

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

Analiza wpływu na system ochrony
zdrowia refundacji produktu
leczniczego Lynparza[®] (olaparyb)
w leczeniu podtrzymującym
pacjentek z platynowrażliwym
nawrotowym surowiczym rakiem
jajnika o niskim stopniu
zróżnicowania, rakiem jajowodu
lub pierwotnym rakiem otrzewnej,
z mutacją w genie *BCRA1*
i/lub *BCRA2*

Kraków, październik 2015



SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
I. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	8
1.1. CEL ANALIZY	8
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA®	8
1.3. METODYKA I ZAŁOŻENIA	9
1.3.1. Populacja	9
1.3.2. Perspektywa	10
1.3.3. Horyzont czasowy	10
1.3.4. Źródła danych	10
1.3.5. Porównywane scenariusze	11
1.3.6. Forma przedstawienia wyników	12
1.3.7. Dyskontowanie	12
1.3.8. Współczynnik compliance	12
1.4. OSZACOWANIE POPULACJI	12
1.4.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana i populacja docelowa, wskazana we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza®	12
1.4.2. Populacja, w której produkt leczniczy Lynparza® jest obecnie stosowany	21
1.4.3. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie	21
1.5. UDZIAŁY W RYNKU	21
1.5.1. Scenariusz „istniejący”	21
1.5.2. Scenariusz „nowy”	21
1.6. KOSZTY	22
1.6.1. Koszt produktu leczniczego Lynparza® (wnioskowana technologia medyczna)	22
1.6.2. Koszty związane z kwalifikacją i monitorowaniem chorych w ramach programu lekowego	24
1.6.3. Koszty związane z monitorowaniem chorych w ramach obserwacji chorych	24
1.6.4. Zestawienie kosztów	25
1.7. PROPONOWANY INSTRUMENT DZIELENIA RYZYKA	25
1.8. ZUŻYCIE ZASOBÓW	26
1.9. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	26
1.9.1. Analiza podstawowa	26
1.9.1.1. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	26
1.9.1.2. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	28
1.9.2. Analiza scenariuszy skrajnych	30
1.9.2.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych	30
1.9.2.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych	31
1.10. WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	34
1.11. ASPEKTY SPOŁECZNE I ETYCZNE	34
1.12. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	35
1.12.1. Wnioski końcowe	36
2. PIŚMIENNICTWO	38

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

3. SPIS TABEL	41
4. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW	42

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

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Udział
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTOWANE]	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

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

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

Data zakończenia analizy: październik 2015 r.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: AstraZeneca Pharma Poland

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

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BRCA	Geny podatności na raka piersi (ang. Breast Cancer Susceptibility Gene)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPZChN	Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych
PDD	Dobowa dawka przepisana (ang. prescribed daily dose)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lynparza®, zawierającego olaparyb (opakowanie zawierające 448 kapsułek twardych o mocy 50 mg) stosowanego w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland.

Metodyka i założenia

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

Wnioskowana populacja jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym [8] oraz zawiera się w populacji rejestracyjnej dla produktu leczniczego Lynparza®, przedstawionej w Charakterystyce produktu leczniczego ocenianej interwencji [5].

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego” (lata 2016-2017), zakładającego brak refundacji olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®). Aktualna praktyka, polegająca na obserwacji chorych (brak aktywnego leczenia podtrzymującego – strategia „watch and wait”), obejmuje realizację następujących świadczeń gwarantowanych w postaci: badania ginekologicznego, USG transwaginalnego oraz po konsultacji z chorą oznaczenie stężenia CA 125 z częstotnością co 2-3 miesiące.
- scenariusza „nowego” (lata 2016-2017), zakładającego, iż od stycznia 2016 roku produkt leczniczy Lynparza® znajduje się w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i dostępny jest w ramach programu lekowego.

Zgodnie z przyjętymi w analizie warunkami refundacji produktu leczniczego Lynparza® olaparyb będzie finansowany jako lek stosowany w programie lekowym *Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)* [8], Cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe: produktu leczniczego Lynparza® [REDACTED]. Wnioskowana technologia medyczna utworzy nową, odrębną grupę limitową, lek będzie wydawany pacjentkom bezpłatnie.



Z uwagi na sposób finansowania wnioskowanej technologii (lek dostępny w ramach programu lekowego) analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia) w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2016–2017). W analizie uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty produktu leczniczego Lynparza®, koszty związane z aktualną praktyką kliniczną (obserwacja), koszty związane z prowadzeniem programu lekowego (kwalifikacja do programu, monitorowanie w programie).

Analiza została przeprowadzona zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu [3] oraz Wytocznymi w sprawie przeprowadzania analiz HTA w Polsce [1].

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

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W analizie podstawowej wielkość populacji docelowej oszacowano na 161 pacjentek w 2016 roku oraz 206 pacjentek w 2017 roku (w scenariuszach minimalnym i maksymalnym powyższe liczby wyniosą odpowiednio 77 i 88 pacjentek w 2016 roku oraz 123 i 279 pacjentek w 2017 roku).

W przypadku refundacji produktu leczniczego Lynparza® w wariantcie bez Instrumentu Dzielenia Ryzyka roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny [redacted] w 2016 roku oraz [redacted] w 2017 roku. Koszt refundacji produktu leczniczego Lynparza® wyniesie [redacted] w 2016 roku oraz o [redacted] w 2017 roku.

W przypadku refundacji produktu leczniczego Lynparza® w wariantcie z Instrumentem Dzielenia Ryzyka roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny [redacted] w 2016 roku oraz [redacted] w 2017 roku. Koszt refundacji produktu leczniczego Lynparza® wyniesie [redacted] w 2016 roku oraz [redacted] w 2017 roku.

Wnioski końcowe

W przypadku uzyskania refundacji przez olaparyb produkt Lynparza® będzie pierwszym lekiem finansowanym z środków płatnika publicznego stosowanym w leczeniu podtrzymującym w populacji pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. W rozpatrywanej grupie brak jest obecnie innej formy leczenia, a jedynym postępowaniem terapeutycznym pozostaje obserwacja chorych (strategia „watch and wait”). Program lekowy *Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)* z wykorzystaniem produktu Lynparza® spełni niezaspokojone potrzeby zdrowotne populacji, dla której nie ma obecnie dostępnej żadnej aktywnej metody leczenia.

I. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

I.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lynparza®, zawierającego olaparyb (opakowanie zawierające 448 kapsułek twardych o mocy 50 mg) stosowanego w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® proponowane jest w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (lek dostępny w ramach programu lekowego). Produkt leczniczy Lynparza® utworzy nową, odrębną grupę limitową i będzie wydawany pacjentom bezpłatnie.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland.

I.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza®

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

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

Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej:

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

badaniu klinicznym *STUDY 19* [18], w którym osiągnięto statystycznie znamienne wyższość olaparybu w porównaniu do obserwacji chorego (braku aktywnego leczenia) w zakresie: przeżycie bez progresji choroby oraz czas do pierwszej i drugiej kolejnej terapii [19].

Biorąc pod uwagę, iż brak zarejestrowanej i refundowanej technologii medycznej w Polsce w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu, pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BCRA1* i/lub *BCRA2*, nie istnieje grupa limitowa, do której mógłby zostać zakwalifikowany produkt leczniczy Lynparza®. Uwzględniając fakt, iż olaparyb stanowi unikalną technologię medyczną, której wyższa skuteczność została przedstawiona w analizie efektywności klinicznej [19], nie mają zastosowania zapisy zawarte w art. 15 ust 2 pkt 1 i 2 oraz art. 15 ust 3 pkt 2 Ustawy o refundacji [2]. A zatem biorąc pod uwagę istotny wpływ olaparybu na efekt zdrowotny szczególnie w zakresie przeżycia bez progresji choroby, spełniony jest warunek o utworzeniu odrębnej grupy limitowej zawarty w art. 15 ust 3 pkt 1 Ustawy o refundacji [2].

W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto, że wnioskowana technologia medyczna utworzy nową, odrębną grupę limitową.

- 7) kategoria odpłatności świadczeniobiorcy (pacjenta): bezpłatnie zgodnie z zapisami np. 14 ust. 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [2];
- 8) [REDAKTOWANE] limit finansowania wyznaczony w ramach nowej grupy limitowej w oparciu o cenę jednostkowego opakowania produktu leczniczego Lynparza®;

[REDAKTOWANE]

1.3. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Lynparza® w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny, w horyzoncie dwóch pierwszych lat od wprowadzenia produktu leczniczego Lynparza® do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych - Leki dostępne w ramach programu lekowego (lata 2016-2017). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel (plik *BIA_Lynparza.xlsm*).

1.3.1. Populacja

Populację docelową stanowią dorosłe pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją

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

BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Wnioskowana populacja jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym [8] oraz zawiera się w populacji rejestracyjnej dla produktu leczniczego Lynparza®, przedstawionej w Charakterystyce produktu leczniczego ocenianej interwencji [5].

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale I.4.

I.3.2. Perspektywa

Z uwagi na sposób finansowania wnioskowanej technologii (lek dostępny w ramach programu lekowego) analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Powyższy wybór jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [3] a także Wytycznymi HTA [1], wg których perspektywę pacjenta należy rozważać w przypadku jego współpłacenia (co w przypadku finansowania technologii w ramach programu lekowego nie ma miejsca).

I.3.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lynparza® w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny, przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2016–2017). Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego zgodne jest z art. 11 ust. 3 pkt. 3 ustawy refundacyjnej (dotyczącej wydania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją na okres 2 lat [2]).

I.3.4. Źródła danych

W analizie wykorzystano następujące źródła danych:

- Rejestr pacjentów (*Krajowy Rejestr Nowotworów*) [6],
- Publikacje medyczne opisujące leczenie raka jajnika, jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej wykorzystane w oszacowaniu wielkości populacji docelowej ([7, 9, 10, 11, 12, 13, 16]),
- Zapisy *Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych (NPZChN)* [20, 21, 22],
- Charakterystyka produktu leczniczego *Lynparza 50 mg kapsułki twarde* [5],
- Dostarczony przez Wnioskodawcę opis programu lekowego *Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platinowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)* [8],
- Opracowanie *Zielona Księga - „Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie”* opisujące polską praktykę kliniczną w leczeniu populacji docelowej [24],
- Obowiązujące taryfikatory opłat Narodowego Funduszu Zdrowia,
- Opinia eksperta medycznego [16].

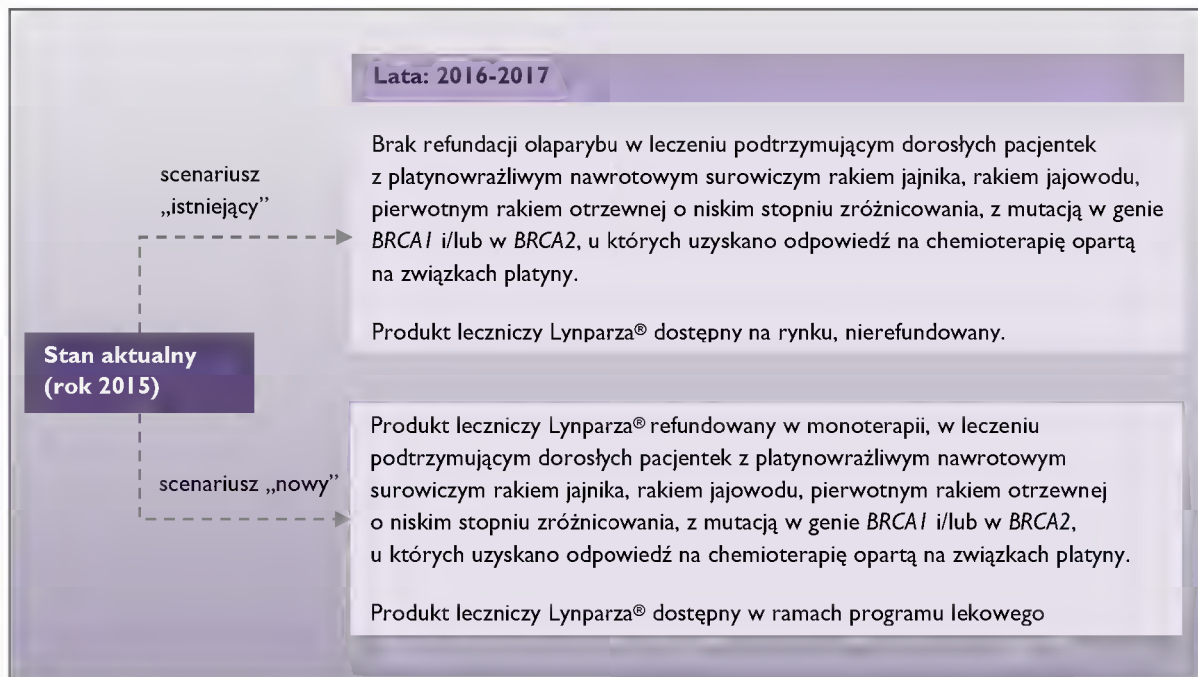
1.3.5. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego” (lata 2016-2017), zakładającego brak refundacji olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny;
- scenariusza „nowego” (lata 2016-2017), zakładającego, iż od stycznia 2016 roku produkt leczniczy Lynparza® znajduje się w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i dostępny jest w ramach programu lekowego. Wnioskowana technologia utworzy nową, odrębną grupę limitową i będzie wydawana pacjentom bezpłatnie.

