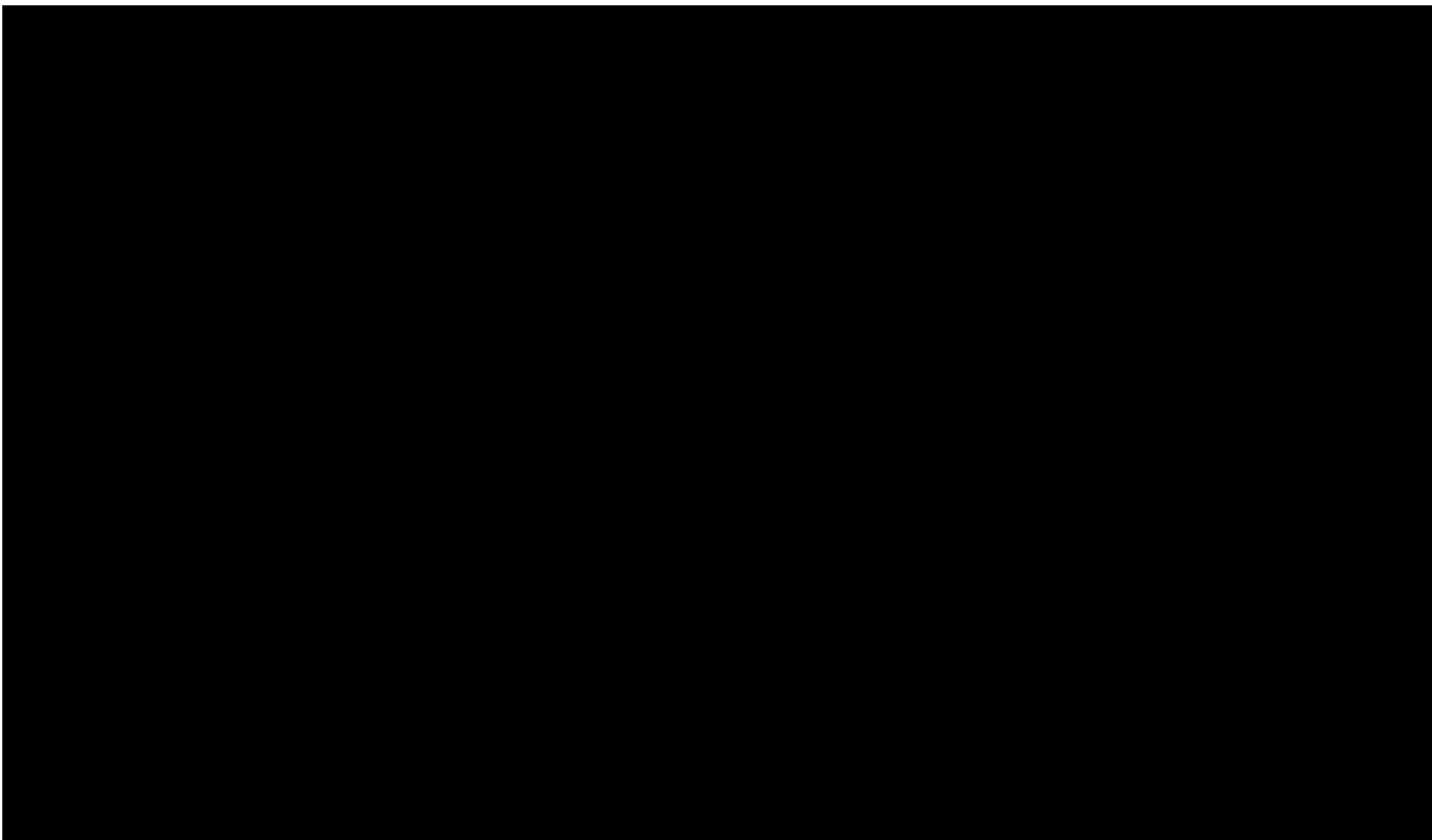
---







Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. BIA.



---

Na podstawie przedstawionych informacji oraz mając na uwadze fakt, że w miarę przedłużenia okresu ekstrapolacji dostępnych danych maleje wiarygodność prognoz, w ramach niniejszej analizy uwzględniono pięcioletni horyzont czasowy.

Zasadność przyjęcia okresu nie krótszego niż 2 lata potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Lynparza<sup>®</sup>, stosowanego w analizowanym wskazaniu, będzie obowiązywać przez okres 2 lat po wydaniu decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia.

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów, w ramach analizy wpływu na budżet refundacji ceny produktu leczniczego Lynparza<sup>®</sup> w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 5 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego i założeniu inicjalizacji proponowanego programu lekowego na początku 2024 roku.

#### **2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY**

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych), ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych olaparybu w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika bez mutacji *BRCA*) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu gruczolakoraka trzustki wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA*, w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA* lub innymi zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej oraz w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA* [37].

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika bez mutacji w genie *BRCA*. Tym samym, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania olaparybu. Na tej podstawie w scenariuszu istniejącym (*status quo*) założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji – w analizie podstawowej uwzględniono samą obserwację (strategia „*watch and wait*”; schemat placebo). W nowym scenariuszu założono stosowanie olaparybu w miejsce samej obserwacji (por. rozdział 2.5.2.2.).

Dodatkowo, jako opcjonalną technologię uwzględniono także stosowanie niraparybu w monoterapii, ponieważ interwencja ta może stanowić w przyszłości komparator dla wnioskowanej technologii, z uwagi na ocenę tego leku we wnioskowanym wskazaniu przez AOTMiT [78]. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz zakładający refundację niraparybu w scenariuszu istniejącym.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA*, którzy w wyniku rozszerzenia wskazań do stosowania wnioskowanej technologii objętych refundacją będą z niej korzystać w danym roku w Polsce (por. rozdział 2.5.1.). Uwzględniono wszystkie różniące bezpośrednio koszty medyczne w okresie podawania porównywanych technologii oraz po ich zakończeniu (od włączenia do obserwacji do końca horyzontu czasowego BIA).

Przy braku informacji na temat chorobowości nawrotowego raka jajnika w Polsce oraz chorobowości stanu klinicznego wskazanego we wniosku konieczne było przeprowadzenie modelowania populacyjnego, konwertującego dane dotyczące zachorowań na raka jajnika na dane dotyczące chorobowości stanu klinicznego wskazanego we wniosku.

Określając liczbę pacjentów, którzy będą mogli korzystać z wnioskowanej technologii, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia, wzięto pod uwagę fakt, że program B.50. nie zezwala na stosowanie inhibitora PARP, jeżeli był on podawany u danego pacjenta na wcześniejszych etapach postępu choroby [37]. Co więcej, opis sugerowanego programu lekowego dla wnioskowanej

technologii nie zmienia tego zapisu [40]. Tym samym, w obliczeniach pominięto pacjentów z rakiem jajnika, którzy stosowali inhibitor PARP (olaparyb lub niraparyb) w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka (por. rozdział 2.5.1.).

Sugerowane rozszerzenie zakresu wskazań dla olaparybu objętych refundacją teoretycznie znosi obowiązek przeprowadzania testów na obecność mutacji *BRCA* wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika. Oznacza to potencjalne oszczędności dla płatnika publicznego związane z uniknięciem kosztu przeprowadzania tych testów. Niemniej jednak, mając na uwadze fakt, że obecność mutacji *BRCA* stanowi ważną informację dla klinicysty planującego dalsze leczenie pacjenta oraz oczekiwane efekty tego leczenia, w analizie podstawowej nie uwzględniono oszczędności w nowym scenariuszu, wynikających ze zniesienia wymogu przeprowadzenia testów na obecność *BRCA*. Potwierdzeniem tego aspektu są dotychczasowe dane refundacyjne inhibitorów PARP stosowanych w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka jajnika. Pomimo objęcia refundacją leku niewymagającego testów na obecność *BRCA* w tym wskazaniu (niraparybu), wykorzystanie olaparybu wymagającego testów na obecność mutacji *BRCA* lub HRD nadal jest równie powszechne [82].

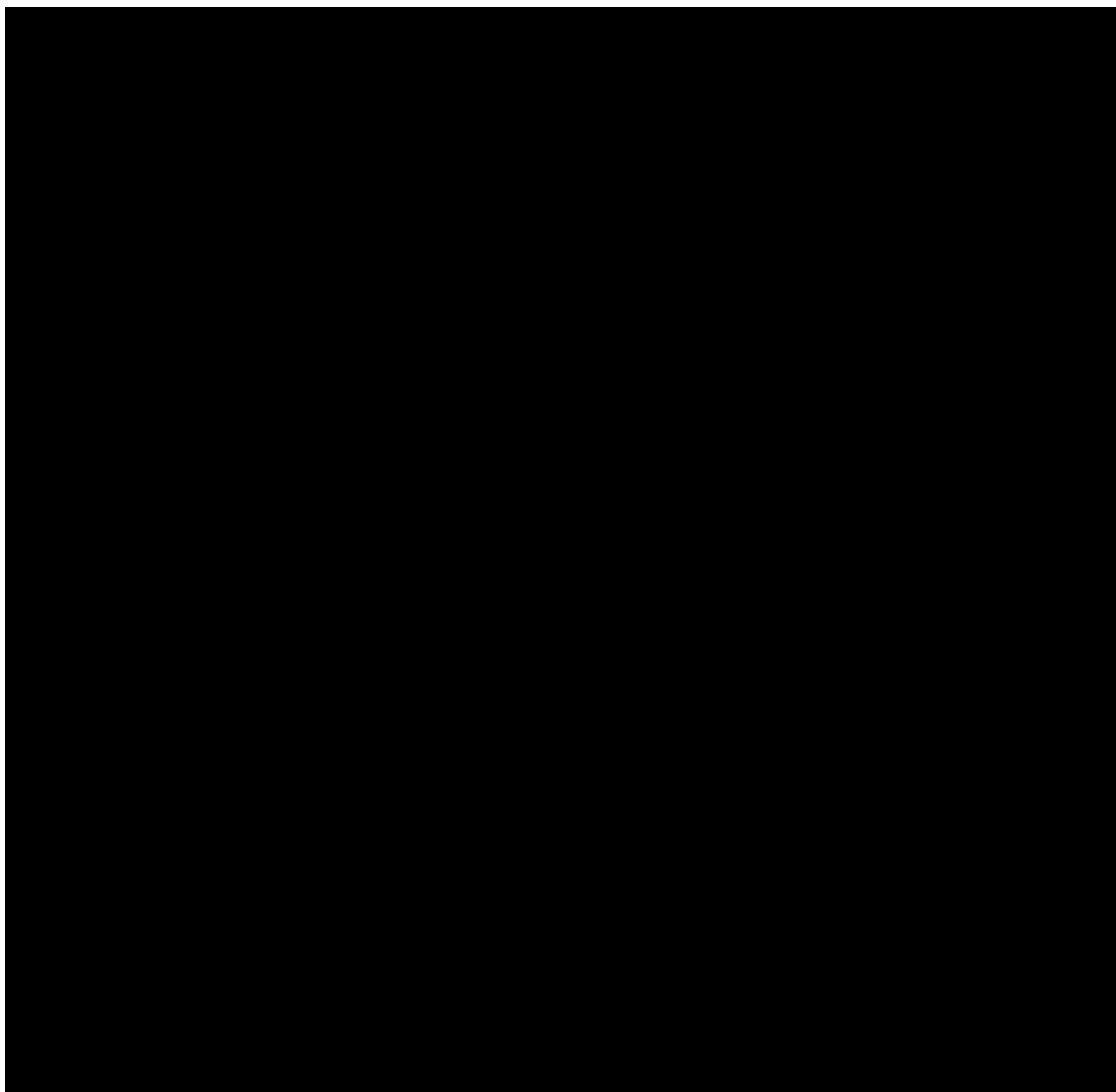
Na podstawie przedstawionych powyżej informacji ustalono, że:

- liczebność docelowej populacji dla wnioskowanej technologii będzie [REDACTED]
- wykorzystanie wnioskowanej technologii w leczeniu nawrotowego raka jajnika nadal będzie dotyczyć przede wszystkim pacjentów z mutacjami *BRCA*. W przypadku pacjentów bez mutacji *BRCA*, oczekiwana jest niższa skłonność do zastosowania tych leków z uwagi na przekonanie o potencjalnie niższym efekcie terapeutycznym niż w przypadku pacjentów z mutacjami *BRCA* [41], [78]. Przy braku odpowiednich informacji przyjęto, że skłonność do zastosowania olaparybu wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA* będzie docelowo o [REDACTED] niż ta skłonność w przypadku pacjentów z mutacjami *BRCA*\*

Wdrożony w ramach niniejszej analizy oczekiwany schemat postępowania klinicznego i oceny liczebności populacji docelowej został przedstawiony poniżej.

\* przykładowo, jeżeli [REDACTED]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [148] w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między stosowaniem wnioskowanej technologii a obserwacją w zakresie efektów zdrowotnych. W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe skuteczności klinicznej porównywanych interwencji. Uwzględniono wyniki modeli Analizy ekonomicznej [148] pod postacią średniego kosztu będącego konsekwencją różnicy w skuteczności porównywanych interwencji.

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.);

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, *status quo*);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”);
- oszacowanie różnicy między ww. prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3];
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych wariantów liczebności populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy podjęto również próbę oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



## 2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

### 2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych obejmują:

- leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny (wskazanie numer 1 – nieobjęte wnioskiem, obecnie objęte refundacją [37]);
- leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny (wskazanie numer 2 – objęte wnioskiem, obecnie częściowo objęte refundacją: tylko wśród pacjentów z mutacją *BRCA* [37]);
- leczenie podtrzymujące (w skojarzeniu z bewacyzumabem) dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu (wskazanie numer 3 – nieobjęte wnioskiem, aktualnie refundowane [37]);
- leczenie dorosłych pacjentek z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi, po terapii antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, lub w przypadku przeciwwskazań do terapii antracykliną i taksanem (wskazanie numer 4 – nieobjęte niniejszym wnioskiem, stanowiące przedmiot odrębnego wniosku);
- monoterapię w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii (wskazanie numer 5 – nieobjęte wnioskiem, aktualnie refundowane [37]);



- monoterapię w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby (wskazanie numer 6 – nieobjęte wnioskiem, stanowiące przedmiot odrębnego wniosku) [57].

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu gruczolakoraka trzustki wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA*, w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA* lub innymi zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Deficiency*, HRD) oraz w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA* [37].

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla olaparybu z populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika z mutacją w genie *BRCA* (wskazanie aktualnie refundowane [37]) na całą populację chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika w ramach programu „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” (program zwany dalej „programem B.50.”) [37].

Tym samym, w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika spełniających kryteria stosowania wnioskowanej technologii – uwzględniono wyłącznie pacjentów mogących stosować wnioskowaną technologię w obrębie zarejestrowanego wskazania nr 2. („leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny” [57]).

Mając na uwadze, że pacjenci mogący zastosować olaparyb w obrębie pozostałych zarejestrowanych wskazań [57] są lub byli przedmiotem odrębnych wniosków refundacyjnych (część wskazań, poza rakiem prostaty i rakiem piersi, jest już objęta refundacją [37]), analogicznie jak w przypadku przedkładanych AOTMiT analiz dla wnioskowanej technologii stosowanych w innych wskazaniach [75], [76], [77], w opracowaniu nie przedstawiano oszacowań populacyjnych odnoszących się do innych wskazań niż wskazanie, którego dotyczy wniosek.

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modelu analizy ekonomicznej [148].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



Uwzględniono dane dotyczące uczestników badania Study-19 bez mutacji w genie *BRCA* [56], [142].

Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badania można uznać, że dane z tego badania odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii w Polsce.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

**Tabela 3. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji – dane z badania Study-19 dotyczące 118 pacjentów bez mutacji w genach *BRCA*.**

	Wartość

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów od potencjalnego momentu zastosowania pierwszej dawki wnioskowanej technologii w horyzoncie czasowym analizy do zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy. Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku każdego roku (liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modeli Analizy ekonomicznej [148].

Wykorzystano wyniki modeli Analizy ekonomicznej [148] pod postacią średniego kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

## **2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI**

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- liczby zachorowań na raka jajnika (C48, C56, C57 wg ICD-10) osób w wieku 15+ lat w latach 1999 – 2019 wg Krajowego Rejestru Nowotworów [55];
- odsetka pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem, spełniających kryteria leczenia inhibitorem PARP na podstawie założeń analiz uprzednio ocenianych przez AOTMiT [75], [76];
- odsetka pacjentów z rakiem jajnika, u których występuje mutacja w genie *BRCA* (██████) [75], [76];
- odsetka przeprowadzania testów na obecność *BRCA* wśród pacjentów z nawrotowym rakiem (██████ ██████████) określonego na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika i mutacją *BRCA*, stosujących olaparyb w programie B.50 w latach 2016 – 2022 [48], [82], [83] i średniego ryzyka dyskontynuacji leczenia olaparybem raka nowo zdiagnozowanego (██████) i raka nawrotowego (██████) określonego na podstawie danych z badań SOLO-1 [76], [144] i SOLO-2 [143];
- założenia, że docelowy odsetek przeprowadzania testów na obecność mutacji *BRCA* wśród pacjentów z rakiem nawrotowym nie przekroczy ██████████ – zgodnie z wynikami ekstrapolacji prostoliniowej na 6 kolejnych lat;
- aktualnego odsetka wykorzystania inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka, określonego na podstawie danych NFZ [48], [82], [83] ██████████ ██████████ ██████████
- założenia, że docelowe wykorzystanie inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka jajnika nie przekroczy ██████████ – w 2022 roku (2. rok refundacji nowo zdiagnozowanego raka) odsetek wykorzystania inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka był wyższy od odsetka testów na obecność mutacji *BRCA* wśród pacjentów z rakiem nawrotowym w 2022 roku (6. rok refundacji w *BRCA+* raku nawrotowym);
- rocznego ryzyka wystąpienia nawrotu choroby i zgonu przed nawrotem choroby nowo zdiagnozowanej wśród pacjentów nieleczonych inhibitorem PARP, na podstawie danych z badania SOLO-1 [76], [144] i założenia, że nawrót występuje przez okres 5 lat od zachorowania [75], [76];
- rocznego ryzyka zgonu wśród pacjentów z nawrotowym rakiem na podstawie danych z badania SOLO-2 [143] (dane zgodne z wynikami badania Study-19) do oceny odsetka pacjentów żyjących w kolejnych latach od wystąpienia nawrotu choroby nowotworowej i w kolejnych latach po I linii chemioterapii raka nawrotowego;
- odsetka pacjentów z rakiem nawrotowym poddawanego chemioterapii (██████) zgodnie z założeniami analiz dla nowo zdiagnozowanego raka [75], [76];

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



- odsetka pacjentów z odpowiedzią na chemioterapię po I linii leczenia, odsetkiem pacjentów, u których występuje dalsza progresja choroby w 1. i w kolejnych latach od zakończenia I linii chemioterapii, odsetka pacjentów z odpowiedzią na chemioterapię II linii leczenia i odsetka pacjentów spełniających pozostałe kryteria zastosowania inhibitora PARP określone na podstawie założeń analizy uprzednio przedkładanej AOTMiT [78];
- założenia, że wszyscy pacjenci żyjący w kolejnych latach od wystąpienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku będą nadal spełniać kryteria stosowania olaparybu.