Poniższy rysunek przedstawia zarys ogólnych założeń w porównywanych scenariuszach sytuacyjnych.

Rysunek 1. Zarys założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”



Scenariusz istniejący:

Nie zidentyfikowano żadnej technologii lekowej obecnie finansowanej w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, tj. w leczeniu podtrzymującym chorych na nawrotowego, surowiczego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej, w remisji po wcześniejszej chemioterapii.

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych schemat monitorowania pacjentek po zakończeniu chemioterapii nawrotu raka jajnika, po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie i przy braku stosowania leczenia podtrzymującego powinien opierać się o wytyczne PTOK („Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” [14]) w zakresie postępowania po chemioterapii pierwszej linii.

Aktualna praktyka, polegająca na obserwacji chorych (brak aktywnego leczenia podtrzymującego), obejmuje realizację następujących świadczeń gwarantowanych w postaci: badania ginekologicznego, USG transwaginalnego

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*

oraz po konsultacji z chorą oznaczenie stężenia CA 125 z częstością co 2-3 miesiące. Rozszerzona diagnostyka obrazowa powinna być wykonywana jedynie w przypadku podejrzenia wznowy.

Scenariusz nowy: W ramach scenariusza nowego przyjęto, iż od stycznia 2016 roku produkt leczniczy Lynparza® będzie znajdował się w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako lek stosowany w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. Produkt leczniczy Lynparza® dostępny będzie w ramach programu lekowego. Wnioskowana technologia utworzy nową, odrębną grupę limitową (zgodnie z art. 15 Ustawy o refundacji [2] – szczegóły patrz rozdział 1.2) i będzie wydawana pacjentom bezpłatnie.

1.3.6. Forma przedstawienia wyników

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano wpływ na roczne wydatki płatnika publicznego wynikający z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lynparza® w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. Zgodnie z Wytocznymi HTA [1] dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono również zużycie zasobów w postaci liczby pacjentek z populacji docelowej.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego. Założenia przyjęte dla scenariusza minimalnego i maksymalnego zaprezentowano w rozdziale 1.9.2.1.

1.3.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [1].

1.3.8. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100% (tj. pełne przestrzeganie zalecanego dawkowania).

1.4. Oszacowanie populacji

1.4.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana i populacja docelowa, wskazana we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza®

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Lynparza® [5] olaparyb jest wskazany do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

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

Z uwagi na fakt, iż wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z przedstawionym wyżej wskazaniem rejestracyjnym, zdefiniowana wyżej populacja stanowi zarówno populację wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jak i populację docelową, wskazaną we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza®.

W celu wyznaczenia liczebności populacji dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania, z mutacją w genach BRCA (w stanie aktualnym tj. w roku 2015 oraz w latach 2016-2017) w pierwszej kolejności wyznaczono prognozowaną liczbę chorych na raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej w Polsce. W tym celu posłużono się danymi Krajowego Rejestru Nowotworów na temat liczby zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwie o rozpoznaniach wg kodów ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 1999-2012 [6] oraz publikacją Wojciechowska 2014 [7] dostarczającą informacji na temat chorobowości raka jajnika w Polsce.

Tabela 1. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe o rozpoznaniach wg ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 1999-2012 [6]

Rok	Liczba zachorowań ogółem (C56, C57, C48)	C56 Nowotwór złośliwy jajnika	C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej
1999	3 463	3 151	131	181
2000	3 493	3 157	153	183
2001	3 553	3 193	174	186
2002	3 536	3 267	120	149
2003	3 644	3 371	140	133
2004	3 539	3 264	135	140
2005	3 565	3 355	130	80
2006	3 506	3 291	113	102
2007	3 418	3 214	130	74
2008	3 511	3 280	136	95
2009	3 705	3 474	112	119
2010	3 797	3 587	114	96
2011	3 753	3 527	119	107
2012	3 777	3 544	126	107

W oparciu o dane z lat 1999-2012 i w oparciu o estymację regresją liniową dokonano prognozy liczby zachorowań na raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej w Polsce w latach 2013-2017 (zobacz Tabela 2).

Tabela 2. Prognoza liczby zachorowań na nowotwory złośliwe o rozpoznaniach wg ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 2013-2017

Rok	Liczba zachorowań ogółem (C56, C57, C48)	C56 Nowotwór złośliwy jajnika	C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej
2013	3 742	3 557	113	73
2014	3 763	3 586	111	66
2015	3 783	3 616	108	59
2016	3 803	3 646	106	52
2017	3 823	3 675	103	45

W celu wyznaczenia liczby chorych na raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej w Polsce w latach 2015-2017 posłużono się 10-letnią chorobowością raka jajnika zaczerpniętą z publikacji Wojciechowska 2014 [7]. Z uwagi na fakt iż nie odnaleziono danych odnoszących się do chorobowości raka jajowodu i raka otrzewnej w wyznaczeniu

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

chorobowości w tej grupie posłużono się proporcją łącznej liczby rozpoznań C57, C48 w stosunku do liczby rozpoznań C56 w latach 1999-2012 [6]. Szczegóły oszacowań chorobowości raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej w roku 2012 zamieszczono w Tabeli 3.