Ww. dane pozwoliły przeprowadzić modelowania populacyjne umożliwiające określenie chorobowości stanu klinicznego wskazanego we wniosku (pacjenci, u których analizowany stan kliniczny pojawia się w danym roku oraz pacjenci, u których ten stan wystąpił w latach poprzednich) na podstawie danych dotyczących zapadalności na raka jajnika. W ramach oceny chorobowości stanu klinicznego wskazanego we wniosku pominięto pacjentów, u których inhibitor PARP stosowany był na poprzednich etapach postępu choroby nowotworowej (w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka jajnika).

#### **2.5.2.1. LICZEBNOŚĆ POPULACJI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ STOSOWANA LUB JEST AKTUALNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 ROZPORZĄDZENIA [3])**

##### **2.5.2.1.1. POPULACJA OBEJMUJĄCA WSZYSTKICH PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ ZASTOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. A ROZPORZĄDZENIA [3])**

Nie zidentyfikowano danych epidemiologicznych pozwalających określić chorobowość stanu klinicznego wskazanego we wniosku. Dotychczasowe analizy dotyczące stosowania inhibitora PARP w leczeniu podtrzymującym nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika [77], [78] opierały się na odmiennych danych wyjściowych (zachorowania na raka jajnika lub wskaźnikach chorobowości raka jajnika z innych krajów).

Analizowany stan kliniczny dotyczy jednego z etapów postępu choroby nowotworowej, wymagającego wystąpienia co najmniej dwóch nawrotów choroby z odpowiedzią na chemioterapię co najmniej dwóch kolejnych linii, w celu potwierdzenia diagnozy platynowrażliwego, nawrotowego raka. Tak zdefiniowany stan kliniczny może w kolejnych latach utrzymywać się u pacjentów, co oznacza, że nie tylko pacjenci z diagnozą platynowrażliwego, nawrotowego raka jajnika w danym roku stanowią populację docelową dla wnioskowanej technologii, ale również część pacjentów, u których zdiagnozowano platynowrażliwego,

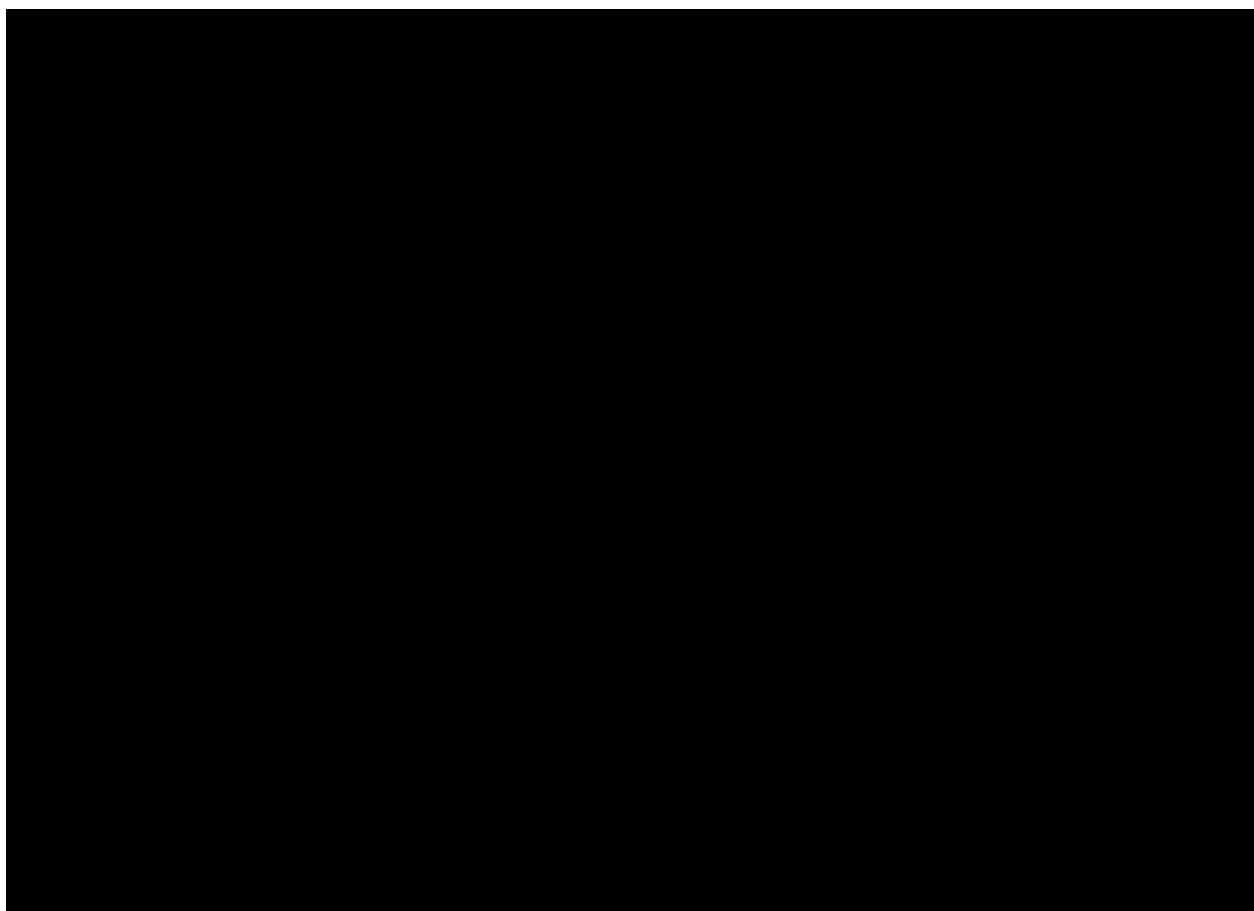
---

nawrotowego raka jajnika w latach poprzednich i którzy przeżyli do momentu oceny możliwości zastosowania wnioskowanej technologii.

Co więcej, jak wskazano w rozdziale 2.4., z populacji docelowej należy dodatkowo wykluczyć pacjentów, którzy na wcześniejszych etapach leczenia stosowali inhibitory PARP (tj. w leczeniu raka nowo zdiagnozowanego) oraz pacjentów, którzy w chwili obecnej mają dostęp do olaparybu w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika (tj. pacjentów z mutacją w genach kodujących *BRCA*).

Mając na uwadze brak informacji na temat chorobowości nawrotowego raka jajnika, chorobowości stanu klinicznego wskazanego we wniosku w Polsce, a także konieczność uwzględnienia ww. aspektów ograniczających liczebność populacji docelowej (wcześniejsze stosowanie inhibitora PARP, potwierdzenie mutacji *BRCA*) w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przeprowadzono modelowanie populacyjne, konwertujące dane dotyczące zachorowań na raka jajnika (zapadalność) na dane dotyczące chorobowości stanu klinicznego wskazanego we wniosku.

Wykorzystano w tym celu algorytm postępowania, którego uproszczony schemat został przedstawiony na poniższym rysunku.

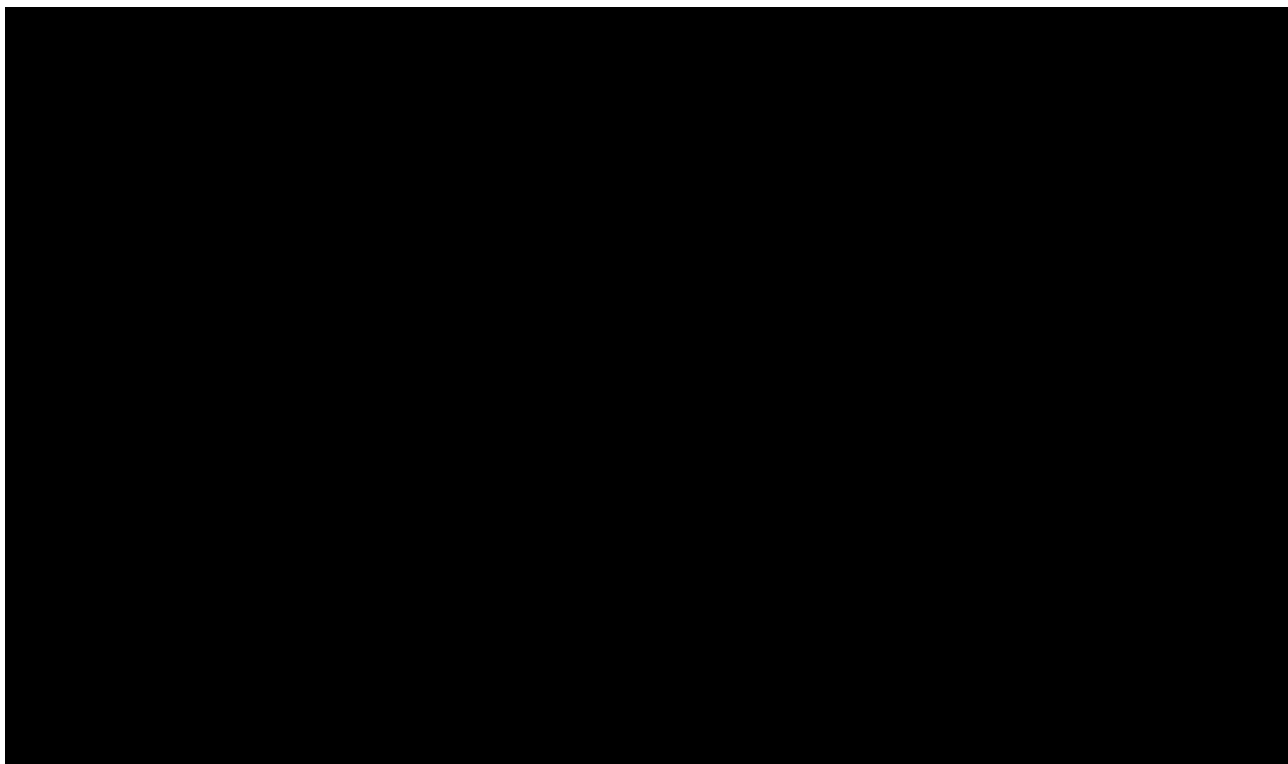


Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



W pierwszej kolejności oceniono liczbę zachorowań na raka jajnika w Polsce. Uwzględniono dane dotyczące liczby zachorowań na raka C48, C56, C57 wg ICD-10 wśród osób w wieku 15 lat lub starszych, w celu określenia liczby zachorowań na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród dorosłych osób.

Dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z lat 1999 – 2019 [55] ekstrapolowano na okres do 2040 roku z wykorzystaniem regresji prostoliniowej (bardziej złożone metody regresji nie cechowały się istotnie statystycznie lepszym dopasowaniem do danych empirycznych; por. informacje z arkusza „BIA\_data” modelu). Z obliczeń wykluczono dane KRN za 2020 roku z uwagi na potencjalny wpływ pandemii na raportowanie zachorowań (w 2020 roku KRN zanotował 3 272 zachorowania na C48, C56, C57 wg ICD-10 wśród osób w wieku 15 lat lub starszych – wartość niższą od tych z lat 1999 – 2019). Wyniki ekstrapolacji przedstawiono poniżej.



W następnej kolejności określono aktualne wykorzystanie inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika na podstawie dostępnych danych NFZ [48], [82], [83], założeń i średnich, rocznych estymatorów ryzyka dyskontynuacji leczenia inhibitorem PARP, określonych na podstawie wyników badań SOLO-1 i SOLO-2.

Szczegóły w tabeli poniżej oraz arkusza „BIA\_data” modelu.

**Tabela 4. Aktualne wykorzystanie inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika.**

Wskazanie, rak jajnika:	Niraparyb	Olaparyb	Olaparyb	Olaparyb
	Nowo zdiagnozowany	Nawrotowy	Nowo zdiagnozowany	Obydwa wskazania
<b>Liczebność całkowita: dane NFZ [48], [82], [83]</b>				
<b>2016</b>	-	11	-	-
<b>2017</b>	-	215	-	-
<b>2018</b>	-	314	-	-
<b>2019</b>	-	423	-	-
<b>2020</b>	-	496	-	-
<b>2021</b>	-	?	?	1 297
<b>I poł. 2022</b>	217	?	?	943
<b>2022 rok</b>	484	?	?	1 084 + 112 = 1 196
<b>Liczebność całkowita: dane szacowane</b>				
<b>Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie***</b>				

\* na podstawie danych z wcześniejszych lat przy uwzględnieniu trendu liniowego;

\*\* ekstrapolacja danych półrocznych na cały 2022 rok (dane z całego roku nie odzwierciedlają dostępnych danych);

Dane z tabeli powyżej pozwoliły określić prognozowaną liczebność populacji pacjentów stosujących inhibitor PARP w leczeniu raka jajnika.

Po określeniu liczby zachorowań na raka jajnika, w następnej kolejności oceniono odsetek wykorzystania inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów. Na podstawie założeń analiz uprzednio ocenianych przez AOTMiT [75], [76] określono odsetek pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem spełniających kryteria leczenia inhibitorem PARP. Przyjęto, że:

- odsetek zaawansowanych nowotworów (stopień III/IV) wśród zachorowań na raka jajnika wynosi ████ [75], [76];

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



- odsetek zaawansowanych nowotworów poddawanych chemioterapii wynosi [redacted] [75], [76];
- odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny wynosi [redacted] [75], [76];
- odsetek niskozróżnicowanych raków (G2/G3) wśród wszystkich raków C56 wg ICD-10 wynosi [redacted] [75], [76];
- odsetek C56 wśród wszystkich analizowanych grup nowotworów C48, C56 i C57 wynosi 93,6% (od 93,7% do 93,5%) wg danych KRN z lat 2018 – 2019 [55].

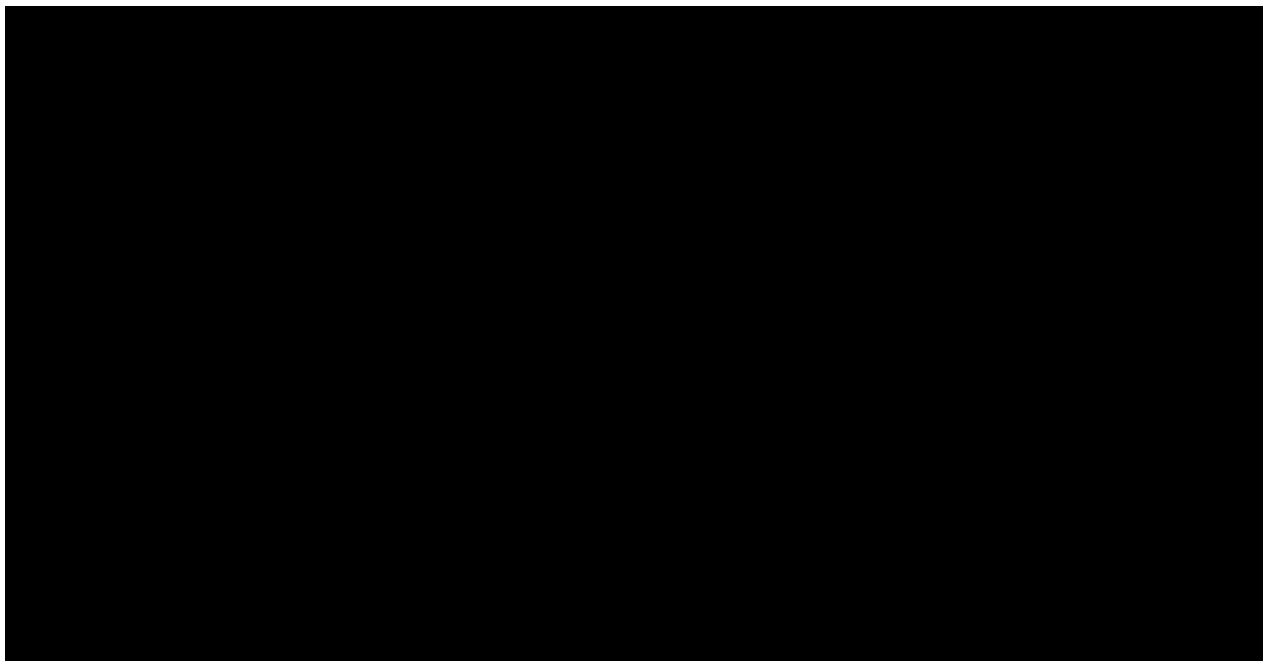
Przy uwzględnieniu ogólnej liczby zachorowań na raka jajnika i ww. parametrów określono liczbę pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem, kwalifikujących się do leczenia inhibitorem PARP każdego roku. Wyniki tych obliczeń porównano z danymi z tabela 4 w celu oszacowania odsetka wykorzystania inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka.

Ustalono, że w 2021 roku (olaparyb stosowany wśród pacjentów z *BRCA+*) oraz w 2022 roku (olaparyb stosowany wśród pacjentów z mutacjami i niraparyb bez względu na obecność mutacji) wykorzystanie inhibitorów PARP wynosiło odpowiednio [redacted]

Mając na uwadze tak wysokie wykorzystanie inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka w pierwszych latach refundacji (dalsze obliczenia wykażą, że w leczeniu raka nawrotowego olaparyb w 7. roku refundacji wykorzystywany jest jedynie u [redacted], a testy na obecność *BRCA*, umożliwiające leczenie olaparybem tych pacjentów przeprowadzane są u [redacted] w ramach analizy przyjęto stopniowy, liniowy wzrost wykorzystania inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka w kolejnych latach analizy do pułapu określonego na poziomie [redacted] [redacted] od docelowego stopnia testowania wśród pacjentów z rakiem nawrotowym.

Założenia dotyczące wykorzystania inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka jajnika w kolejnych latach analizy przedstawiono poniżej.





Dysponując liczbą przypadków zachorowań na raka, odsetkiem wykorzystania inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka oraz odsetkiem pacjentów kwalifikujących się do tego leczenia, określono liczbę pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem niestosujących inhibitorów PARP. Następnie wśród tych pacjentów oceniono moment i ryzyko wystąpienia nawrotu choroby.

W tym celu uwzględniono roczne ryzyko wystąpienia nawrotu choroby ( [redacted] ) i roczne ryzyko wystąpienia zgonu przed nawrotem choroby nowo zdiagnozowanej [redacted] wśród pacjentów nieleczonych inhibitorem PARP, na podstawie danych z badania SOLO-1 [76], [144] (ryzyko roczne określono poprzez [redacted] [redacted] i założenia, że nawrót występuje przez okres 5 lat od zachorowania [75], [76].

Na podstawie ww. danych, przyjmując [redacted] [redacted] określono liczbę pacjentów z nawrotem choroby nowotworowej każdego roku horyzontu czasowego analizy.

Chorobowość raka nawrotowego określono przy uwzględnieniu ryzyka zgonu wśród pacjentów z nawrotowym rakiem na podstawie danych z badania SOLO-2 [143] [redacted] dane zgodne z wynikami badania Study-19).

Parametr ten wykorzystano do oceny odsetka pacjentów żyjących w kolejnych latach od wystąpienia pierwszego nawrotu choroby nowotworowej i w kolejnych liniach chemioterapii raka nawrotowego.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



Na uwagę zasługuje, że w tego typu analizach pierwsze lata objęte szacunkami obarczone są dużym błędem ze względu na dostępność danych dotyczących zapadalności (wykorzystano dane dotyczące zapadalności od roku 1999, co oznacza, że do około 2010 roku oszacowane dane odnośnie do chorobowości mogą nie być dokładne, tj. mogą nie uwzględniać zachorowań przed 1999 rokiem).

W celu określenia odsetka pacjentów spełniających wszystkie kryteria leczenia podtrzymującego przyjęto, że podobnie jak w przypadku raka nowo zdiagnozowanego, [REDACTED] pacjentów z rakiem nawrotowym poddawanych będzie chemioterapii [75], [76]. Dodatkowo wykorzystano założenia jednego z wariantów analizy przedkładanej uprzednio AOTMiT [78] do oceny odsetka pacjentów odpowiadających na kolejne linie chemioterapii, oceny skumulowanego ryzyka wystąpienia kolejnych nawrotów/progresji choroby i odsetka spełnienia pozostałych kryteriów zastosowania niraparybu w analizowanym wskazaniu.

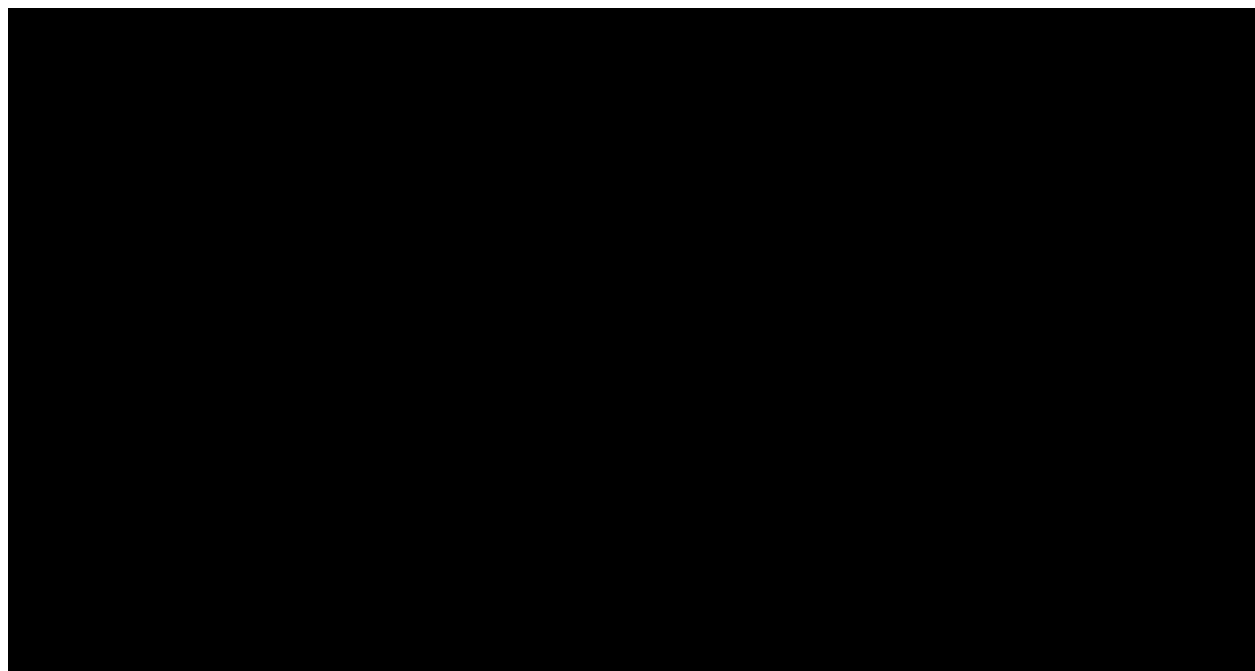
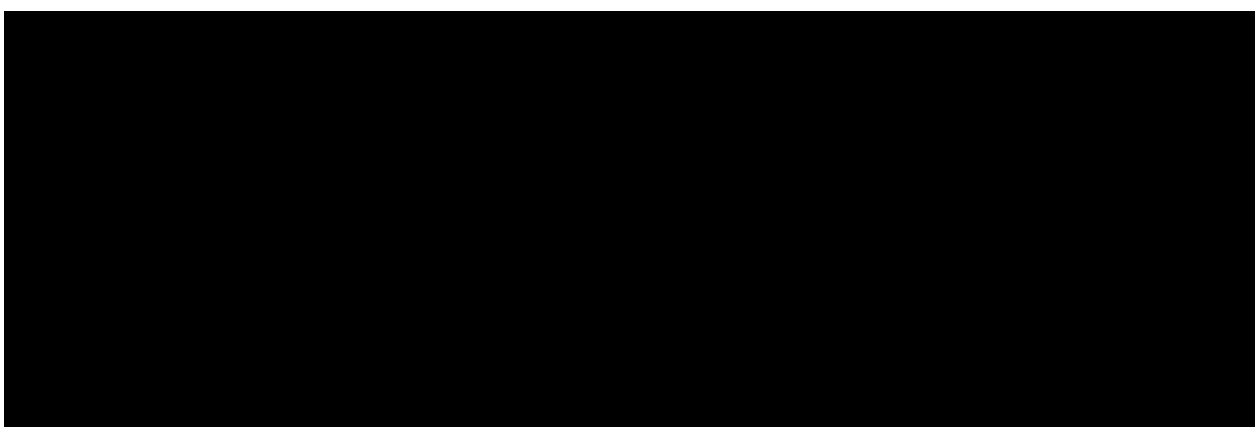
Na uwagę zasługuje fakt, że w analizie [78] przeprowadzono dwa warianty oceny liczebności populacji docelowej – jeden oparty na danych od polskich ekspertów klinicznych i drugi na podstawie opublikowanych danych międzynarodowych. Wyniki tych wariantów były ze sobą zbliżone. Na etapie niniejszej analizy wykorzystano założenia wariantu uwzględniającego opublikowane dane. Uwzględniono: 70% odsetek raka zaawansowanego, odsetek pacjentów ze wznową nowotworu (progresją) po I linii chemioterapii (platynowrażliwość) na poziomie 22,7% w roku przeprowadzenia chemioterapii I linii (między 6 a 12 miesięcy od zakończenia chemioterapii I linii) oraz 37,2% w kolejnych latach (wartość przypisano kolejnemu rokowi od zastosowania chemioterapii I linii; dotyczy okresu od 12. do 120. miesięcy od zakończenia chemioterapii I linii), odsetek odpowiedzi na chemioterapię II linii na średnim poziomie wynoszącym 49,5% (średnia z zakresu od 29% do 70%) oraz 90% spełnienie pozostałych kryteriów i chęć poddania się leczeniu [78].

Na podstawie ww. danych określono liczbę żyjących pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika bez uprzedniego stosowania inhibitorów PARP.

W obliczeniach konserwatywnie założono, że wszyscy pacjenci żyjący w kolejnych latach od wystąpienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku będą nadal spełniać kryteria stosowania olaparybu (tj. odpowiedź na chemioterapię II linii i platynowrażliwość utrzymywana będzie w kolejnych latach od zakończenia chemioterapii II linii i przy kolejnych liniach leczenia).

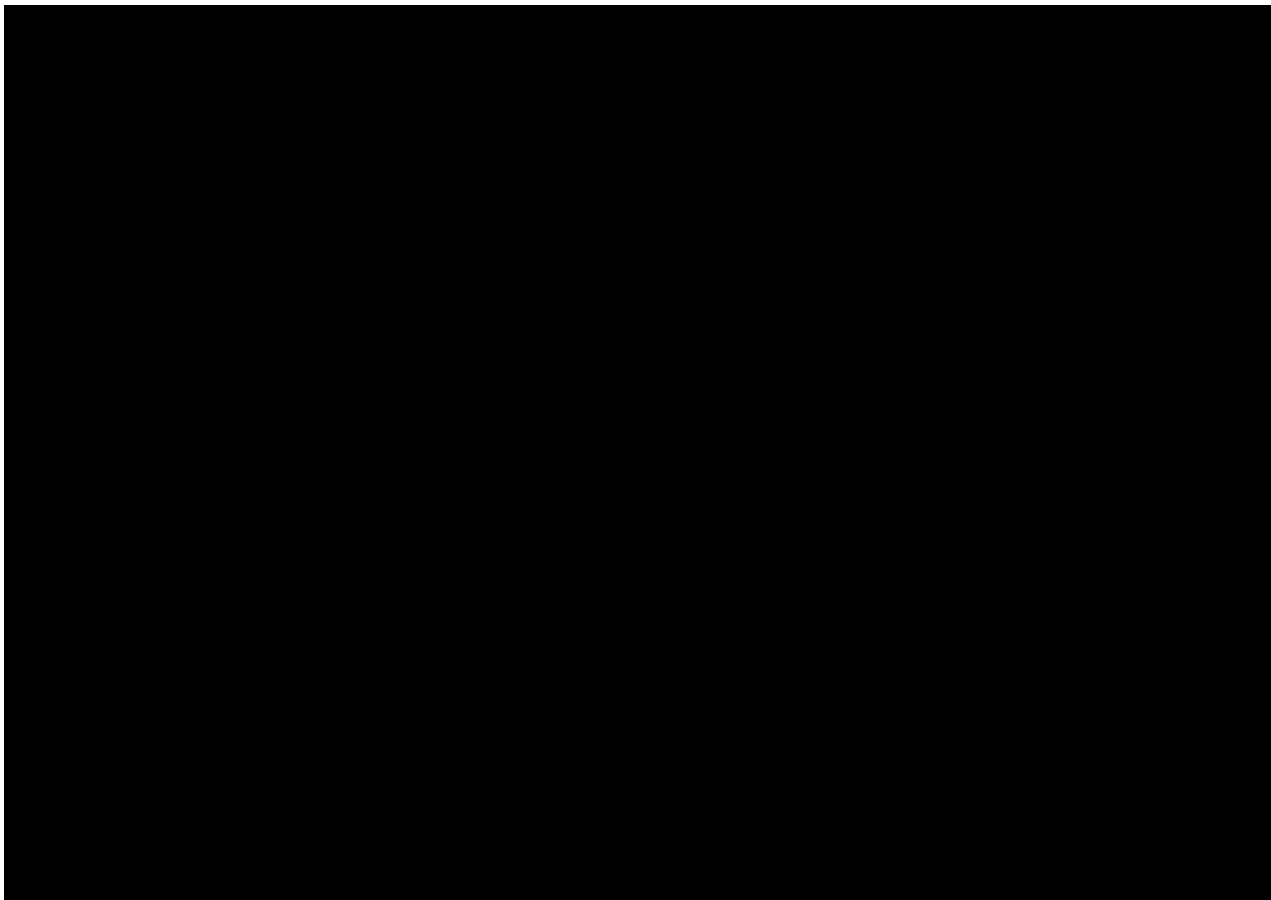
Wśród ww. populacji pacjentów znajdują się pacjenci, którzy aktualnie poddawani są testom na obecność mutacji *BRCA* i pacjenci, którzy na podstawie wyniku tych testów rozpoczynają leczenie z wykorzystaniem olaparybu w programie B.50. Mając na uwadze aspekty opisane w rozdziale 2.4.

pacjenci z mutacją w genie *BRCA* zostali pominięci w niniejszej analizie (rozważany problem decyzyjny dotyczy rozszerzenia zakresu wskazań do stosowania wnioskowanej technologii o pacjentów bez mutacji *BRCA*). Odsetek przeprowadzania testów na obecność mutacji *BRCA* wśród pacjentów z rakiem nawrotowym (niezależnie od momentu przeprowadzenia tego testu) określono porównując liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie olaparybem w raku nawrotowym (dane z tabela 4.) z liczbą pacjentów z mutacją *BRCA*, kwalifikujących się do stosowania olaparybu (nawrotowy, platynowrażliwy rak) określoną w ramach modelowania. W obliczeniach wykorzystano odsetek mutacji *BRCA* wśród pacjentów z rakiem jajnika, określony na podstawie poprzednich analiz przedstawianych AOTMiT [75], [76] [REDACTED]



Ekstrapolowany odsetek oceny obecności mutacji *BRCA* wśród pacjentów z rakiem nawrotowym (i zastosowanie olaparybu u [REDACTED] wśród testowanych) został przedstawiony poniżej.

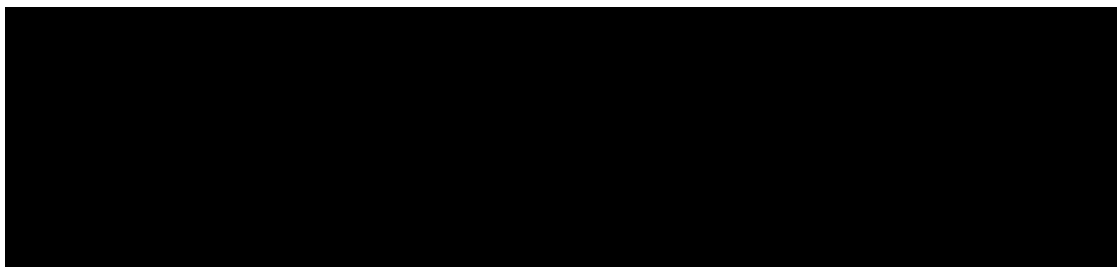
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



Przy uwzględnieniu ww. danych określono chorobowość stanu klinicznego wskazanego we wniosku, tj. pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, z odpowiedzią na chemioterapię i bez mutacji *BRCA*. Wyniki tych obliczeń przedstawiono na wykresach w rozdziale 2.3.

Ustalono, że chorobowość rozpatrywanego stanu klinicznego będzie się stopniowo [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

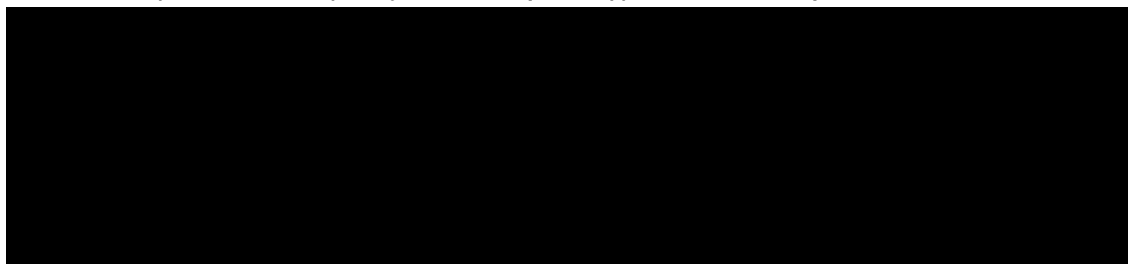
Tym samym, liczebność populacji zgodna z **§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a rozporządzenia [3]** (dane typu chorobowość) wynosić będzie:



Na uwagę zasługuje, że przedstawione liczebności dotyczą chorobowości analizowanego stanu klinicznego przed wprowadzeniem olaparybu do leczenia. Jeżeli w danym roku olaparyb zostanie wprowadzony do leczenia części pacjentów z kohorty chorobowości, w kolejnym roku możliwość zastosowania tego leku dotyczyć będzie wyłącznie pełnej kohorty zapadalnościowej w danym roku oraz pozostałych przy życiu pacjentów z kohorty chorobowości z poprzedniego roku, u których nie rozpoczęto poprzednio leczenia olaparybem.

#### **2.5.2.1.2. POPULACJA DOCELOWA, WSKAZANA WE WNIOSKU (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. B ROZPORZĄDZENIA [3])**

Wnioskowane wskazanie zgodne jest z zarejestrowanym wskazaniem (por. rozdział 2.5.1.). Tym samym liczebność populacji przedstawiona w poprzednim rozdziale odpowiada liczebności populacji zgodnej z § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3] (dane typu chorobowość):



#### **2.5.2.1.3. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA JEST OBECNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. C ROZPORZĄDZENIA [3])**

Udostępnione pod koniec marca br. dane za cały 2022 rok [82] świadczą, że tylko 2 pacjentów z rakiem trzustki korzystało z olaparybu. Nie są dostępne dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rakiem prostaty stosujących wnioskowaną technologię.

Dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów stosujących olaparyb w Polsce przedstawiono w tabeli 4. Ekstrapolacja danych dotyczących wykorzystania olaparybu wśród pacjentów z rakiem nawrotowym i mutacją *BRCA* (aktualnie refundowane wskazanie z zakresu objętego niniejszą analizą) przedstawiono poniżej (dane typu chorobowość).

**Tabela 5. Liczba pacjentów z rakiem nawrotowym i mutacją *BRCA* stosująca wnioskowaną technologię.**

Rok	Horyzont analizy	Liczebność całkowita		Liczba rozpoczynających leczenie
		Wyniki modelu	Dane NFZ	
<b>Wariant prawdopodobny</b>				
2016	-	■	11	■
2017	-	■	215	■

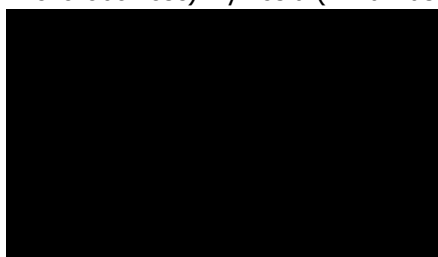
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



Rok	Horyzont analizy	Liczebność całkowita		Liczba rozpoczynających leczenie
		Wyniki modelu	Dane NFZ	
2018	-		314	
2019	-		423	
2020	-		496	
2021	-		569	
2022	-		642	
2023	-		n/a	
2024	Rok 1		n/a	
2025	Rok 2		n/a	
2026	Rok 3		n/a	
2027	Rok 4		n/a	
2028	Rok 5		n/a	
2029	-		n/a	
2030	-		n/a	
2031	-		n/a	
2032	-		n/a	
2033	-		n/a	
2034	-		n/a	
2035	-		n/a	
2036	-		n/a	
2037	-		n/a	
2038	-		n/a	
2039	-		n/a	
2040	-		n/a	
<b>Wariant minimalny</b>				
2016	-		11	
2017	-		215	
2018	-		314	
2019	-		423	
2020	-		496	
2021	-		569	
2022	-		642	
2023	-		n/a	
2024	Rok 1		n/a	
2025	Rok 2		n/a	
2026	Rok 3		n/a	
2027	Rok 4		n/a	
2028	Rok 5		n/a	
2029	-		n/a	
2030	-		n/a	
2031	-		n/a	
2032	-		n/a	
2033	-		n/a	
2034	-		n/a	

Rok	Horyzont analizy	Liczebność całkowita		Liczba rozpoczynających leczenie
		Wyniki modelu	Dane NFZ	
2035	-		n/a	
2036	-		n/a	
2037	-		n/a	
2038	-		n/a	
2039	-		n/a	
2040	-		n/a	
<b>Wariant maksymalny</b>				
2016	-		<b>11</b>	
2017	-		<b>215</b>	
2018	-		<b>314</b>	
2019	-		<b>423</b>	
2020	-		<b>496</b>	
2021	-		<b>569</b>	
2022	-		<b>642</b>	
2023	-		n/a	
2024	Rok 1		n/a	
2025	Rok 2		n/a	
2026	Rok 3		n/a	
2027	Rok 4		n/a	
2028	Rok 5		n/a	
2029	-		n/a	
2030	-		n/a	
2031	-		n/a	
2032	-		n/a	
2033	-		n/a	
2034	-		n/a	
2035	-		n/a	
2036	-		n/a	
2037	-		n/a	
2038	-		n/a	
2039	-		n/a	
2040	-		n/a	

Liczebność populacji zgodną z **§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. c rozporządzenia** [3], tj. liczba pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika i mutacją *BRCA* aktualnie stosująca olaparyb w programie B.50. (dane typu chorobowość) wyniosła (w nawiasie wyniki skrajnych scenariuszy):



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



### **2.5.2.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA BĘDZIE STOSOWANA PRZY ZAŁOŻENIU, ŻE MINISTER WŁĄSCIWY DO SPRAW ZDROWIA WYDA DECYZJĘ O OBJĘCIU REFUNDACJĄ (§ 6 UST. 1 PKT 2 ROZPORZĄDZENIA [3])**

Wnioskowana technologia nie posiada skutecznej refundowanej alternatywy terapeutycznej dostępnej w Polsce. Olaparyb nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w grupie pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA*. Przy braku refundacji wykorzystanie tego leku może być jedynie sporadyczne i dotyczyć warunków eksperymentalnych.