Tabela 3. Chorobowość raka jajnika (C56), raka jajowodu (C57) i raka otrzewnej (C48) w 2012 roku

Parametr	Wartość	Źródła danych
Chorobowość 10 -letnia raka jajnika (C56) w roku 2012	16 061	Wojciechowska 2014 [7]
Proporcja łącznej liczby rozpoznań C57, C48 w stosunku do łącznej liczby rozpoznań C56 w latach 1999-2012	7,7%	KRN [6]
Prognozowana chorobowość raka jajowodu (C57) i raka otrzewnej (C48) w 2012 r.	1 234 (= 7,7% × 16 061)	Oszacowania własne
Prognozowana chorobowość raka jajnika (C56), raka jajowodu (C57) i raka otrzewnej (C48) w 2012 roku	17 295 (=16 061 + 1 234)	Oszacowania własne

Kalkulację prognozowanej chorobowości raka jajnika (C56), raka jajowodu (C57) i raka otrzewnej (C48) w latach 2013-2017 dokonano w oparciu o chorobowość w 2012 roku (zobacz Tabela 3) oraz różnicę w prognozowanej liczbie zachorowań i zgonów wśród chorych na raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej w zadanym przedziale czasowym. Liczbę zgonów w latach 1999-2012 [6] oraz estymowaną regresją liniową prognozę liczby zgonów dla rozpoznań C56, C57, C48 na lata 2013-2017 zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 4).

Tabela 4 Prognoza liczby zgonów raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej w latach 2013-2017 w oparciu o dane krajowego rejestru chorób nowotworowych [6]

Rok	Liczba zgonów ogółem (C56, C57, C48)	C56 Nowotwór złośliwy jajnika	C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej
1999	2 310	1 959	261	90
2000	2 446	2 032	292	122
2001	2 533	2 152	271	110
2002	2 505	2 171	238	96
2003	2 613	2 271	243	99
2004	2 647	2 273	276	98
2005	2 688	2 357	247	84
2006	2 725	2 390	244	91
2007	2 903	2 485	298	120
2008	2 893	2 507	279	107
2009	2 866	2 510	256	100
2010	2 915	2 547	261	107
2011	2 976	2 558	311	107
2012	2 827	2 432	278	117
2013	3 045	2 657	280	108
2014	3 090	2 700	281	109
2015	3 136	2 743	283	110
2016	3 182	2 787	285	110
2017	3 227	2 830	286	111

Oszacowanie rozpowszechnienia raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej w latach 2013-2017 w oparciu o chorobowość z roku 2012 (Tabela 3) oraz różnicę w prognozowanej liczbie zachorowań (Tabela 2) oraz liczbie zgonów (Tabela 4) w kolejnych latach zestawia Tabela 5.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*

Tabela 5. Chorobowość raka jajnika (C56), raka jajowodu (C57) i raka otrzewnej (C48) w latach 2013-2017

Rok	Chorobowość
2013	17 992
2014	18 664
2015	19 311
2016	19 932
2017	20 529

We wnioskowanym programie lekowym [8] główne kryteria kwalifikacji do leczenia podtrzymującego olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego raka jajnika zostały określone następująco:

- histologiczne rozpoznanie surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;
- obecność mutacji w genie *BRCA1* i/lub w *BRCA2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej);
- chore platynowrażliwe (nawrót w okresie > 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny);
- chore, które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (np. karboplatynę, cisplatynę);
- obiektywna odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST);
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG;
- wiek powyżej 18 roku życia.

Dodatkowo wyniki badań laboratoryjnych przy kwalifikacji do terapii olaparybem powinny spełniać określone normy [8]:

- wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
 - stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;
 - liczba leukocytów większa lub równa $3,0 \times 10^9/l$;
 - bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1,5 \times 10^9/l$;
 - liczba płytek krwi większa lub równa $100 \times 10^9/l$.
- wskaźniki czynności wątroby i nerek:
 - stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta);
 - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (5-krotnie u chorych z przerzutami do wątroby);
 - stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;

Ponadto u chorych należy wykluczyć ciążę.

W poniższej tabeli zamieszczono wartości parametrów, które posłużyły do oszacowania liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia podtrzymującego olaparybem w ramach wnioskowanego programu lekowego [8].

Tabela 6. Parametry wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia olaparybem

Parametr	Wartość	Źródło/Komentarz
Odsetek pacjentek z surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania	70%	[9, 10]
Częstość występowania mutacji w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>	15,1%	Średnia z wartości określających częstość występowania mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> u pacjentek z rakiem jajnika w oparciu o badania przeprowadzone w Polsce [11, 12, 13]. Uwzględniono publikacje, w których oceniano częstość występowania mutacji w zarówno w genie <i>BRCA1</i> jak i w genie <i>BRCA2</i> .

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu różnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*

Parametr	Wartość	Źródło/Komentarz
Wskaźniki wykorzystane w oszacowaniu wielkości populacji w oparciu o dane dla zapadalności		
Pacjentki otrzymujące chemioterapię opartą o pochodne platyny w pierwszej linii leczenia	90%	Zgodnie z opinią eksperta medycznego co najmniej 90% chorych w pierwszej linii leczenia stosuje chemioterapię opartą o pochodne platyny [16]
Platynowrażliwość na pierwszą chemioterapię opartą o pochodne platyny	85%	Zgodnie z pracą <i>Alsop 2012</i> [17] (odsetek pacjentów opornych na leczenie związkami platyny określono na 14,9%) oraz opinią eksperta, który określił częstość uzyskania platynowrażliwości na pierwszą linię leczenia w zakresie od 80-90% [16], do kalkulacji przyjęto wartość średnią na poziomie 85%
Pacjentki otrzymujące drugą linię chemioterapii opartą o pochodne platyny	90%	Zgodnie z opinią eksperta 90% chorych z platynowrażliwą postacią raka jajnika otrzymuje drugą chemioterapię opartą o pochodne platyny [16]
Chore, u których uzyskano odpowiedź na drugą linię chemioterapii opartej o pochodne platyny	80%	Założenie konserwatywne, niezanizające wielkości populacji docelowej
Wskaźniki wykorzystane w oszacowaniu wielkości populacji w oparciu o dane dla chorobowości		
Pacjentki otrzymujące i odpowiadające na chemioterapię drugiej i kolejnych linii opartej o związki platyny	40%	Założenie konserwatywne, niezanizające wielkości populacji docelowej
Pacjentki spełniające kryteria programu lekowego	50%	Założono, że ze względu na zaawansowany wiek pacjentek oraz kilka wcześniejszych rzutów leczenia chemioterapeutycznego jedynie u połowy chorych spełniających główne kryteria kwalifikacji (tj. obecność mutacji w genach <i>BRCA</i> , platynowrażliwość, odpowiedź na leczenie ostatniej chemioterapii opartej o związki platyny) wyniki badań laboratoryjnych oraz stan sprawności ogólnej wg klasyfikacji ECOG pozwolą na rozpoczęcie terapii olaparybem

Ponadto jednym z głównych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego jest obecność mutacji w genie *BRCA1* i/lub w *BRCA2*.

Olaparyb jest pierwszym lekiem wskazanym specyficznie do stosowania w subpopulacji chorych na raka jajnika z mutacją w genie *BRCA1* i/lub w *BRCA2*. Wnioskowany program lekowy, w ramach którego miałyby być stosowany olaparyb nie będzie odnosił się do sposobu oznaczania mutacji w genach *BRCA1/2*, ani do rodzaju badanych mutacji, a jedynie do wymogu potwierdzenia, że kandydatka do leczenia jest nosicielką mutacji w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej) [8].

Z uwagi na kwestię dziedziczności i dużego ryzyka zachorowania na raka jajnika związanego z nosicielstwem mutacji w genach *BRCA1/2*, od 2003 roku działa w Polsce system, który zapewnia finansowanie m.in. badania mutacji *BRCA* ze względu na profilaktykę dla wszystkich chorych na raka jajnika - Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych (NPZChN).

Istotny jest również fakt, iż leczenie podtrzymujące olaparybem powinno rozpocząć się nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny [5, 8], co stwarza konieczność przeprowadzenia oceny występowania mutacji przed kwalifikacją do programu lekowego.

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

W Polsce, w ramach NPZChN, badania w kierunku nosicielstwa mutacji w obrębie genów *BRCA* realizowane są u kobiet zdrowych, u których na podstawie ankiet i/lub wywiadów rodzinnych stwierdzono ponad 30% ryzyko

zachorowania na raka piersi lub jajnika. Badania te umożliwiają potwierdzenie lub wykluczenie wysokiego indywidualnego ryzyka wśród zdrowych krewnych nosicieli mutacji.

Jednym z elementów tego programu profilaktycznego jest wyodrębnienie grupy kobiet o najwyższym ryzyku zachorowania, u których należy rozważyć zapobiegawcze postępowanie w postaci profilaktycznej mastektomii i adneksktomii. Zgodnie z treścią NPZChN, do badań w kierunku nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1* kwalifikują się ponadto pacjentki z rakiem jajnika lub rakiem piersi potrójnie ujemnym receptorowo, niezależnie od wieku zachorowania, ze względu na kilkunastoprocentowe prawdopodobieństwo wykrycia takich mutacji w wymienionych grupach chorych [20, 21, 22].

Do badania nosicielstwa mutacji w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* kieruje lekarz poradni genetycznej. Istotne, aby badania były rozpoczynane od probantki z rozpoznany rakiem jajnika lub piersi. Następnie, w przypadku stwierdzenia nosicielstwa mutacji należy stworzyć możliwość przeprowadzenia badania u krewnych chorej (I, II i ewentualnie dalszych stopni pokrewieństwa). Podobny schemat postępowania obowiązuje w przypadku rozpoznania nosicielstwa mutacji w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* u zdrowej probantki z obciążonym wywiadem [22].

Należy ponadto zwrócić uwagę na fakt, iż ocena mutacji w genach *BRCA1/2* u chorych na raka jajnika, a w przypadku stwierdzenia nosicielstwa mutacji przeprowadzenie badania u krewnych chorej jest strategią kosztowo efektywną na co wskazują wyniki analizy ekonomicznej diagnostyki mutacji w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* u chorych na raka jajnika oraz ich najbliższych żeńskich krewnych [24].

Niestety w ramach NPZChN nie są sprawozdawane dane na temat liczby przeprowadzonych badań w kierunku mutacji w genach *BRCA1/2* ani też liczba wykrytych nosicieli mutacji. Z uwagi na powyższe nie dysponujemy informacją, u jakiej grupy chorych na raka jajnika wykonywane jest badanie, ani u ilu występuje mutacja w genach *BRCA1/2*.

Poza NPZChN badania genetyczne w Polsce finansowane są także z Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach świadczenia kompleksowa diagnostyka genetyczna (5.10.00.0000041 - kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych) zgodnie z Załącznikiem nr 3 do zarządzenia nr 93/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie [23]. Z danych NFZ wynika, że u niespełna 10% chorych, u których rozpoznano raka jajnika w roku 2010 wykonano poradę genetyczną finansowaną przez NFZ (oraz ewentualnie następującą po niej diagnostykę molekularną) [24]. Ponadto diagnostyka mutacji w genach *BRCA1/2* zlecana jest również w oparciu o skierowania wydane przez lekarzy z sektora prywatnego (koszty ponosi pacjentka).

Z uwagi na powyższe aktualnie brak jest danych, na podstawie których dałoby się określić częstość wykonywania badań genetycznych w populacji pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu oraz pierwotnym rakiem otrzewnej w Polsce. Wobec tego w ramach niniejszej analizy postanowiono rozważyć następujące scenariusze dotyczące odsetka populacji docelowej, u której badanie na obecność mutacji *BRCA* zostało przeprowadzone.

Tabela 7. Częstość diagnostyki genetycznej w kierunku mutacji w genach *BRCA1/2* – rozpatrywane scenariusze

Populacja	Rok	Scenariusz			Komentarz
		Minimalny	Podstawowy	Maksymalny	
Pacjentki noworozpoznane*	1 rok	35%	50%	70%	Założono, że w kolejnych latach po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Lynparza® należącego do grupy inhibitorów PARP (wskazanego u pacjentek z mutacją w genach <i>BRCA1/2</i>) odsetek pacjentek poddanych diagnostyce w kierunku mutacji <i>BRCA</i> będzie się zwiększał.
	2 rok	40%	70%	95%	

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

Populacja	Rok	Scenariusz			Komentarz
		Minimalny	Podstawowy	Maksymalny	
Pozostałe pacjentki (inne niż noworozpoznane)**	1 i 2 rok	20%	30%	40%	W analizie podstawowej przyjęto, że częstość diagnostyki genetycznej wynosi 30%, w scenariuszach alternatywnych wzrost lub spadek tego odsetka o 10%. Przyjęto, że wszystkie chore, inne niż z noworozpoznanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu i rakiem otrzewnej będą zakwalifikowane do leczenia olaparybem w ciągu dwóch pierwszych lat po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej – z uwagi na stopniowe włączenie chorych do programu lekowego założono 50% w pierwszym roku, oraz 50% roku kolejnym.