Na podstawie dostępnych danych ustalono, że w chwili obecnej lekarzy prowadzących terapię pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika cechuje znacznie niższa skłonność do stosowania inhibitora PARP [REDACTED]

Ustalono także, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla olaparybu we wnioskowanym wskazaniu, która spowoduje praktyczne zniesienie obowiązku testowania na obecność mutacji *BRCA*, testy te wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika będą nadal przeprowadzane, ze względu na ich wysoką wartość prognostyczną. Tym samym przyjęto, że docelowa skłonność do zastosowania olaparybu wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA* będzie [REDACTED] niż ta skłonność w przypadku pacjentów z mutacją *BRCA*.

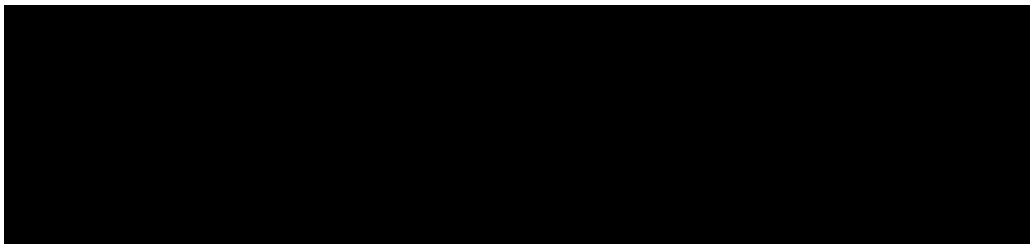
W pierwszym roku refundacji przyjęto wykorzystanie wnioskowanej technologii u części pacjentów z kohorty chorobowościowej, w kolejnych latach – u części pacjentów z co rocznej kohorty zapadalnościowej i pozostałości kohorty chorobowościowej z pierwszego roku refundacji. Modelowano stopniowy, liniowy wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii z docelowym pułapem osiąganym od 2. roku refundacji.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi poprzednio, w 2024 roku skłonność do stosowania olaparybu w leczeniu pacjentów z mutacjami *BRCA* określona została na poziomie [REDACTED]

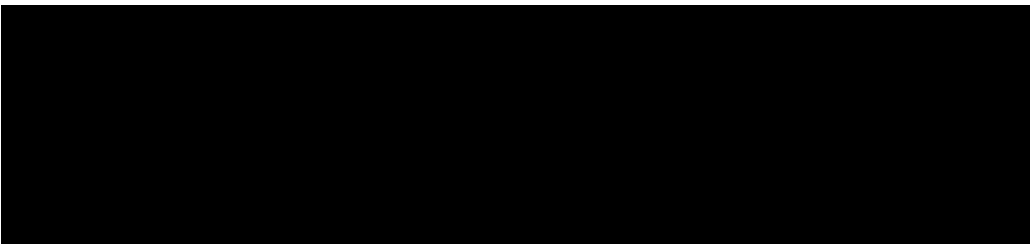


---

Liczba pacjentów rozpoczynająca stosowanie wnioskowanej technologii po refundacji wyniosła:



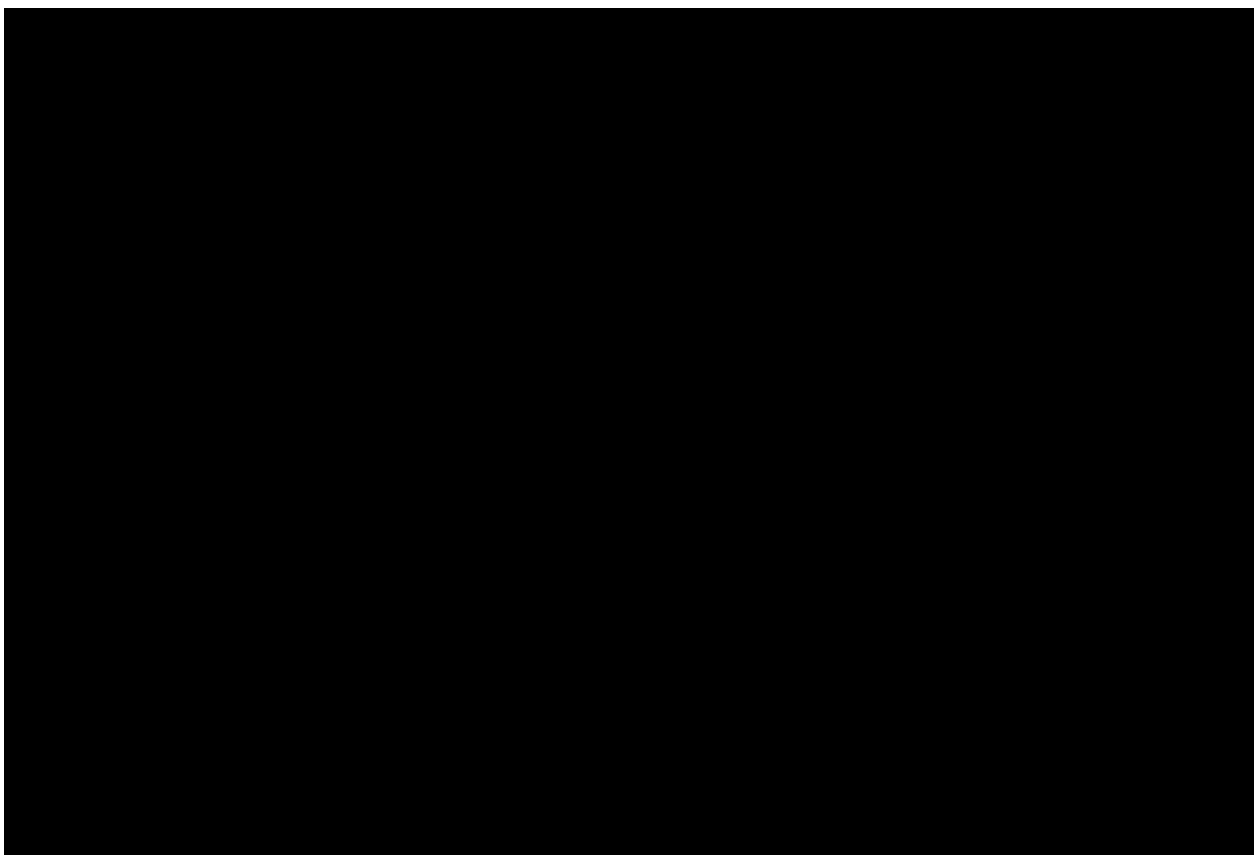
Liczba pacjentów kontynuująca leczenie olaparybem każdego roku wyniosła:



Rozważano włączenie wszystkich pacjentów na początku każdego roku.

### **2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI**

Podsumowanie informacji na temat liczebności rocznej populacji, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



## **2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE**

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne. Niemniej jednak, w opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w porównaniu do komparatora.

## **2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU**

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA* w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Dane kosztowe zebrano w grudniu 2022 roku i zaktualizowano w czerwcu 2023 roku.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, jak w przypadku Analizy ekonomicznej [148]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [148] określono średnie koszty w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji (tabela poniżej).

Uwzględniono zarówno wyniki analizy podstawowej, jak i każdego scenariusza analizy wrażliwości (szczegóły rozdziale 2.9.)

**Tabela 7. Średnie koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 5 lat od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [148].**

Rok	Liczba opakowań Lynparza	% kontynuujących leczenie olaparybem	Koszt realizacji programu, PLN	Pozostałe koszty, PLN		Niraparyb (analiza wrażliwości), PLN	
				Olaparyb	Obserwacja	Koszt leku	Pozostałe koszty

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. BIA.



W ramach analizy uwzględniono również koszt przeprowadzania testów na obecność mutacji *BRCA* wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika. Analogicznie jak w przypadku innych analiz dla inhibitorów PARP [75], [76], [77], koszt jednego testu wyceniono na poziomie kosztu świadczenia 5.53.01.0005001 „Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” (649,00 PLN [67]). Niemniej jednak, mając na uwadze oczekiwaną kontynuację przeprowadzania testów na obecność mutacji *BRCA*, nawet w sytuacji rozszerzenia wskazań do stosowania wnioskowanej technologii o pacjentów bez tych mutacji, w analizie podstawowej nie uwzględniono oszczędności w nowym scenariuszu wynikających ze zniesienia wymogu przeprowadzenia tych testów.

Bezpośrednie kosztowe dane wejściowe modelu analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji ww. parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [148]).

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania ocen technologii medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

Tabela 8. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [148].

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło	
<b>Różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem</b>	vs obserwacja: tak w zakresie PFS (w ocenie badacza), OS, schematów kolejnych linii leczenia, ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+ pojawiających się z częstotliwością co najmniej 3% w grupie; vs niraparyb: brak w zakresie skuteczności klinicznej i dawkowania, uwzględniono potencjalne różnice w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych		Badanie Study-19 [56], [142], analiza kliniczna [41]	
<b>Modelowanie</b>	vs obserwacja: tak; 3-stanowy model partycjonowanego przeżycia ze stanami „PFS”, „Progresja” i „Zgon”; vs niraparyb: nie, uwzględniono wyłącznie odsetek pacjentów kontynuujących leczenie z modelu analizy kosztów-użyteczności		Badanie Study-19 [56], [142], analiza kliniczna [41], Wytoczne AOTMiT [1], program B.50., założenia	
<b>Dawkowanie porównywanych leków</b>	Olaparyb: 4 tabl. (150 lub 100 mg) na dobę; brak pominięcia dawek, brak redukcji liczby tabletek na dobę; do momentu progresji, zgonu przed progresją lub zakończenia horyzontu czasowego (na podstawie PFS). Niraparyb: 300 mg/d, brak redukcji dawki i pominięcia dawek; do momentu progresji, zgonu przed progresją lub zakończenia horyzontu czasowego (na podstawie PFS).			
<b>Wejściowa charakterystyka pacjentów</b>	Populacja docelowa: dorośli pacjenci bez mutacji w genach <i>BRCA</i> z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny			Badanie Study-19 [56], [142]
	Pacjenci z badania Study-19 bez mutacji <i>BRCA</i> :			
		<b>Wartość</b>		
	<b>Średni wiek, lata</b>			
	<b>Średnia masa ciała, kg</b>			
<b>Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR)</b>				
<b>Powierzchnia ciała, m<sup>2</sup></b>				
	Charakterystyki populacji wpływały wyłącznie na dawkowanie leków kolejnych linii leczenia.			
<b>Sposób finansowania wnioskowanej technologii</b>	Rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją; istniejąca grupa limitowa „1149.0, Olaparyb”.			
<b>Założenia PFS</b>	Ekstrapolacja PFS pacjentów bez <i>BRCA</i> z badania Study-19 przy uwzględnieniu najlepiej dopasowanych parametrycznych modeli przeżycia (osobne modele dla poszczególnych grup):			Badanie Study-19 [56], [142]
		<b>Placebo</b>	<b>Olaparyb</b>	
	<b>Rozkład</b>			
<b>Parametr 1. (meanlog)</b>				

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. BIA.



Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło
	<b>Parametr 2. (sdlog)</b>		
<b>Założenia OS</b>	Ekstrapolacja OS pacjentów bez <i>BRCA</i> z badania Study-19 przy uwzględnieniu najlepiej dopasowanych parametrycznych modeli przeżycia do danych z korektą zjawiska <i>cross-over</i> (RPSFT z ponownym ocenianiem) – osobne modele dla poszczególnych grup:		Badanie Study-19 [56], [142]
	<b>Placebo</b>	<b>Olaparyb</b>	
<b>Kolejne linie leczenia</b>	Tak, przy porównaniu z obserwacją – 10 najczęstszych leków (pominięto olaparyb w grupie kontrolnej) stosowanych po progresji w badaniu Study-19, zgodnie z odsetkiem ich wykorzystania w poszczególnych grupach oraz średnią liczbą kolejnych linii leczenia w poszczególnych grupach badania Study-19.		Badanie Study-19 [56], [142]
<b>Ryzyko zdarzeń niepożądanych</b>	Olaparyb i obserwacja:		Badanie Study-19 [56], porównanie pośrednie [41]
	<b>Olaparyb</b>	<b>Obserwacja</b>	
	Niraparyb – na podstawie wyników porównania pośredniego z olaparybem:		
	<b>Parametr</b>	<b>Wartość (olaparyb vs niraparyb)</b>	
<b>Koszt niraparybu</b>	2,5027 PLN za 1 mg (2022 rok)		[82], [87]

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło																																			
Miesięczny koszt realizacji programu (diagnostyka, wydawanie leku)	Na takim samym jak obecnie w programie B.50.: 465,03 PLN w pierwszym roku leczenia; 337,19 PLN w drugim roku leczenia.		[71], [72], założenia																																			
Miesięczny koszt opieki standardowej	Obejmuje: konsultacje z lekarzem, badania podstawowe i badania obrazowe (tomografia komputerowa). Stan „PFS”: 315,50 PLN (obserwacja), 0 PLN (olaparib z uwagi na diagnostykę i wizyty w programie lekowym). Stan „Progresja”: 25 PLN.		[64], [65], założenia, [138]																																			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Zdarzenie</th> <th>Koszt, NFZ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>2 988,00 PLN</td> </tr> <tr> <td></td> <td>417,00 PLN</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1 830,00 PLN</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1 653,00 PLN</td> </tr> </tbody> </table>		Zdarzenie	Koszt, NFZ		2 988,00 PLN		417,00 PLN		1 830,00 PLN		1 653,00 PLN	Założenia, [66], <a href="http://jgp.uhc.com.pl/">http://jgp.uhc.com.pl/</a>																									
	Zdarzenie	Koszt, NFZ																																				
		2 988,00 PLN																																				
		417,00 PLN																																				
		1 830,00 PLN																																				
	1 653,00 PLN																																					
Koszty jednostkowe																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Koszt podawania leku</th> <th>Koszt, NFZ</th> <th>Źródło</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. podanie w cyklu leczenia</td> <td>5.08.05.0000171 hospitalizacja onkologiczna u dorosłych*</td> <td>557,00 PLN</td> <td>[70]</td> </tr> <tr> <td>Kolejne podania w cyklu leczenia</td> <td>5.08.05.0000175 hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków</td> <td>390,00 PLN</td> <td>[70]</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Koszt leków</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Koszt 1 mg</td> <td>Bewacyzumab</td> <td>1,9729 PLN</td> <td>[86]</td> </tr> <tr> <td>Karboplatyna</td> <td>0,2058 PLN</td> <td>[86]</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina</td> <td>0,0454 PLN</td> <td>[86]</td> </tr> <tr> <td>Doksorubicyna</td> <td>0,6059 PLN</td> <td>[86]</td> </tr> <tr> <td>Topotekan</td> <td>60,6872 PLN</td> <td>[86]</td> </tr> <tr> <td>Paklitaksel</td> <td>0,3306 PLN</td> <td>[86]</td> </tr> </tbody> </table>			Koszt podawania leku		Koszt, NFZ	Źródło	1. podanie w cyklu leczenia	5.08.05.0000171 hospitalizacja onkologiczna u dorosłych*	557,00 PLN	[70]	Kolejne podania w cyklu leczenia	5.08.05.0000175 hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00 PLN	[70]	<b>Koszt leków</b>				Koszt 1 mg	Bewacyzumab	1,9729 PLN	[86]	Karboplatyna	0,2058 PLN	[86]	Gemcytabina	0,0454 PLN	[86]	Doksorubicyna	0,6059 PLN	[86]	Topotekan	60,6872 PLN	[86]	Paklitaksel	0,3306 PLN	[86]	Badanie Study-19 [56], [142], model oryginalny, założenia, [70], [86], [37]
Koszt podawania leku		Koszt, NFZ	Źródło																																			
1. podanie w cyklu leczenia	5.08.05.0000171 hospitalizacja onkologiczna u dorosłych*	557,00 PLN	[70]																																			
Kolejne podania w cyklu leczenia	5.08.05.0000175 hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00 PLN	[70]																																			
<b>Koszt leków</b>																																						
Koszt 1 mg	Bewacyzumab	1,9729 PLN	[86]																																			
	Karboplatyna	0,2058 PLN	[86]																																			
	Gemcytabina	0,0454 PLN	[86]																																			
	Doksorubicyna	0,6059 PLN	[86]																																			
	Topotekan	60,6872 PLN	[86]																																			
	Paklitaksel	0,3306 PLN	[86]																																			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. BIA.



Parametr / założenie	Wartość parametru				Źródło	
		Cyklofosfamid	0,0577 PLN	[37]		
		Docetaksel	0,7941 PLN	[86]		
		Cisplatyna	0,4800 PLN	[86]		
	Dawkowanie:					
		<b>Bewacyzumab</b>	<b>Dawka na cykl</b> 15 mg/kg m.c.	<b>Liczba cykli / miesięcy leczenia</b> 10		
		<b>Karboplatyna</b>	Na podstawie klirensu kreatyniny (wskaźnik filtracji kłębuszkowej+25), który zależy od wieku i masy ciała pacjenta. Oblicza się dawkę leczenia, aby uzyskać docelową AUC wynoszącą 4 mg / ml / min	6		
		<b>Cisplatyna</b>	75 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	4		
		<b>Cyklofosfamid</b>	1200 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	6		
		<b>Docetaksel</b>	75 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	6		
		<b>Doksorubicyna</b>	40 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	6		
	<b>Gemcytabina</b>	1000 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	6			
	<b>Olaparyb</b>	Pominięto; wykorzystywany tylko w grupie kontrolnej (OS w grupie kontrolnej poddano korekcie niwelując wpływ zastosowania olaparybu na wyniki zdrowotne w grupie kontrolnej)				
	<b>Paklitaksel</b>	175 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała	6			
	<b>Topotekan</b>	1,25 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała przez 5 dni	6			
Odsetek wykorzystania i średni koszt linii leczenia:						
		<b>Koszt leków na cykl</b>	<b>Koszt podawania na cykl</b>	<b>Liczba cykli</b>	<b>Udział w grupie olaparybu*</b>	
	<b>Bewacyzumab</b>	5,22 PLN	557,00 PLN	10,00		
	<b>Karboplatyna</b>	0,19 PLN	557,00 PLN	6,00		
	<b>Cisplatyna</b>	0,63 PLN	557,00 PLN	4,00		
	<b>Cyklofosfamid</b>	0,12 PLN	557,00 PLN	6,00		
	<b>Docetaksel</b>	0,65 PLN	557,00 PLN	6,00		
					<b>Udział w grupie placebo*</b>	



Parametr / założenie	Wartość parametru				Źródło												
	<b>Doksorubicyna</b>	0,21 PLN	557,00 PLN	6,00													
	<b>Gemcytabina</b>	0,08 PLN	557,00 PLN	6,00													
	<b>Olaparyb</b>	pominięto															
	<b>Paklitaksel</b>	0,68 PLN	557,00 PLN	6,00													
	<b>Topotekan</b>	667,29 PLN	2 117,00 PLN	6,00													
	<b>Średni koszt leczenia kolejnej linii</b>																
	Liczba kolejnych linii i wypadkowy koszt na pacjenta z progresją:																
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="416 616 1149 646" style="background-color: #4F81BD; color: white;">Liczba kolejnych linii leczenia</th> <td data-bbox="1155 616 1823 995" rowspan="10"></td> </tr> </thead> <tbody> <tr><td data-bbox="416 651 1149 681" style="text-align: center;">0</td></tr> <tr><td data-bbox="416 686 1149 716" style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td data-bbox="416 721 1149 751" style="text-align: center;">2</td></tr> <tr><td data-bbox="416 756 1149 786" style="text-align: center;">3</td></tr> <tr><td data-bbox="416 791 1149 821" style="text-align: center;">4</td></tr> <tr><td data-bbox="416 826 1149 857" style="text-align: center;">5</td></tr> <tr><td data-bbox="416 861 1149 892" style="text-align: center;"><b>Średnia liczba kolejnych linii leczenia</b></td></tr> <tr><td data-bbox="416 896 1149 927" style="text-align: center;"><b>Średni koszt jednej linii leczenia</b></td></tr> <tr><td data-bbox="416 932 1149 962" style="text-align: center;"><b>Sumaryczny, średni koszt kolejnych linii leczenia</b></td></tr> </tbody> </table>						Liczba kolejnych linii leczenia		0	1	2	3	4	5	<b>Średnia liczba kolejnych linii leczenia</b>	<b>Średni koszt jednej linii leczenia</b>	<b>Sumaryczny, średni koszt kolejnych linii leczenia</b>
	Liczba kolejnych linii leczenia																
	0																
	1																
	2																
3																	
4																	
5																	
<b>Średnia liczba kolejnych linii leczenia</b>																	
<b>Średni koszt jednej linii leczenia</b>																	
<b>Sumaryczny, średni koszt kolejnych linii leczenia</b>																	
<b>Koszt opieki końca życia</b>	3 922,40 PLN u 14,67%				[75], [88]												

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



## 2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację grup pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku horyzontu czasowego, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym. W uproszczeniu, suma iloczynów liczby pacjentów rozpoczynających leczenie każdego roku oraz zużycia danego zasobu medycznego w danym roku i jego kosztu jednostkowego pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego roku należącego do horyzontu czasowego analizy a następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [148].

Wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [148] pod postacią rocznego zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji. W obliczeniach przyjęto włączenie do obserwacji wszystkich grup pacjentów 1 stycznia każdego roku horyzontu czasowego analizy.

Przykładowo, dla pacjentów włączonych w pierwszym roku koszt wnioskowanej technologii określono dla pierwszych 12. miesięcy ( $Z_{1-12}$ ) oraz między 13. a 24. miesiącem ( $Z_{13-24}$ ) na podstawie modelu Analizy ekonomicznej [148]. Ww. dane przedstawiono w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie na początku horyzontu czasowego analizy (dane uwzględniają zdarzenia wykluczające z leczenia, tj. rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych, progresja choroby lub zgon).

Następnie dysponując informacjami na temat liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią każdego roku ( $P_{rok.1}$ ) określono sumaryczny koszt stosowania wnioskowanej technologii w tej grupie chorych zgodnie z algorytmem:

- w roku 1.:  $P_{rok.1} \cdot Z_{1-12}$ ;
- w roku 2.:  $P_{rok.1} \cdot Z_{13-24}$ .

Analogiczne obliczenia przeprowadzono dla kolejnych lat horyzontu czasowego analizy i pozostałych kategorii kosztów. Przykładowo, dla pacjentów rozpoczynających leczenie w 2. roku horyzontu czasowego ww. algorytm przyjmuje postać:

- w roku 1.:  $P_{rok.2} \cdot 0 = 0$  (pacjenci nie włączeni jeszcze do modelu);
- w roku 2.:  $P_{rok.2} \cdot Z_{1-12}$ .

Szczegóły przedstawiono w arkuszach „BIA\_data” i „BIA\_calculation” modelu.

## **2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET**

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- „prawdopodobny”, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego;
- „minimalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu;
- „maksymalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

Parametry poszczególnych wariantów zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5.).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. BIA.



**Tabela 9. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.**

Parametr	Rok	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
Liczba zachorowań na raka jajnika (C48, C56, C57 wg ICD-10), wiek 15+ lat	1999	3 448	3 448	3 448	KRN [55]
	2000	3 484	3 484	3 484	
	2001	3 542	3 542	3 542	
	2002	3 529	3 529	3 529	
	2003	3 637	3 637	3 637	
	2004	3 528	3 528	3 528	
	2005	3 555	3 555	3 555	
	2006	3 496	3 496	3 496	
	2007	3 410	3 410	3 410	
	2008	3 499	3 499	3 499	
	2009	3 693	3 693	3 693	
	2010	3 786	3 786	3 786	
	2011	3 740	3 740	3 740	
	2012	3 775	3 775	3 775	
	2013	3 886	3 886	3 886	
	2014	3 995	3 995	3 995	
	2015	3 974	3 974	3 974	
	2016	3 951	3 951	3 951	
	2017	3 994	3 994	3 994	
	2018	3 987	3 987	3 987	
2019	3 951	3 951	3 951		
					Prognoza

Parametr		Rok	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
<b>Nowo zdiagnozowany rak</b>	% zaawansowanych nowotworów (stoper III/IV)	-	62,0%			[75], [76]
	% otrzymujących chemioterapię (zaawansowany nowotwór)	-	99,3%			[75], [76]
	% z odpowiedzią (CR/PR) na chemioterapię opartą na platynie	-	84,0%			[75], [76]
	% niskozróżnicowanych (G2/G3) wśród C56	-	72,0%			[75], [76]
	% C56 wśród C48, C56 i C57	-	93,6%	93,7%	93,5%	KRN [55]
Odsetek pacjentów z mutacją <i>BRCA</i> ( <i>BRCA+</i> )		-				[75], [76]
Docelowe wykorzystanie inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka		-				Założenie, NFZ [48], [82], [83]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. BIA.



Parametr	Rok	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
<b>Wykorzystanie inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka w kolejnych latach</b>					
<b>Nowo zdiagnozowany rak</b>	<b>Ryzyko progresji</b>	-	■	rocznie	SOLO1 [76], [144], [76],
	<b>Okres występowania progresji</b>	-		5 lat	[76],
	<b>Ryzyko zgonu przed progresją</b>	-	■	rocznie	SOLO1 [76], [144],
<b>Rak nawrotowy</b>	<b>Ryzyko zgonu</b>	-	■	rocznie	SOLO2 [143]
<b>Rak nawrotowy</b>					
<b>% otrzymujących chemioterapię</b>	-		■		jak w [75], [76]
<b>% z zaawansowanym rakiem</b>	-			70,0%	[78]

Parametr		Rok	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
% pacjentów ze wznową nowotworu (progresją) po 1. linii (platynowrażliwość)	W roku nawrotu	-		22,7%		[78]
	W kolejnych latach	-		37,2%		[78]
% z odpowiedzią (CR/PR) na chemioterapię opartą na platynie: po 2. linii		-		49,5%		[78]
% spełniających inne kryteria - po 2. linii chemioterapii		-		■		[78], założenie
% utrzymujących spełnienie kryteriów kwalifikacji w kolejnych latach		-		■		Założenie
Docelowy pułap odsetka pacjentów testowanych na obecność BRCA (scenariusz istniejący)		-	■	■	■	założenie, NFZ [48], [82], [83]
Odsetek pacjentów testowanych na obecność BRCA w roku (scenariusz istniejący):		2016	1,8%	1,8%	1,8%	Dane NFZ
		2017	33,8%	33,8%	33,8%	
		2018	28,1%	28,1%	28,1%	
		2019	35,0%	35,0%	35,0%	
		2020	35,1%	35,1%	35,1%	
		2021	38,0%	38,0%	38,0%	
		2022	41,0%	41,0%	41,0%	
						Ekstrapolacja

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. BIA.



Parametr	Rok	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
<b>Docelowe wykorzystanie olaparybu po rozszerzeniu wskazań do stosowania w programie (nowy scenariusz)</b>					



Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych (m.in. długości stosowania leków, zużycia leków kolejnych linii) zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej [148] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie założeń kosztowych znajduje się w tabeli 8.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.**

Nr	Scenariusz	Wariant liczebności
SA 00	Analiza podstawowa	Prawdopodobny
SA 01		Minimalny
SA 02		Maksymalny
SA 03	95% wykorzystanie inhibitorów PARP w leczeniu raka nowo zdiagnozowanego	Prawdopodobny
SA 04		Minimalny
SA 05		Maksymalny
SA 06	Brak testowania w scenariuszu nowym	Prawdopodobny
SA 07		Minimalny
SA 08		Maksymalny
SA 09	Niraparyb w scenariuszu istniejącym	Prawdopodobny
SA 10		Minimalny
SA 11		Maksymalny
SA 12	Wykorzystanie olaparybu wśród pacjentów bez <i>BRCA</i> na poziomie takim jak testowanie na obecność <i>BRCA</i>	Prawdopodobny
SA 13	Opcjonalne definicje progresji	PFS (Inv)
SA 14		PFS (BIRC)
SA 15	Charakterystyki pacjentów: 95% CI	95% LCI
SA 16		95% UCI
SA 17	Opcjonalne metody korekty OS (najlepiej dopasowane rozkłady)	Brak korekty
SA 18		CSE
SA 19		RPSFT, z ponownym odcięciem
SA 20		RPSFT, bez ponownego odcięcia
SA 21	Opcjonalne rozkłady PFS	<i>Exponential</i>
SA 22		<i>Weibull</i>
SA 23		<i>Generalised Gamma</i>
SA 24		<i>Lognormal</i>
SA 25		<i>Loglogistic</i>
SA 26		<i>Gompertz</i>
SA 27		<i>Exponential</i>
SA 28	Opcjonalne rozkłady OS - olaparyb	<i>Weibull</i>
SA 29		<i>Generalised Gamma</i>
SA 30		<i>Lognormal</i>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



Nr	Scenariusz	Wariant liczebności	
SA 31	Opcjonalne rozkłady OS - obserwacja	<i>Loglogistic</i>	Prawdopodobny
SA 32		<i>Gompertz</i>	Prawdopodobny
SA 33		<i>Exponential</i>	Prawdopodobny
SA 34		<i>Weibull</i>	Prawdopodobny
SA 35		<i>Generalised Gamma</i>	Prawdopodobny
SA 36		<i>Lognormal</i>	Prawdopodobny
SA 37		<i>Loglogistic</i>	Prawdopodobny
SA 38		<i>Gompertz</i>	Prawdopodobny
SA 39	Ryzyko zdarzeń niepożądanych - olaparyb: 95% CI	95% LCI	Prawdopodobny
SA 40		95% UCI	Prawdopodobny
SA 41	Ryzyko zdarzeń niepożądanych - obserwacja: 95% CI	95% LCI	Prawdopodobny
SA 42		95% UCI	Prawdopodobny
SA 43	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych $\pm 100\%$	-100%	Prawdopodobny
SA 44		+100%	Prawdopodobny
SA 45	Koszt jednostkowy zasobów medycznych $\pm 100\%$	-100%	Prawdopodobny
SA 46		+100%	Prawdopodobny
SA 47	Koszt jednostkowy realizacji programu $\pm 100\%$	-100%	Prawdopodobny
SA 48		+100%	Prawdopodobny
SA 49	Koszt kolejnych linii leczenia $\pm 100\%$	-100%	Prawdopodobny
SA 50		+100%	Prawdopodobny
SA 51	Koszt olaparybu na podstawie TTD		Prawdopodobny
SA 52	Odsetek pominiętych podań olaparybu: 5% - 20%	5%	Prawdopodobny
SA 53		10%	Prawdopodobny
SA 54		20%	Prawdopodobny
SA 55	Opcjonalne źródła danych dotyczących opieki przed progresją	TA 285 [138]	Prawdopodobny
SA 56		TA 284 [139]	Prawdopodobny
SA 57		Harmandayan et al 2011 [140]	Prawdopodobny
SA 58		Fisher et al 2013 [141]	Prawdopodobny
SA 59	Opcjonalne źródła danych dotyczących opieki po progresji	TA 285 [138]	Prawdopodobny
SA 60		TA 284 [139]	Prawdopodobny
SA 61	Zasoby opieki standardowej $\pm 100\%$	-100%	Prawdopodobny
SA 62		+100%	Prawdopodobny
SA 63	Koszt opieki końca życia $\pm 100\%$	-100%	Prawdopodobny
SA 64		+100%	Prawdopodobny
SA 65	Niraparyb w scenariuszu istniejącym, z założeniami dotyczącymi RDI:	RDI=100%	prawdopodobny
SA 66		RDI: NORA (pop. chińska)	prawdopodobny
SA 67		RDI: NOVA	prawdopodobny
SA 68		RDI: badanie w USA [79]	prawdopodobny
SA 69		RDI: badanie w USA [80]: początek	prawdopodobny
SA 70		RDI: badanie w Japonii [81]	prawdopodobny

### 3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

#### 3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Lynparza® nie jest powszechnie finansowany ze środków publicznych i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje.

W warunkach polskich olaparyb refundowany jest w leczeniu gruczolakoraka trzustki wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA*, leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA* lub innymi zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej oraz w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wśród pacjentów z mutacjami w genie *BRCA* [37]. Aktualne kwoty refundacji NFZ za olaparyb stosowany w innych wskazaniach niż oceniano przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Aktualne wydatki na refundację olaparybu w Polsce.**

	2020 rok [48]	2021 rok [48]	2022 roku [87]
<b>Kwota refundacji</b>	62 026 731,67 PLN	89 667 703,67 PLN	152 526 189,70 PLN

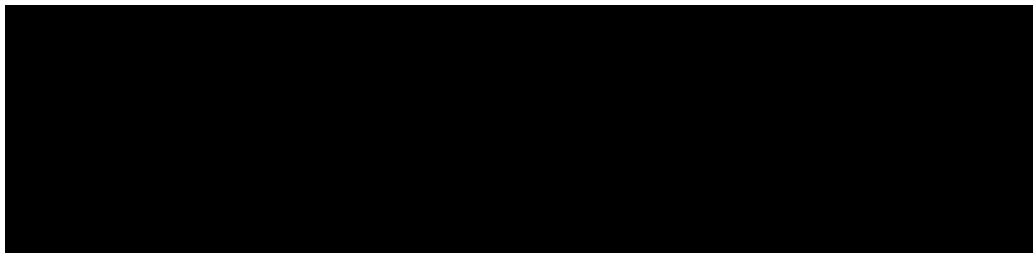
Prognozy aktualnych wydatków wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono w kolejnym rozdziale (scenariusz istniejący). Nie są dostępne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji i ze względu na brak danych nie jest możliwe określenie tych wydatków w inny sposób niż przy uwzględnieniu modelu analizy wpływu na budżet (dane przedstawiono w kolejnym rozdziale).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



### **3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY**

Ustalono, że objęcie refundacją stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA* spowoduje rozpoczęcie leczenia tą opcją terapeutyczną wśród (wartości zaokrąglone):