*wielkość populacji oszacowana w oparciu o dane dotyczące zapadalności; **wielkość populacji oszacowana o dane dotyczące chorobowości (z wyłączeniem noworozpoznanych)

Poniżej zamieszczono oszacowanie rocznej liczebności populacji kwalifikującej się do terapii z zastosowaniem produktu leczniczego Lynparza® w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Ponieważ populację docelową stanowią pacjentki z rakiem platynowrażliwym po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii (od momentu zdiagnozowania u nich choroby do zakończenia terapii II linii upływa więcej niż rok czasu). W związku z powyższym w oszacowaniu populacji docelowej opartym na danych o zapadalności przyjęto, że w roku 2015 do rozpoczęcia leczenia olaparybem kwalifikować się będą chore, które rozpoczęły leczenie w 2013 roku (50% osób) oraz 2014 roku (50% osób). Analogicznie wyznaczono wielkość populacji docelowej w oparciu o dane o zapadalności dla lat 2016 i 2017.

Tabela 8. Oszacowanie liczebności populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może zostać zastosowana w oparciu o dane dotyczące zapadalności

Parametr	Stan aktualny, rok 2015		Rok 1		Rok 2	
	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Analiza podstawowa	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Analiza podstawowa
Liczba nowotworów jajnika, jajowodu i otrzewnej (C56; C57; C48)	3 752	3 773	3 773			3 793
Odsetek surowiczych raków jajnika o niskim stopniu zróżnicowania.	70%	70%	70%			70%
Pacjentki poddane diagnostyce w kierunku mutacji w genie BRCA1 i/ lub BRCA2	50%*	35%	50%	40%	70%	95%
Częstość mutacji w genie BRCA1 i/lub BRCA2,	15,1%	15,1%	15,1%			15,1%
Pacjentki otrzymujące chemioterapię opartą o pochodne platyny w pierwszej linii,	90%	90%	90%			90%
Platynowrażliwość na pierwszą chemioterapię opartą o pochodne platyny,	85%	85%	85%			85%
Pacjentki otrzymujące drugą linię chemioterapii opartą o pochodne platyny.	90%	90%	90%			90%
Chore, u których uzyskano odpowiedź na drugą linię chemioterapii opartej o pochodne platyny.	80%	80%	80%			80%
Potencjalna liczba chorych kwalifikujących się do olaparybu	109	77	110	88	154	210

* przyjęto jak dla pierwszego roku analizy podstawowej

Tabela 9. Oszacowanie liczebności populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może zostać zastosowana w oparciu o dane dotyczące chorobowości

Parametr	Stan aktualny, rok 2015		Rok 1 i 2	
	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Analiza podstawowa	Sc. maksymalny
Liczba nowotworów jajnika, jajowodu i otrzewnej (C56; C57; C48)	15 558 (= 19 311 - 3 752)*	16 160 (= 19 932 - 3 773)*		
Odsetek surowiczych raków jajnika o niskim stopniu różnicowania	70%	70%		
Pacjentki poddane diagnostyce w kierunku mutacji w genie BCRA1 i/lub BCRA2	30%**	20%	30%	40%
Częstość mutacji w genie BCRA1 i/lub BCRA2	15,1%	15,1%		
Pacjentki otrzymujące i odpowiadające na chemioterapię drugiej i kolejnych linii opartej o związek platyny	40%	40%		
Pacjentki spełniające kryteria programu lekowego	50%	50%		
Potencjalna liczba chorych kwalifikujących się do olaparybu	99	68	103	137

*pomniejszone o liczbę noworozpoznanych przypadków raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej; **przyjęto jak dla pierwszego roku analizy podstawowej

Poniżej zamieszczono zestawienie łącznej liczby pacjentek kwalifikujących się do terapii z udziałem olaparybu.

Tabela 10. Liczebności populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może zostać zastosowana

Parametr	Stan aktualny, rok 2015		Rok 1		Rok 2	
	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Analiza podstawowa	Sc. minimalny	Analiza podstawowa	Sc. maksymalny
Wielkość populacji w oparciu o zapadalność	109	77	110	154	88	155
Wielkość populacji w oparciu o chorobowość*	49	34	51	68	34	51
Łącznie	159	111	161	222	123	206

* przyjęto, że 50% chorych zostanie włączonych do programu w pierwszym roku jego trwania natomiast pozostałe 50% w roku kolejnym

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

I.4.2. Populacja, w której produkt leczniczy Lynparza® jest obecnie stosowany

Produkt leczniczy Lynparza® w 2015 roku nie jest finansowany z środków płatnika publicznego w Polsce. Zgodnie z danymi Wnioskodawcy nierefundowany olaparyb jest obecnie stosowany w Polsce przez pięć osób.

I.4.3. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. zgodna z Charakterystyką produktu leczniczego [5]);
- docelowej, wskazanej we wniosku (tj. zgodna z zapisami programu lekowego [8]);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Tabela 11. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Wariant	Rok 2015 (stan aktualny)	I rok refundacji	II rok refundacji
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	159	161	206
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	159	161	206
Populacja w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	5	-	-

I.5. Udziały w rynku

I.5.1. Scenariusz „istniejący”

Aktualna praktyka terapeutyczna w grupie pacjentek po zakończeniu chemioterapii nawrotu raka jajnika (II linia leczenia), u których uzyskano odpowiedź na leczenie polega na obserwacji chorych (brak aktywnego leczenia podtrzymującego). Produkt leczniczy Lynparza® nie jest refundowany.

Tabela 12. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

Technologia medyczna	2016	2017
Olaparyb	0,00%	0,00%
Obserwacja	100,00%	100,00%

I.5.2. Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono, że od stycznia 2016 roku produkt leczniczy Lynparza® znajdzie się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych co oznacza, że wszystkie pacjentki z populacji docelowej zostaną objęte leczeniem w ramach programu lekowego.

Tabela 13. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

Technologia medyczna	2016	2017
Olaparyb	100,00%	100,00%
Obserwacja	0,00%	0,00%

1.6. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). Odstąpiono od uwzględnienia perspektywy pacjenta, gdyż należy ją rozważać w przypadku jego współpłacenia (co nie dotyczy uwzględnionych w analizie technologii medycznych i kategorii kosztów) [1].

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych schemat monitorowania pacjentek po zakończeniu chemioterapii nawrotu raka jajnika, po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie i przy braku stosowania leczenia podtrzymującego powinien opierać się o wytyczne PTOK („Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” [14]) w zakresie postępowania po chemioterapii pierwszej linii. Aktualna praktyka, polegająca na obserwacji chorych (brak aktywnego leczenia podtrzymującego), obejmuje realizację następujących świadczeń gwarantowanych w postaci: badania ginekologicznego, USG transwaginalnego oraz po konsultacji z chorą oznaczenie stężenia CA 125 z częstotnością co 2-3 miesiące.

W związku z powyższym w niniejszej analizie uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty technologii wnioskowanej - olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®);
- koszty związane z aktualną praktyką kliniczną - obserwacja.

Z uwagi na wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb dostępny w ramach programu lekowego) uwzględniono również koszty związane z prowadzeniem programu lekowego:

- koszty kwalifikacji pacjenta do programu lekowego;
- koszty monitorowania leczenia z udziałem olaparybu w ramach tego programu.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia, zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w niniejszej analizie. Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel*.

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

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

Kalkulacje prowadzące do wyznaczenia ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Lynparza® oraz kwotę refundacji NFZ przedstawiono w poniższej tabeli (zobacz Tabela 14).

Tabela 14. Wyznaczenie ceny detalicznej, limitu finansowania, dopłaty pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Lynparza®

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej wyznaczenia kosztu
Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Lynparza® 50 mg, kapsułki twarde
Zawartość opakowania jednostkowego	Opakowanie jednostkowe zawiera cztery butelki plastikowe z HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. Każda butelka zawiera 112 kapsułek twardych (opakowanie jednostkowe zawiera łącznie 448 kapsułek twardych) [5]

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

Tabela 15. Koszty terapii z udziałem produktu leczniczego Lynparza®

Produkt leczniczy (substancja czynna)	Dobowa dawka [mg]	Kwota refundacji NFZ/mg [PLN]	Kwota refundacji NFZ/dobowa dawka/pacjent [PLN]	Czas stosowania [miesiące]	Całkowity koszt stosowania olaparybu [PLN]
Lynparza (olaparyb)	800	■	■	11,20	■

1.6.2. Koszty związane z kwalifikacją i monitorowaniem chorych w ramach programu lekowego

Biorąc pod uwagę wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza® (lek dostępny w ramach programu lekowego) w niniejszej analizie uwzględniono koszty kwalifikacji pacjentki do programu lekowego oraz monitorowania (skuteczności oraz bezpieczeństwa) zastosowania leczenia podtrzymującego olaparybem. Biorąc pod uwagę badania diagnostyczne przedstawione w opisie proponowanego programu lekowego [8] wyznaczono koszty związane z wykonaniem programu lekowego z udziałem olaparybu. W poniższej tabeli zestawiono ww. kategorie kosztów. Szczegółowy opis sposobu oszacowania omawianych kosztów znajduje się w analizie ekonomicznej [15] oraz w pliku dołączonym do niniejszej analizy BIA_Lynparza.xlsm.

Tabela 16. Koszt roczny kwalifikacji oraz monitorowania w ramach programu lekowego z zastosowaniem olaparybu

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Kategoria kosztów	Koszt roczny świadczenia [PLN]	Łączny koszt roczny [PLN]	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)	Kwalifikacja do programu lekowego	823,14	6 844,64	[15]
	Monitorowanie leczenia w ramach programu lekowego	997,08		
	Monitorowanie skuteczności leczenia w ramach programu lekowego	3 672,41		
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu		1 352,00		

1.6.3. Koszty związane z monitorowaniem chorych w ramach obserwacji chorych

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych schemat monitorowania pacjentek po zakończeniu chemioterapii nawrotu raka jajnika, po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie i przy braku stosowania leczenia podtrzymującego powinien opierać się o wytyczne PTOK („Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” [14]) w zakresie postępowania po chemioterapii pierwszej linii. Aktualna praktyka, polegająca na obserwacji chorych (brak aktywnego leczenia podtrzymującego), obejmuje realizację następujących świadczeń gwarantowanych w postaci: badania ginekologicznego, USG transwaginalnego oraz po konsultacji z chorą oznaczenie stężenia CA 125 z częstością co 2-3 miesiące. Szczegółowy opis sposobu oszacowania omawianych kosztów znajduje się w analizie ekonomicznej [15] oraz w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 17. Koszt roczny obserwacji chorego

Parametr	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba świadczeń / rok*	Koszt roczny [PLN]
Monitorowanie w ramieniu obserwacji	83,09	4,8 (=12 / 2,5)	398,83 (=83,09 × 4,8)

*średnio co 2,5 miesiąca (co 2-3 miesięcy)

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

I.8. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny kwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego, dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego analizy.

Tabela 19. Zużycie zasobów: liczba pacjentek z populacji docelowej

Technologia medyczna	Stan aktualny	2016	2017
Scenariusz istniejący			
Olaparyb	0	0	0
Obserwacja	159	161	206
Scenariusz nowy			
Olaparyb	-	161	206
Obserwacja	-	0	0

I.9. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

I.9.1. Analiza podstawowa

I.9.1.1. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia refundacji produktu leczniczego Lynparza®. Instrument dzielenia ryzyka nie został uwzględniony.

Tabela 20. Wpływ refundacji produktu leczniczego Lynparza® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

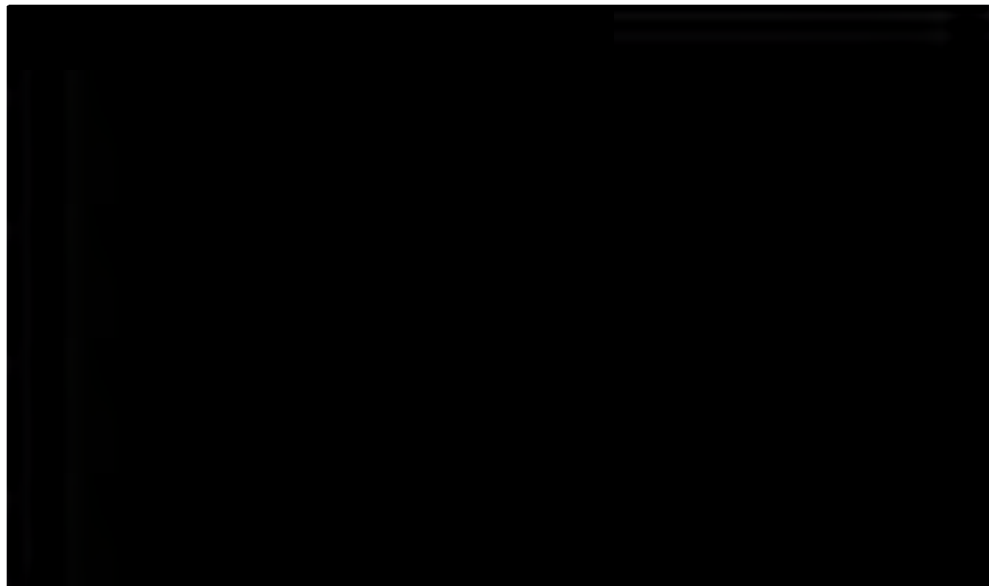
Parametr	Stan aktualny, rok 2015	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
Produkt leczniczy Lynparza	0	0	0				
Kwalifikacja i monitorowanie leczenia w ramach programu lekowego	0	0	0	1 030 864	1 317 316	1 030 864	1 317 316
Obserwacja chorego	63 360	64 358	82 242	4 291	5 483	-60 068	-76 759
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	63 360	64 358	82 242				
Zmiana w stosunku do roku poprzedniego [%]	-	-	27,79%				

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*

W przypadku refundacji produktu leczniczego Lynparza® w wariantach bez Instrumentu Dzielenia Ryzyka roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach [REDACTED]

Graficzna prezentacja wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w przyjętym horyzoncie czasowym i przy braku uwzględnienia RSS znajduje się na poniższym wykresie.

Wykres 1. Wpływ refundacji produktu leczniczego Lynparza® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS



1.9.1.2. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia refundacji produktu leczniczego Lynparza®. W kalkulacjach uwzględniono Instrument dzielenia ryzyka, którego szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 1.7.

Tabela 21. Wpływ refundacji produktu leczniczego Lynparza® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

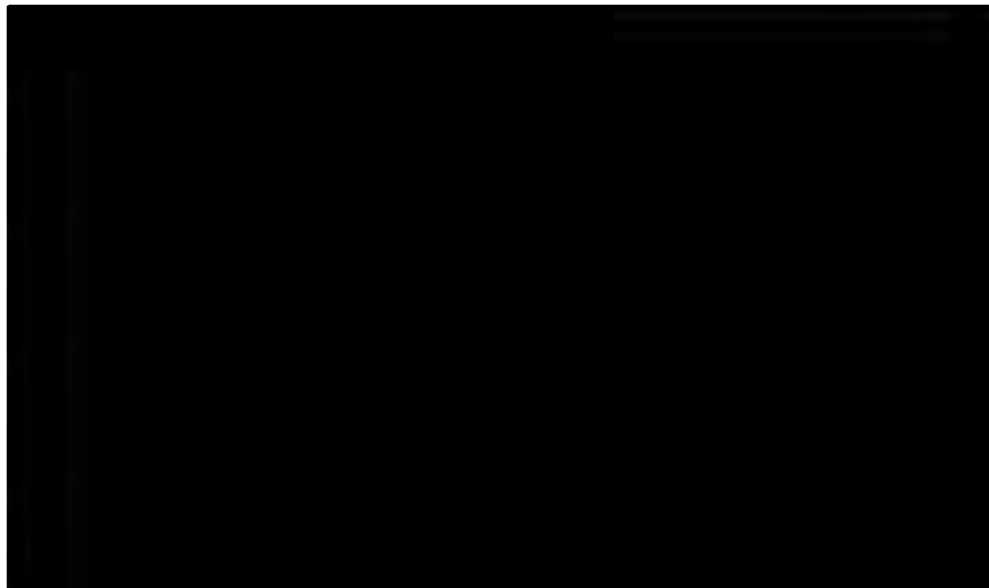
Parametr	Stan aktualny, rok 2015	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
Produkt leczniczy Lynparza	0	0	0				
Kwalifikacja i monitorowanie leczenia w ramach programu lekowego	0	0	0	1 030 864	1 317 316	1 030 864	1 317 316
Obserwacja chorego	63 360	64 358	82 242	4 291	5 483	-60 068	-76 759
Całkowite wydatki (+)/ oszczędności (-)	63 360	64 358	82 242				
Zmiana w stosunku do roku poprzedniego [%]	-	-	27,79%				

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

W przypadku refundacji produktu leczniczego Lynparza® w wariantcie z Instrumentem Dzielenia Ryzyka roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny

Graficzna prezentacja wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w przyjętym horyzoncie czasowym i przy uwzględnieniu RSS znajduje się na poniższym wykresie.

Wykres 2. Wpływ refundacji produktu leczniczego Lynparza® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS



1.9.2. Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących spadek (scenariusz minimalny) lub wzrost (scenariusz maksymalny) wydatków inkrementalnych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia.

1.9.2.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych

W związku z brakiem wiarygodnych danych, na podstawie których dałoby się określić częstość wykonywania badań genetycznych w populacji pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu oraz pierwotnym rakiem otrzewnej w Polsce (patrz rozdział 1.4.1), w ramach analizy scenariuszy skrajnych postanowiono rozważyć warianty z alternatywnymi, w stosunku do analizy podstawowej, odsetkami pacjentek z populacji docelowej z przeprowadzonym badaniem na obecność mutacji *BRCA*. W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych odsetki. Dodatkowo w scenariuszu minimalnym przyjęto, że do programu lekowego zostanie zakwalifikowana grupa pacjentek oszacowana wyłącznie w oparciu o zapadalność na raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w Polsce (pacjentki noworozpoznane).

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

Tabela 22. Częstość diagnostyki genetycznej w kierunku mutacji w genach BRCA1/2 przyjęta w analizie scenariuszy skrajnych

Populacja	Rok	Scenariusz		
		Minimalny	Podstawowy	Maksymalny
Pacjentki noworozpoznane	1 rok	35%	50%	70%
	2 rok	40%	70%	95%
Pozostałe pacjentki (oszacowanie w oparciu o chorobowość)	1 i 2 rok	Brak pacjentek	30%	40%

1.9.2.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej w horyzoncie 2 lat z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki przedstawiono przy braku uwzględnienia Instrumentu Dzielenia Ryzyka oraz przy jego rozważeniu.

Tabela 23. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS

Parametr	2016		2017	
	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny	Analiza podstawowa
Liczba