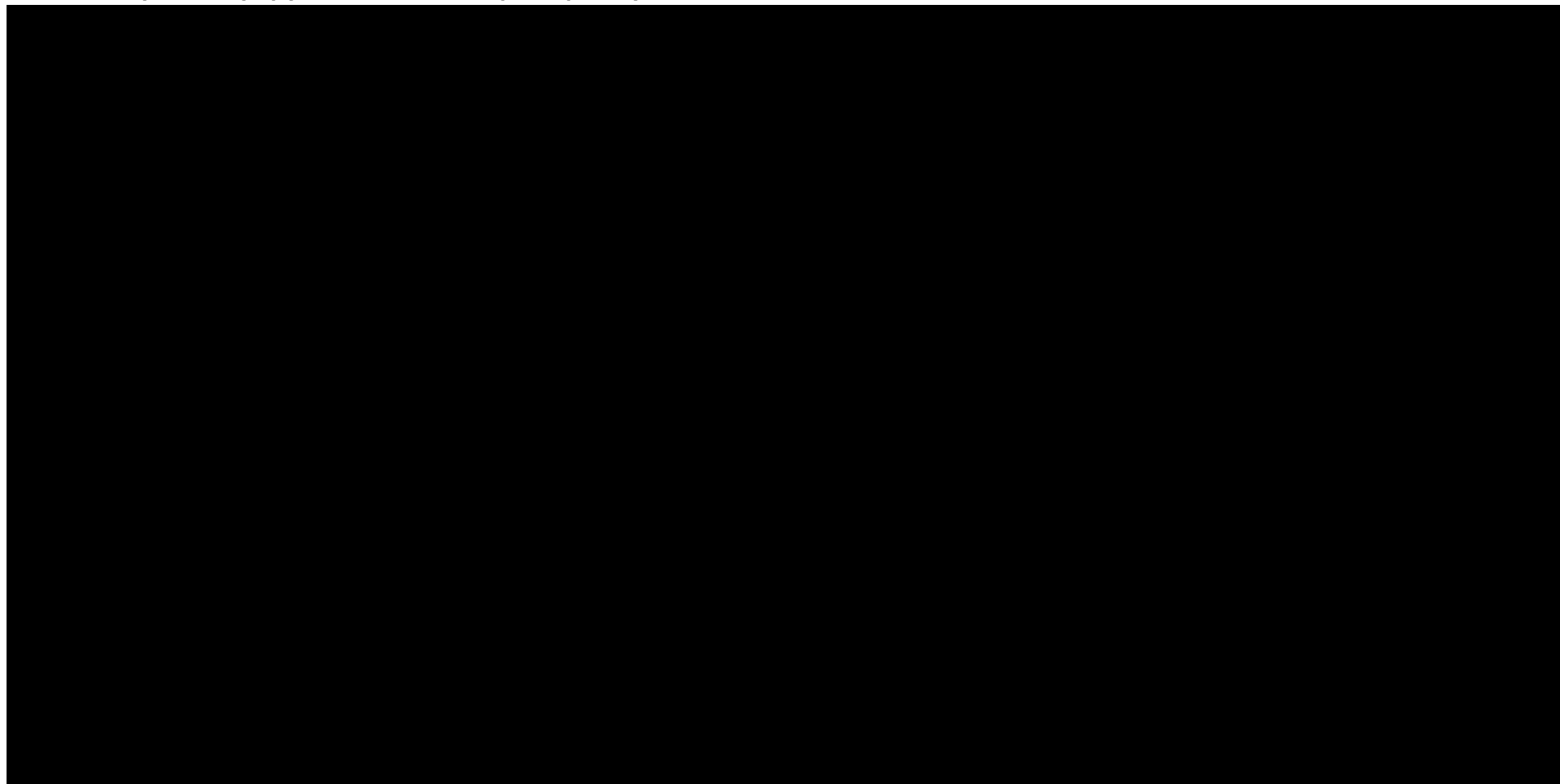


### 3.2. Wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny

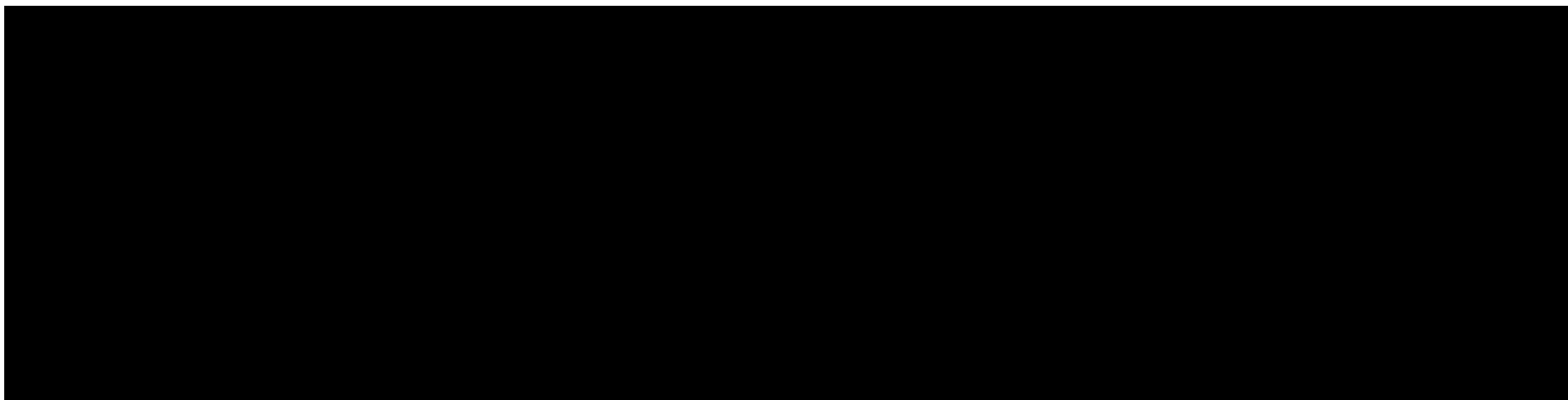
---

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

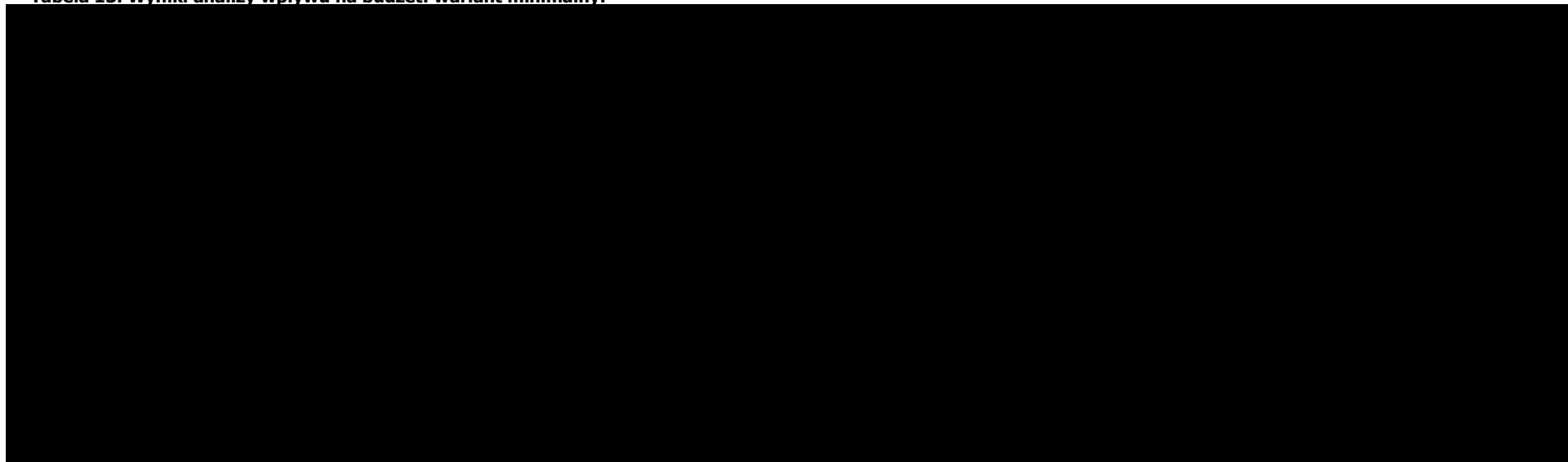
**Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant prawdopodobny.**

The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.

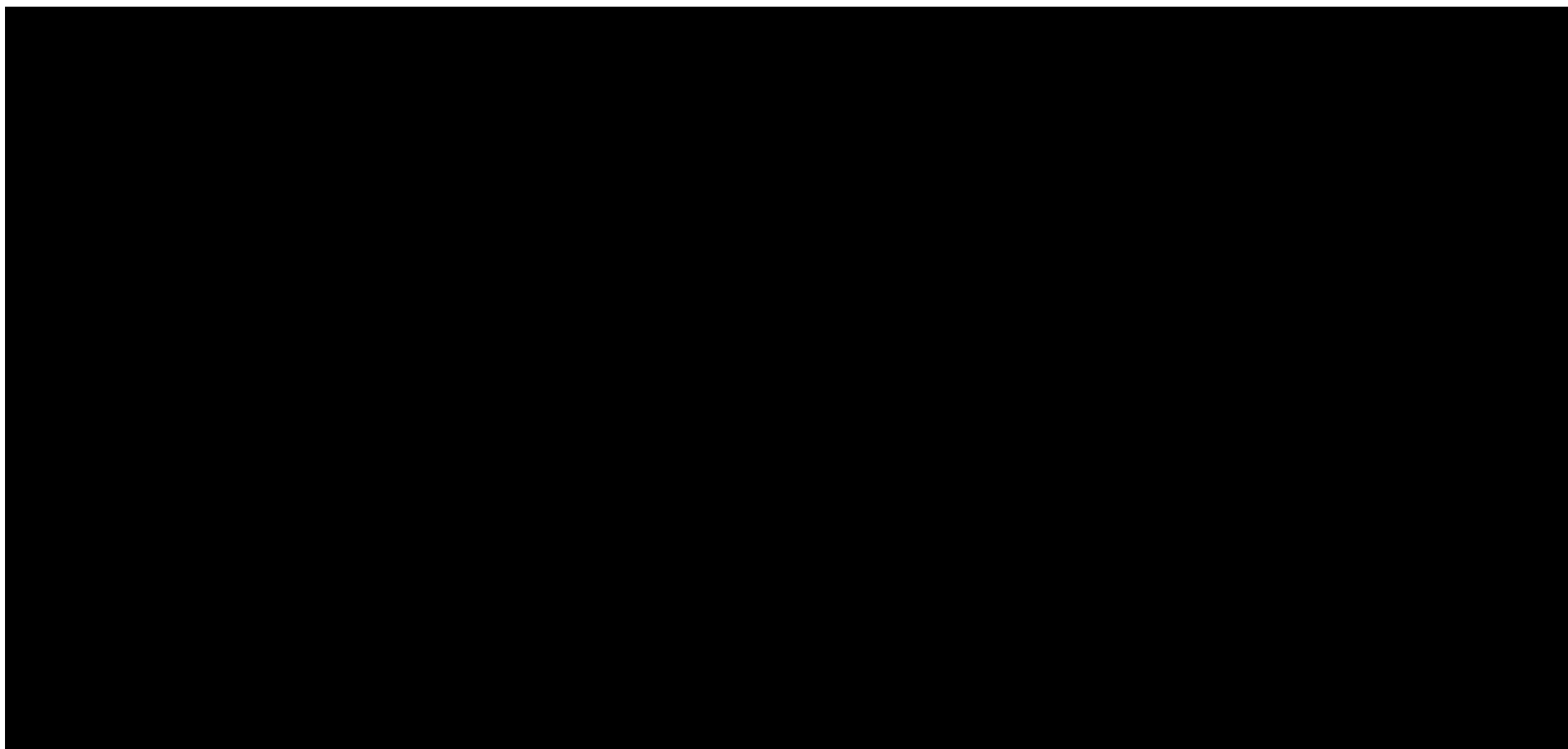
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. BIA.



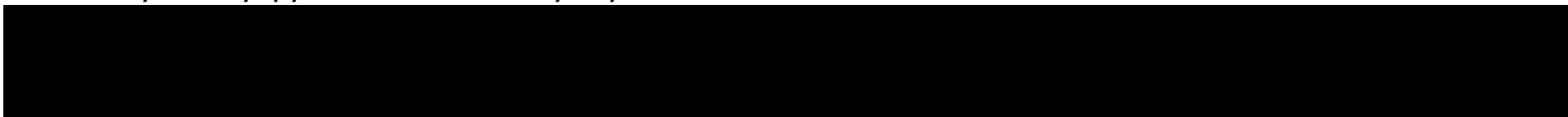
**Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant minimalny.**



---

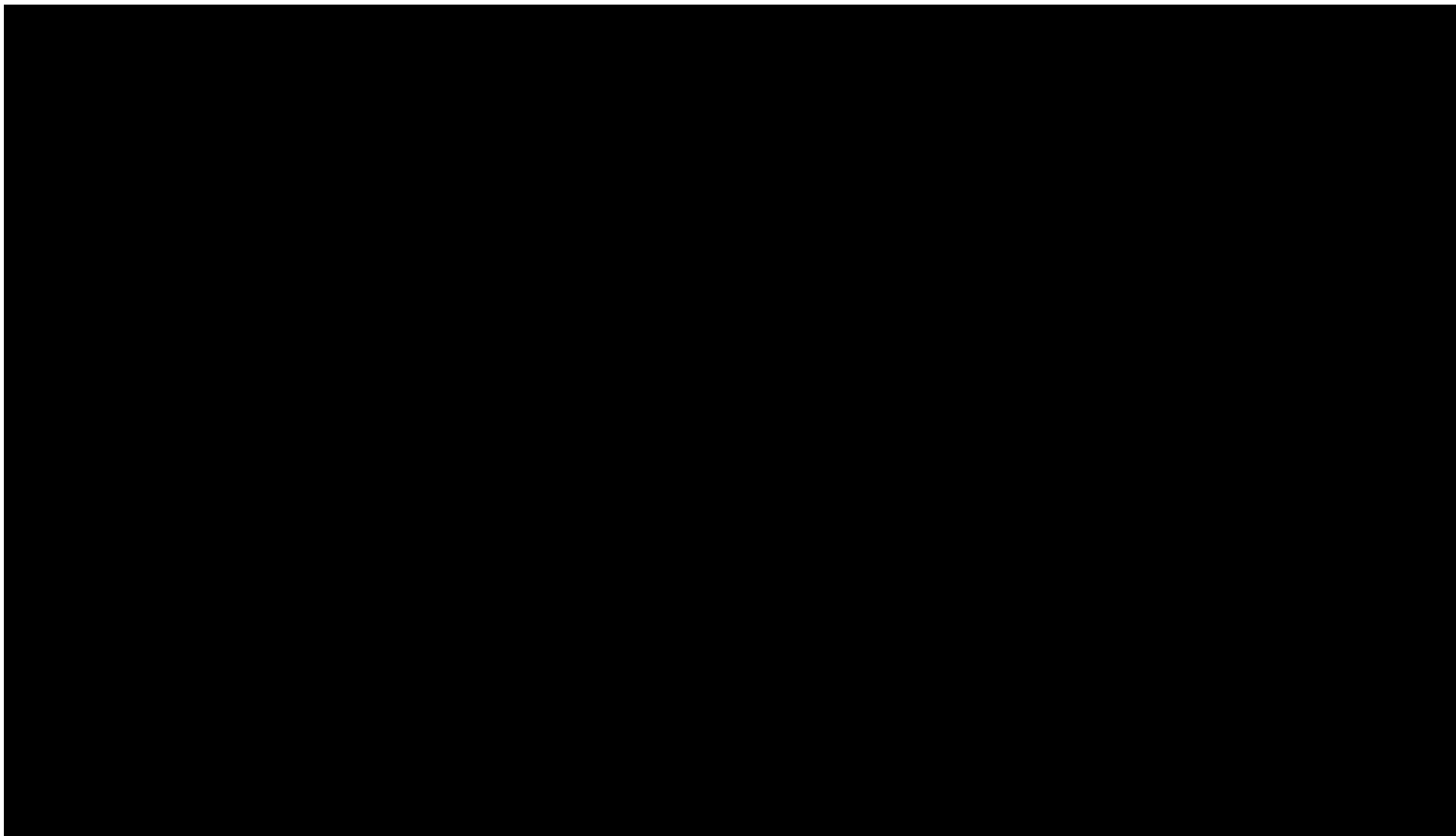
A large rectangular area of the page is completely blacked out, indicating that the content has been redacted.

**Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant maksymalny.**

A horizontal rectangular area of the page is completely blacked out, indicating that the content has been redacted.

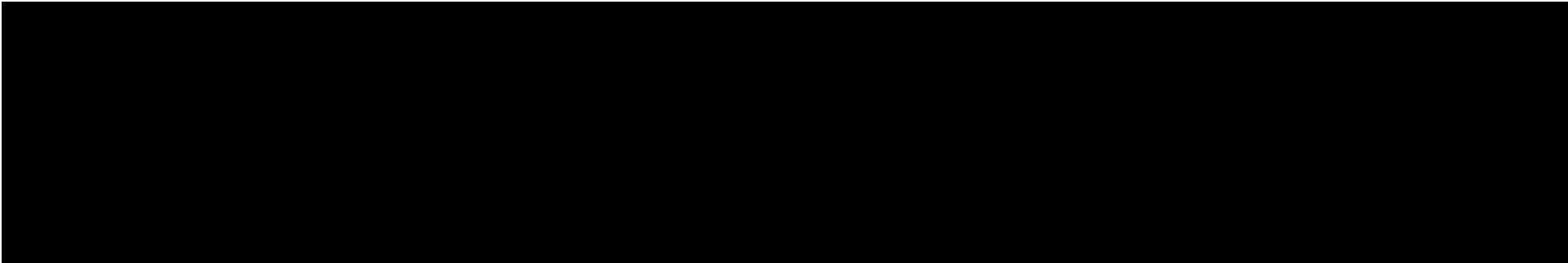
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. BIA.

---





3.2. Wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny

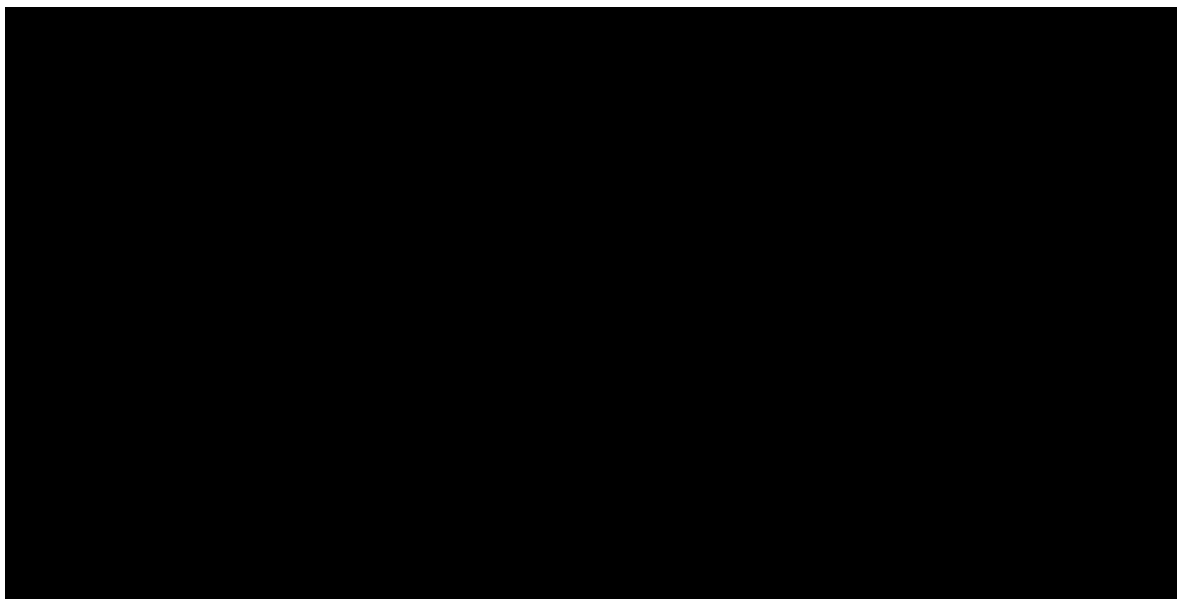


Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet



Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® we wnioskowanym wskazaniu będzie związane z [REDACTED] wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

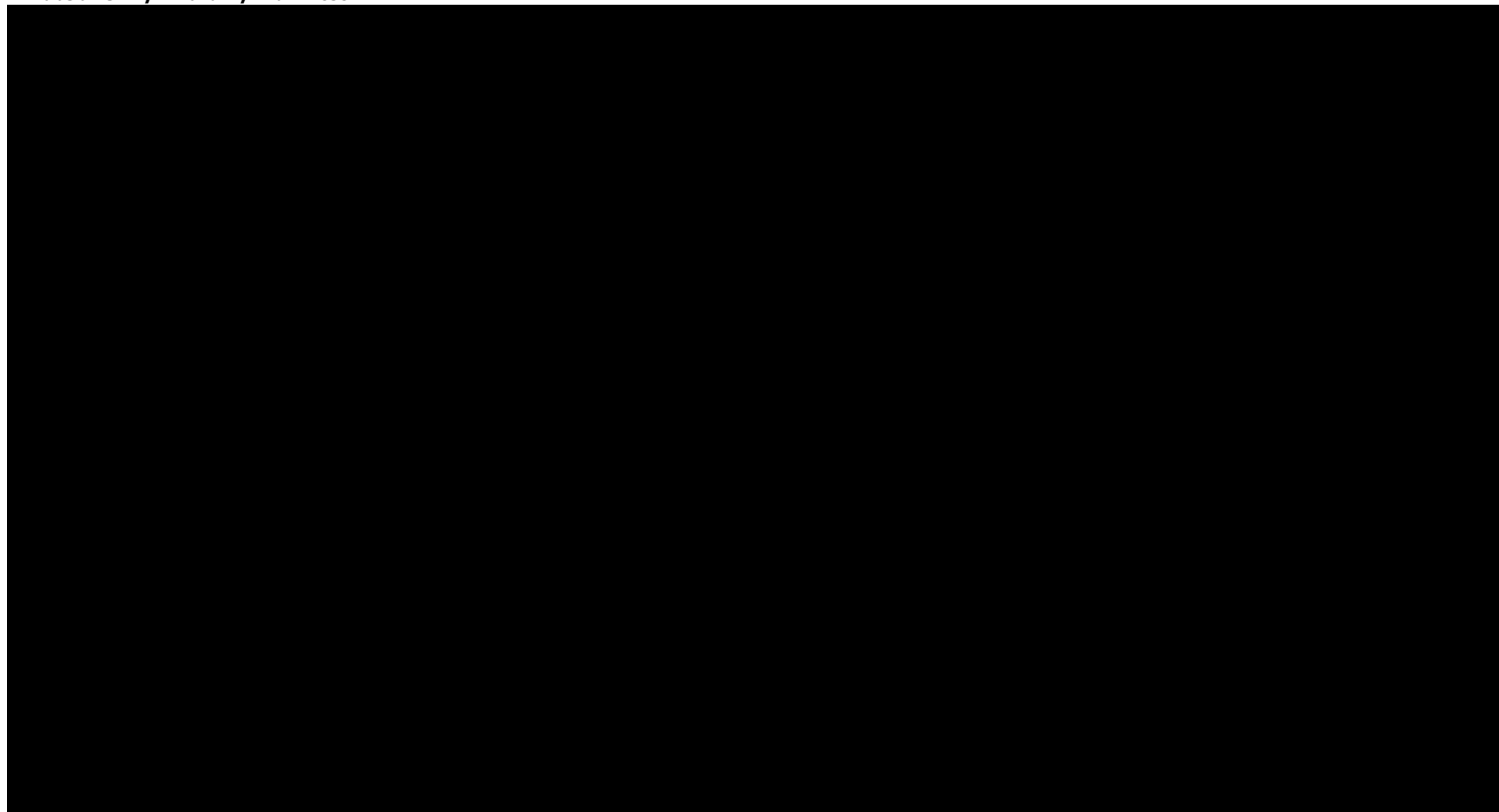
Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji wynoszącą:



### **3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

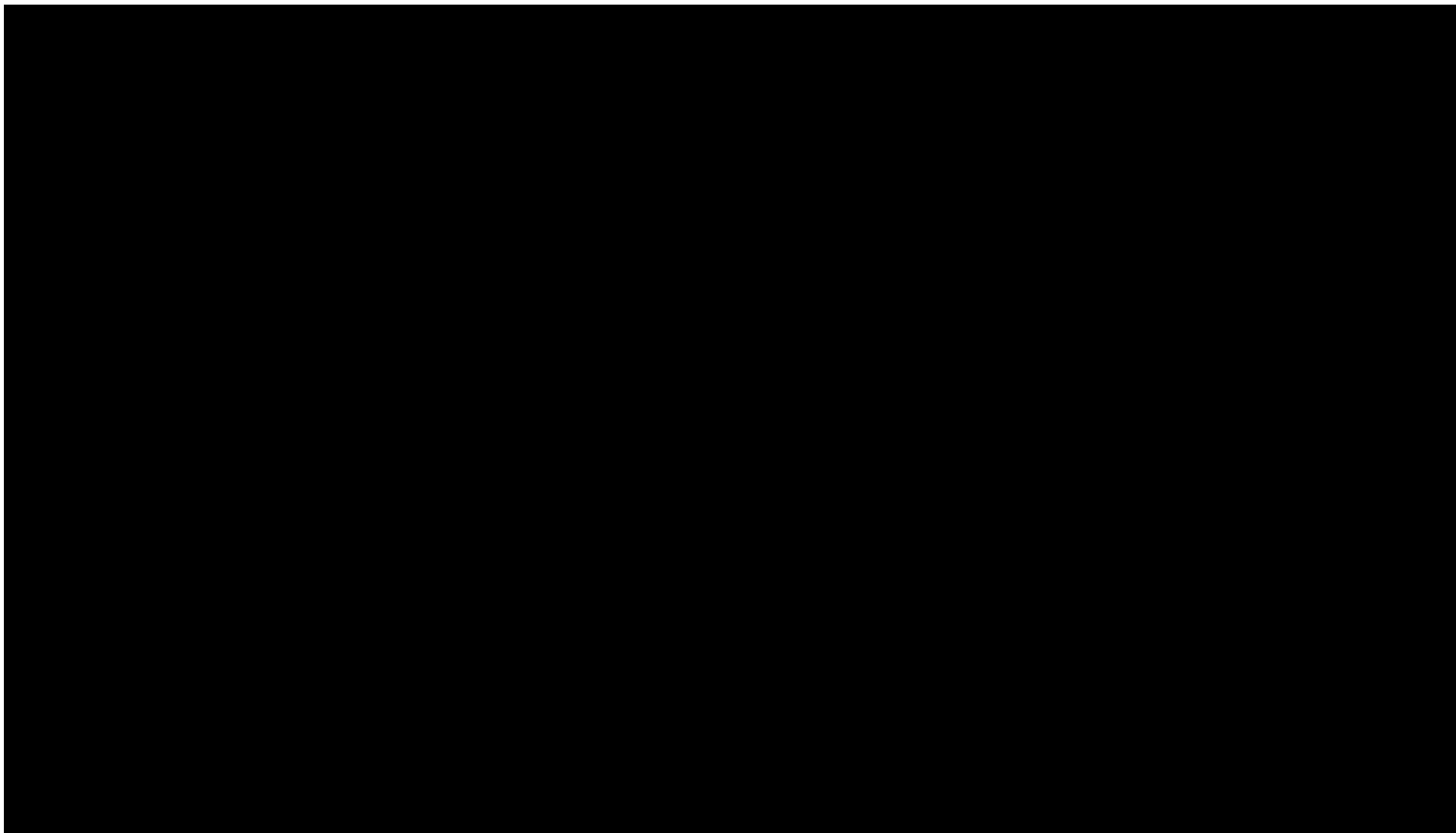
Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „SA\_BIA” modelu dołączonego do opracowania.

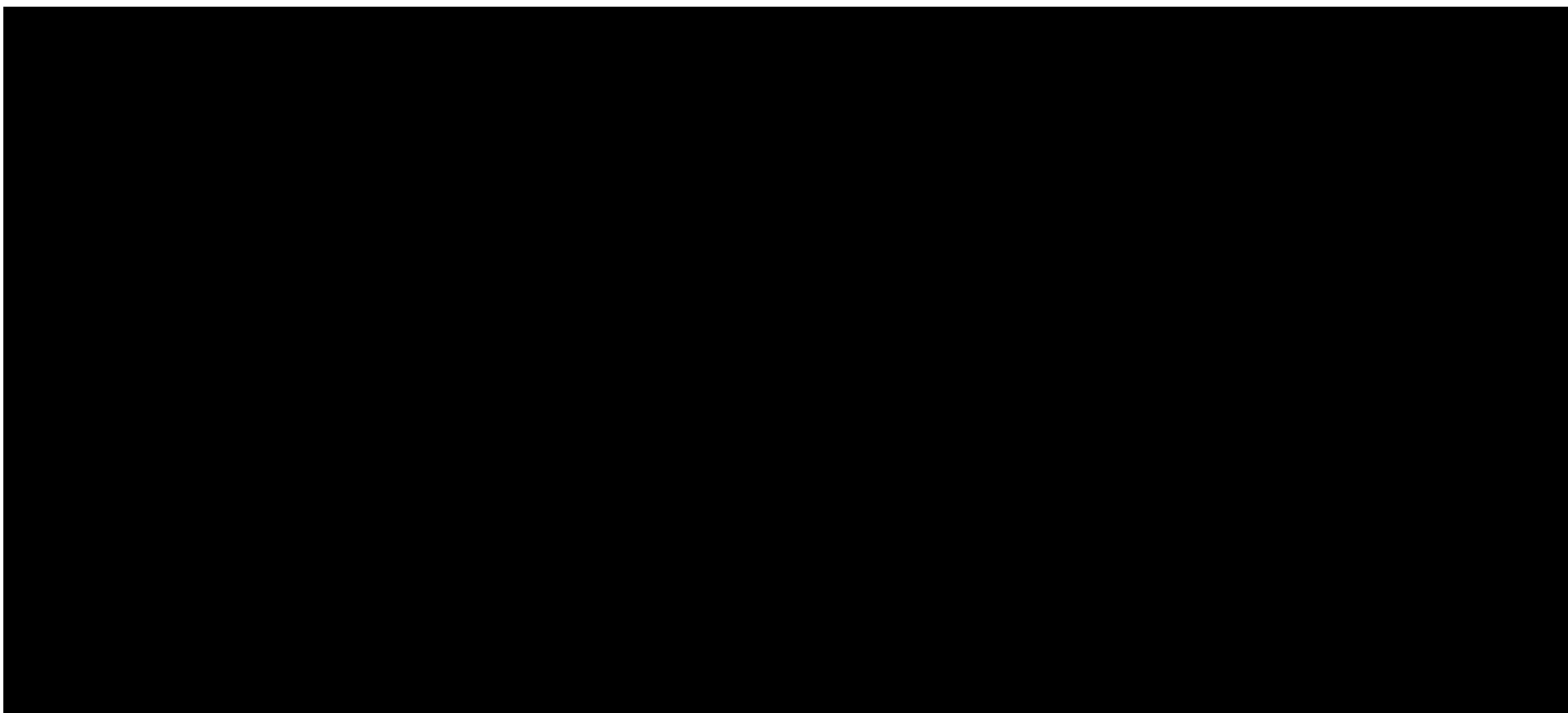
**Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości.**

The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. BIA.

---





Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z płatynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. BIA.



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące [REDAKTOWANE]

W ramach analizy wrażliwości inkrementalna zmiana wydatków z budżetu płatnika publicznego, obserwowanych w analizie podstawowej, zmieniała się w zakresie od [REDAKTOWANE]

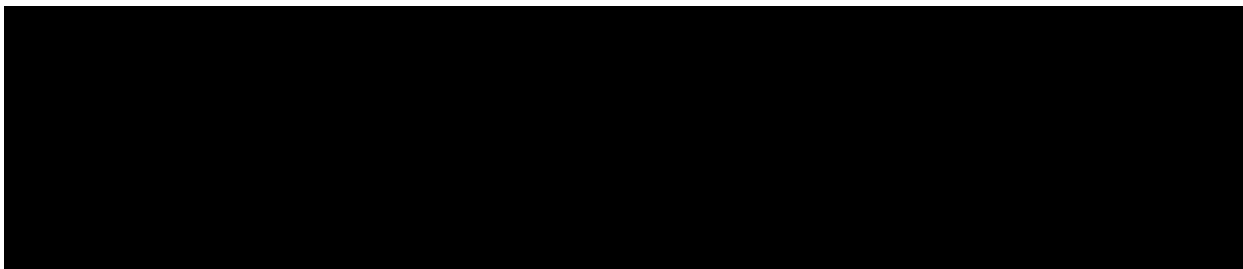
Wykazano, że w przypadku objęcia refundacją stosowania niraparybu przed decyzją refundacyjną dla wnioskowanej technologii, zastosowanie olaparybu w miejsce niraparybu będzie związane z [REDAKTOWANE] dla płatnika publicznego w wysokości [REDAKTOWANE]

Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku z analizy podstawowej.

#### **4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW**

Poniżej przedstawiono informacje na temat estymowanego zużycia podstawowych zasobów medycznych w horyzoncie analizy. Ustalono, że największy wpływ na zmiany inkrementalne wydatków z budżetu płatnika publicznego ma [REDAKTOWANE]

**Tabela 16. Ocena zużycia zasobów medycznych.**



## **5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE**

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

## **6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH**

Stosowanie produktu leczniczego Lynparza® w analizowanych wskazaniach nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne w Polsce i obejmują opiekę medyczną pacjentów z analizowanej populacji i/lub pacjentów stosujących olaparyb w aktualnie refundowanych wskazaniach.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Lynparza® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

## **7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE**

W chwili obecnej, nie ma możliwości stosowania najskuteczniejszej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA*. Dostępne dowody naukowe potwierdzają wysoką skuteczność inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym tych pacjentów [41].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie wymagało dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego w przypadku zaakceptowania sugerowanego sposobu refundacji.

Dodatkowe efekty kliniczne po udostępnieniu pacjentom wnioskowanej technologii mogą przełożyć się na istotny wzrost poziomu satysfakcji pacjentów i ich opiekunów z otrzymanej opieki medycznej.

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem;
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej niemającej refundowanej alternatywy terapeutycznej w Polsce, o co najmniej takiej samej skuteczności;
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji;
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację;
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących terapię;
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

## **8. OGRANICZENIA ANALIZY**

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [148]. Tym samym, niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [148] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak, wyniki



analizy wrażliwości wskazywały na brak wpływu znacznej części założeń i wartości parametrów modelowania.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji, jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. Przy braku informacji na temat chorobowości nawrotowego raka jajnika w Polsce oraz chorobowości stanu klinicznego wskazanego we wniosku konieczne było przeprowadzenie modelowania populacyjnego konwertującego dane dotyczące zachorowań na raka jajnika na dane dotyczące chorobowości stanu klinicznego wskazanego we wniosku (szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.1.). Sam fakt braku bardziej wiarygodnych danych epidemiologicznych stanowi ograniczenie niniejszej analizy. Niemniej jednak, wyniki przeprowadzonego modelowania były wysoce zgodne z wynikami analiz oraz opiniami ekspertów przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej dla stosowania niraparybu we wnioskowanym wskazaniu [78].

Co więcej, realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, w ramach oceny liczebności analizowanej populacji oraz wydatków związanych z realizacją scenariusza nowego, przyjęto szereg założeń zwiększających zarówno liczebność populacji docelowej, jak i wysokość wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszących refundacji wnioskowanej technologii. Przy ocenie ryzyka nawrotu choroby uwzględniono dane dotyczące zaawansowanych nowotworów – dane te przypisano również pacjentom z niższym stopniem zaawansowania nowotworu, czyli pacjentom, którzy powinni się cechować znacznie niższym ryzykiem nawrotu choroby. Przyjęto, że pacjenci będą nadal spełniać kryteria kwalifikacji do leczenia olaparybem w kolejnych latach od stwierdzenia platynowrażliwości. Dodatkowo, przy ocenie platynowrażliwości uwzględniono wszystkie nawroty/progresje choroby niezależnie od czasu jaki upłynął od zakończenia I linii chemioterapii (program B.50. definiuje półroczny okres wystąpienia nawrotu). Przyjęto także, że pacjenci włączani są do leczenia olaparybem na początku każdego roku (w praktyce włączenia będą rozproszone w okresie całego roku i w pierwszych latach obserwowane będzie niższe zużycie opakowań olaparybu niż oszacowano w analizie).

Powyższe aspekty mogły nieznacznie zawyżyć obserwowane dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego związane z realizacją proponowanego programu lekowego.

## 9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® w

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA*.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [148] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez mutacji *BRCA* w wyniku zastosowania leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP [41]. Wyniki analizy kosztów-użyteczności [148] potwierdziły, że dodatkowe efekty kliniczne obserwowane w badaniach klinicznych mogą przełożyć się na wymierne efekty zdrowotne obserwowane w praktyce klinicznej. Wykazano m.in., że stosowanie wnioskowanej technologii spowoduje przedłużenie życia bez progresji średnio o [redacted] odsetek żyjących pacjentów po 96. miesiącach wzrośnie co najmniej 4-krotnie ([redacted]) a średnia długość życia pacjenta z analizowanej populacji zostanie przedłużona o 15,9 miesiąca.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni stosowanie skutecznej opcji terapeutycznej wśród większej liczby pacjentów niż zapewnia to finansowanie olaparybu w chwili obecnej (tylko pacjenci z mutacją *BRCA*). Wzrost liczby pacjentów korzystających z leczenia olaparybem, przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na poprawę ogólnych wyników zdrowotnych chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie korzyści kliniczne stosowania olaparybu wymagać będą [redacted] Niemniej jednak,

[redacted]

[redacted]

[redacted] Należy jednocześnie zaznaczyć, że ww.

---

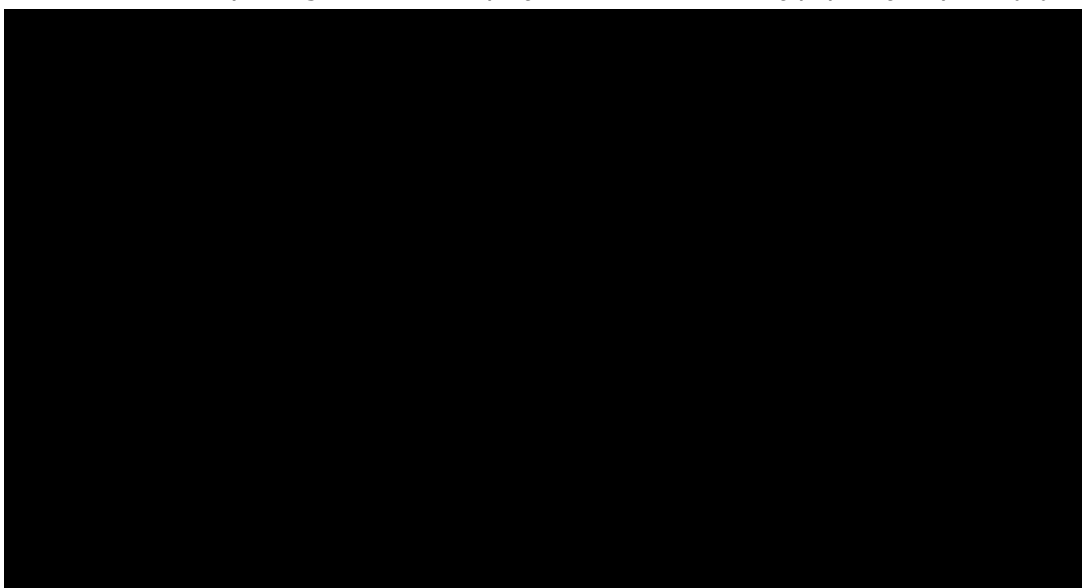
kwota to [REDACTED] płatnika publicznego, który z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie obserwowany w praktyce klinicznej.

Łącznie ww. aspekty świadczą, że refundacja wnioskowanej technologii nie będzie docelowo stanowiła [REDACTED] budżetu płatnika publicznego.

## 10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii wśród pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez mutacji *BRCA* będzie wymagało [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji, wynoszącą:



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Ustalono, że realizacja proponowanego programu lekowego nie będzie stanowiła [REDACTED] [REDACTED] budżetu płatnika publicznego.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



## **11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ**

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30], uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania Lynparza® we wnioskowanym wskazaniu będzie wymagać [REDACTED] finansowych płatnika publicznego (por. rozdział 3.). Na tej podstawie przeprowadzono analizę racjonalizacyjną, którą przedstawiono w odrębnym dokumencie.

---

## 12. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: grudzień 2022).
  - [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
  - [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74.).
  - [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
  - [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
  - [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
  - [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
  - [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
  - [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
  - [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
  - [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
  - [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
  - [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
  - [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
  - [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
  - [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
  - [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
  - [18] Büyükkaramikli NC, Rutten-van Mölken MPMH, Severens JL, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. Pharmacoeconomics. 2019 Nov;37(11):1391-1408. doi: 10.1007/s40273-019-00844-y. PMID: 31705406; PMCID: PMC6860463.
  - [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
  - [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
  - [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
  - [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
  - [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
  - [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
  - [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
  - [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
  - [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
  - [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
-

- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednoczony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednoczony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: grudzień 2022).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2023 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: grudzień 2022).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: grudzień 2022).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, grudzień 2022 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2022 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [43] Komunikat DGL 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: grudzień 2022).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2021 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- [48] NFZ. Statystyki. 2022. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.

- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: grudzień 2022).
- [55] KRN. [http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela\\_rok](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok)
- [56] Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer*. 2018;119(9):1075-1085. doi:10.1038/s41416-018-0271-y.
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf)
- [58] Mirza MR, Benigno B, Dørum A i wsp. Long-term safety in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo: Results from the phase III ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecol Oncol*. 2020;159(2):442-448
- [59] Berek JS, Matulonis UA, Peen U, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib [published correction appears in *Ann Oncol*. 2019 May 1;30(5):859]. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1784-1792. doi:10.1093/annonc/mdy181
- [60] Wu XH, Zhu JQ, Yin RT, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial☆. *Ann Oncol*. 2021;32(4):512-521. doi:10.1016/j.annonc.2020.12.018
- [61] Liu Z, Wu X, Zhu J i wsp. Dose modification for chinese patients on niraparib maintenance treatment for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A post hoc analysis. *International Journal of Gynecological Cancer* 2021 31:SUPPL 1 (A193-A194)
- [62] Pagkali A, Mamais I, Michalinos A, Agouridis AP. Safety Profile of Niraparib as Maintenance Therapy for Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Oncol*. 2022;29(1):321-336. Published 2022 Jan 12. doi:10.3390/curroncol29010029.
- [63] Zarządzenie nr 50/2022/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 kwietnia 2022 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [64] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [67] Katalog świadczeń do sumowania (1c). Załącznik nr 3 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [68] Katalog świadczeń odrębnych (1b). Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [69] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapia). Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 roku. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [70] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 roku. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [71] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 119/2022/DGL Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 119/2022/DGL Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [73] Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAiIT (1ts). Załącznik nr ts do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [74] Porcel JM, Murata P, Porcel L, Bielsa S, Pardiña M, Salud A. Prevalence, clinical characteristics, and outcome of pleural effusions in ovarian cancer. *Pleura Peritoneum*. 2021 Mar 24;6(2):75-81. doi: 10.1515/pp-2020-0152. PMID: 34179341; PMCID: PMC8216844
- [75] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 17/2022 (olaparyb w nowo zdiagnozowanym raku, HRD+: badanie PAOLA). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7670-17-2022-zlc>
- [76] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 48/2020 (olaparyb w nowo zdiagnozowanym raku, BRCA+: badanie SOLO-1; olaparyb w nawrotowym raku, BRCA+: badanie SOLO-2). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6616-48-2020-zlc>
- [77] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 2/2016 (olaparyb w nawrotowym raku, BRCA+: badanie Study-19 i badanie SOLO-2). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4346-002-2016-zlc>
- [78] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 278/2020 (niraparyb we wnioskowanym wskazaniu). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7100-278-2020-zlc>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



- [79] Lee CS, Hernandez J, Liang C, et al. A Real World Perspective of PARP Inhibitor Use in Gynecological Cancer Patients [published online ahead of print, 2022 Apr 19]. *J Pharm Pract.* 2022;8971900221088793. doi:10.1177/08971900221088793
- [80] Arend RC, O'Malley DM, Banerjee S, McLaurin K, Davidson R, Long GH. Utilization of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer: A Retrospective Cohort Study of US Healthcare Claims Data. *Adv Ther.* 2022;39(1):328-345. doi:10.1007/s12325-021-01959-5
- [81] Takehara K, Matsumoto T, Hamanishi J, et al. Phase 2 single-arm study on the safety of maintenance niraparib in Japanese patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2021;32(2):e21. doi:10.3802/jgo.2021.32.e21
- [82] Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20-03-2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>.
- [83] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [84] Komunikat NFZ z 8 czerwca 2022 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8218.html>.
- [85] Komunikat DGL z 28-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [86] Komunikat DGL z dnia 30-05-2023. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [87] Raport refundacyjny za 2022 rok z dnia 05-06-2023. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8408.html>
- [88] Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/>
- [89] Masento N, Salih F. Niraparib for ovarian cancer: A Single Technology Appraisal. *BMJ Technology Assessment Group*, 2017. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/1611211/#/>.
- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. *Dz.U. L 136 z 30.4.2004*, str. 34–57.
- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf)
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. [https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS\\_Institute\\_Biosimilar\\_Brief\\_March\\_2016.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf).
- [94] Tappenden P, Harnan S, Ren K, Thokala P, Wong R, Mukuria C, Green C, Pledge S, Tidy J. Olaparib for maintenance treatment of BRCA 1 or 2 mutated, relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer in people whose relapsed disease has responded to platinum-based chemotherapy: A Single Technology Appraisal. *School of Health and Related Research (SchARR)*, 2015. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/145701/#/>
- [95] CADTH. October 2019. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10174OlaparibOC\\_inEGR\\_NOREDACT-ABBREV\\_Post\\_03Oct2019\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10174OlaparibOC_inEGR_NOREDACT-ABBREV_Post_03Oct2019_final.pdf)
- [96] Calhoun EA, Fishman DA, Lurain JR, Welshman EE, Bennett CL. A comparison of ovarian cancer treatments: analysis of utility assessments of ovarian cancer patients, at-risk population, general population, and physicians. *Gynecol Oncol.* 2004 Apr;93(1):164-9.
- [97] Cohn DE, Barnett JC, Wenzel L, Monk BJ, Burger RA, Straughn JM Jr, Myers ER, Havrilesky LJ. A cost-utility analysis of NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Protocol 218: incorporating prospectively collected quality-of-life scores in an economic model of treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Feb;136(2):293-9. doi:10.1016/j.ygyno.2014.10.020.
- [98] Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, Colombo N, Weberpals JI, Clamp AR, Scambia G, Leary A, Holloway RW, Gancedo MA, Fong PC, Goh JC, O'Malley DM, Armstrong DK, Banerjee S, García-Donas J, Swisher EM, Cella D, Meunier J, Goble S, Cameron T, Maloney L, Mörk AC, Bedel J, Ledermann JA, Coleman RL. Patient-Centered Outcomes in



- ARIEL3, a Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Rucaparib Maintenance Treatment in Patients With Recurrent Ovarian Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020 Oct 20;38(30):3494-3505. doi: 10.1200/JCO.19.03107. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32840418; PMCID: PMC7571791.
- [99] Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennettilli A, Irwin M, Pat V, Solomon H, Wang T, Hon H, Eng L, Mahler M, Thai H, Ho V, Xu W, Seung SJ, Mittmann N, Liu G. EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *Patient.* 2017 Feb;10(1):105-115. doi: 10.1007/s40271-016-0190-z.
- [100] Krasner CN, Poveda A, Herzog TJ, Vermorken JB, Kaye SB, et al. Patient-reported outcomes in relapsed ovarian cancer: results from a randomized Phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD alone. *Gynecol Oncol.* 2012;127(1): 161-67.
- [101] Papaioannou D, Rafia R, Stevens J W, Stevenson M, Evans P. Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer: A Single Technology Appraisal. SCHARR, The University of Sheffield, 2010. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/0821201/#/>
- [102] Cooper K, Pickett K, Frampton GK, Copley V, Bryant J. Bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel for the first-line treatment of ovarian cancer. A Single Technology Appraisal. SHTAC. 2012. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/108401/#/>
- [103] Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [104] Uchwała Nr 5/2021/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [105] Komunikat NFZ z 2 marca 2021 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2020 r. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=142>.
- [106] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [107] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [108] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [109] Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [110] Duong M, Wright E, Yin L, Martin-Nunez I, Ghatage P, Fung-Kee-Fung M. The cost-effectiveness of bevacizumab for the treatment of advanced ovarian cancer in Canada. *Curr Oncol.* 2016 Oct;23(5):e461-e467.
- [111] Friedlander M, Rau J, Lee CK, Meier W, Lesoin A, Kim JW, Poveda A, Buck M, Scambia G, Shimada M, Hilpert F, King MT, Debruyne P, Bologna A, Malander S, Monk BJ, Petru E, Calvert P, Herzog TJ, Barrett C, du Bois A. Quality of life in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) randomized to maintenance pazopanib or placebo after first-line chemotherapy in the AGO-OVAR 16 trial. Measuring what matters-patient-centered end points in trials of maintenance therapy. *Ann Oncol.* 2018 Mar 1;29(3):737-743. doi: 10.1093/annonc/mdx796.
- [112] Fujiwara K, Monk BJ, Lhommé C, Coleman RL, Brize A, Oaknin A, Ray-Coquard I, Fabbro M, Provencher D, Bamias A, Vergote I, DeCensi A, Zhang K, Vogl FD, Bach BA, Raspagliesi F. Health-related quality of life in women with recurrent ovarian cancer receiving paclitaxel plus trebananib or placebo (TRINOVA-1). *Ann Oncol.* 2016 Jun;27(6):1006-13. doi: 10.1093/annonc/mdw147.
- [113] Gordon LG, Scuffham PA, Beesley VL, Green AC, DeFazio A, Wyld DK, Clavarino AM; Australian Ovarian Cancer Study Group, Webb PM. Medical costs and outcomes for Australian women with ovarian cancer: a patient-level analysis over 2.5 years. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Jul;20(5):757-65.
- [114] Guy H, Walder L, Fisher M. Cost-Effectiveness of Niraparib Versus Routine Surveillance, Olaparib and Rucaparib for the Maintenance Treatment of Patients with Ovarian Cancer in the United States. *Pharmacoeconomics.* 2019 Mar;37(3):391-405. doi: 10.1007/s40273-018-0745-z.
- [115] Havrilesky LJ, Pokrzywinski R, Revicki D, Higgins RV, Nycum LR, Kohler MF, Berchuck A, Myers ER, Secord AA. Cost-effectiveness of combination versus sequential docetaxel and carboplatin for the treatment of platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *Cancer.* 2012 Jan 15;118(2):386-91.
- [116] 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. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.12.026.
- [117] Lisa M. Hess, Daniel C. Malone, Pamela G. Reed, Grant Skrepnek, Karen Weihs. Preferences of Patients and Oncologists for Advanced Ovarian Cancer Treatment-Related Health States. *Health Outcomes Research in Medicine* (2010) 1, e51-e59. DOI: 10.1016/j.ehrm.2010.02.001

- [118] Hettle R, Borrill J, Suri G, Wulff J. Estimating health-state utility values for patients with recurrent ovarian cancer using Functional Assessment of Cancer Therapy - General mapping algorithms. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015 Nov 26;7:615-27. doi: 10.2147/CEOR.S92078
- [119] Hinde S, Epstein D, Cook A, Embleton A, Perren T, Sculpher M. The Cost-Effectiveness of Bevacizumab in Advanced Ovarian Cancer Using Evidence from the ICON7 Trial. *Value Health.* 2016 Jun;19(4):431-9.
- [120] Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, Del Campo JM, Berton-Rigaud D, Banerjee S, Scambia G, Berek JS, Lund B, Tinker AV, Hilpert F, Vázquez IP, D'Hondt V, Benigno B, Provencher D, Buscema J, Agarwal S, Mirza MR. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2018 Aug;19(8):1117-1125.
- [121] Pickard AS, Jiang R, Lin HW, Rosenbloom S, Cella D. Using Patient-reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. *Clin Ther.* 2016 Apr;38(4):769-77.
- [122] Sackeyfi A, Santi I, Friedlander M. PCN347 - Exploring the impact of radiographic progressive disease and first subsequent therapy on health state utility values in germline-brca-mutated (GBRCAM) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC) patients on olaparib tablets as maintenance monotherapy. October 2018 *Value in Health* 21:S73. DOI: 10.1016/j.jval.2018.09.429. <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/ispor-europe-2018/exploring-the-impact-of-radiographic-progressive-disease-and-first-subsequent-therapy-on-health-state-utility-values-in-germline-i-brca-i--mutated-g-i-brca-i-m-platinum-sensitive-relapsed-ovarian-cancer-psroc-patients-on-olaparib-tablets-a>.
- [123] Stein K, Sugar C, Velikova G, Stark D. Putting the 'Q' in quality adjusted life years (QALYs) for advanced ovarian cancer - An approach using data clustering methods and the internet. *Eur J Cancer.* 2007 Jan;43(1):104-13.
- [124] Rowland MR, Lesnock JL, Farris C, Kelley JL, Krivak TC. Cost-utility comparison of neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery for treatment of advanced-stage ovarian cancer in patients 65 years old or older. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jun;212(6):763.e1-8.
- [125] Sun CC, Bodurka DC, Donato ML, Rubenstein EB, Borden CL, Basen-Engquist K, Munsell MF, Kavanagh JJ, Gershenson DM. Patient preferences regarding side effects of chemotherapy for ovarian cancer: do they change over time? *Gynecol Oncol.* 2002 Oct;87(1):118-28.
- [126] van de Vrie R, van Meurs HS, Rutten MJ, Naaktgeboren CA, Opmeer BC, Gaarenstroom KN, van Gorp T, Ter Brugge HG, Hofhuis W, Schreuder HWR, Arts HJG, Zusterzeel PLM, Pijnenborg JMA, van Haaften M, Engelen MJA, Boss EA, Vos MC, Gerestein KG, Schutter EMJ, Kenter GG, Bossuyt PMM, Mol BW, Buist MR. Cost-effectiveness of laparoscopy as diagnostic tool before primary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2017 Sep;146(3):449-456.
- [127] Materiały do zlecenia nr 71/2021 (niraparyb). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7380-71-2021-zlc>
- [128] Barretina-Ginesta MP, Monk BJ, Han S, et al. Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity and quality-adjusted progression-free survival with niraparib maintenance in first-line ovarian cancer in the PRIMA trial. *Ther Adv Med Oncol.* 2022;14:17588359221126149. Published 2022 Sep 22. doi:10.1177/17588359221126149
- [129] Chase DM, Marin MR, Backes F, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life of advanced ovarian cancer patients - Pooled analysis from the PRIMA trial. *Gynecol Oncol.* 2022;166(3):494-502. doi:10.1016/j.ygyno.2022.06.028
- [130] Leung JH, Lang HC, Wang SY, Lo HF, Chan AL. Cost-effectiveness analysis of olaparib and niraparib as maintenance therapy for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2022;22(3):489-496. doi:10.1080/14737167.2021.1954506
- [131] Cheng LJ, Wong G, Chay WY, et al. Cost-effectiveness of olaparib maintenance therapy when used with and without restriction by BRCA1/2 mutation status for platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2021;21(3):441-448. doi:10.1080/14737167.2021.1890587
- [132] Zhong L, Tran AT, Tomasino T, Nugent E, Smith JA. Cost-Effectiveness of Niraparib and Olaparib as Maintenance Therapy for Patients with Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(12):1219-1228. doi:10.18553/jmcp.2018.24.12.1219
- [133] Guy H, Walder L, Fisher M. Cost-Effectiveness of Niraparib Versus Routine Surveillance, Olaparib and Rucaparib for the Maintenance Treatment of Patients with Ovarian Cancer in the United States. *Pharmacoeconomics.* 2019;37(3):391-405. doi:10.1007/s40273-018-0745-z
- [134] <https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/10/Technical-Summary-Olaparib-Extension.pdf>
- [135] Doyle S, Lloyd A, Walker M. (2008) Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 62(3): 374-380
- [136] NICE. (2014) Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma [TA306]. [www.nice.org.uk/guidance/ta306](http://www.nice.org.uk/guidance/ta306).

- 
- [137] NICE. (2016a) Nectinumumab for untreated advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer [TA411]. [www.nice.org.uk/guidance/ta411](http://www.nice.org.uk/guidance/ta411)
- [138] NICE. (2013) Bevacizumab in combination with gemcitabine and carboplatin for treating the first recurrence of platinum-sensitive advanced ovarian cancer [TA285]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta285>
- [139] NICE (2013). Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for first-line treatment of advanced ovarian cancer [TA284]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta284>
- [140] Harmandayan GZ, Gao F, Mutch DG, Virgo KS, Gibb RK, Johnson FE. Ovarian cancer patient surveillance after curative-intent initial treatment. *Gynecol Oncol.* 2011;120(2):205-208. doi:10.1016/j.ygyno.2010.10.028
- [141] 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;16(4):507-516. doi:10.1016/j.jval.2013.01.011.
- [142] Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1579-1589. doi:10.1016/S1470-2045(16)30376-X
- [143] Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):620-631. doi:10.1016/S1470-2045(21)00073-5
- [144] Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-2505. doi:10.1056/NEJMoa1810858
- [145] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):e510]. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-1284. doi:10.1016/S1470-2045(17)30469-2
- [146] DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial [published online ahead of print, 2022 Sep 9]. *J Clin Oncol.* 2022;JCO2201549. doi:10.1200/JCO.22.01549
- [147] González-Martín A, Desauw C, Heitz F, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: Main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Eur J Cancer.* 2022;174:221-231. doi:10.1016/j.ejca.2022.07.022
- [148] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2023 roku.
-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



### 13. SPIS TABEL

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania. ....	15
Tabela 2. Modelowany odsetek pacjentów kontynuujących leczenie olaparybem – na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [148].....	19
Tabela 3. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji – dane z badania Study-19 dotyczące 118 pacjentów bez mutacji w genach BRCA. ....	34
Tabela 4. Aktualne wykorzystanie inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika.....	39
Tabela 5. Liczba pacjentów z rakiem nawrotowym i mutacją BRCA stosująca wnioskowaną technologię.....	45
Tabela 6. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentek, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej (dane typu chorobowość). W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.....	49
Tabela 7. Średnie koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 5 lat od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [148]. ....	51
Tabela 8. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [148]. ....	53
Tabela 9. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej. ....	60
Tabela 10. Opis scenariuszy analizy wrażliwości. ....	65
Tabela 11. Aktualne wydatki na refundację olaparybu w Polsce.....	67
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant prawdopodobny. ....	69
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant minimalny.....	70
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant maksymalny. ....	71
Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości. ....	75
Tabela 16. Ocena zużycia zasobów medycznych. ....	79
Tabela 17. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT. ....	94

---

## 14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Wariant prawdopodobny modelowania chorobowości stany klinicznego wskazanego we wniosku. ....	20
Rysunek 2. Wariant minimalny modelowania chorobowości stany klinicznego wskazanego we wniosku.....	21
Rysunek 3. Wariant maksymalny modelowania chorobowości stany klinicznego wskazanego we wniosku.....	22
Rysunek 4. Wariant prawdopodobny liczebności analizowanej populacji pacjentów stosujących olaparyb w nowym scenariuszu. ....	24
Rysunek 5. Wariant minimalny liczebności analizowanej populacji pacjentów stosujących olaparyb w nowym scenariuszu. ....	25
Rysunek 6. Wariant maksymalny liczebności analizowanej populacji pacjentów stosujących olaparyb w nowym scenariuszu. ....	26
Rysunek 7. Oczekiwany schemat postępowania z pacjentek z rakiem jajnika w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia.....	30
Rysunek 8. Schemat modelowania populacyjnego wdrożony przy ocenie liczebności populacji docelowej. PARPi – to inhibitor PARP.....	37
Rysunek 9. Ekstrapolacja liczby zachorowań na raka jajnika. PI – to interwał predykcji. ....	38
Rysunek 10. Odsetek wykorzystania inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka jajnika.....	41
Rysunek 11. Odsetek przeprowadzania testów na obecność BRCA wśród pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika. ....	44

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



## 15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 17. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMIT.**

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	Czerwiec 2023; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.1. i 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 lipca 2023 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	Szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentek, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie)</li> </ul>	TAK	w rozdziale 2.5.2.3.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>ilościową prognozą rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa wart. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa wart. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>ilościową prognozą rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa wart. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa wart. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnice w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 3.2. i 3.3.	-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 3.2. i 3.3.	-
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w Tabela 9.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
§ 6. ust 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentek), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-2 (wielkość populacji), przedstawiono w następujących wariantach:			
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
§ 6. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	TAK	Rozdział 2.1.	-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.;	-
<b>Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentek, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.5.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.	Por. informacje w Analizie racjonalizacyjnej
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentek z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>faworyzowania niektórych grup pacjentek na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentek z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych)</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie?</li> </ul>	TAK	Rozdział 6. i 7.	-
5.2. W.AOTM	Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?	Nie dotyczy	-	-
5.3. W.AOTM	Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?	TAK	Rozdział 10.	-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji BRCA1/2. Analiza wpływu na budżet.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

<sup>a</sup> fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku; <sup>b</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiające identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia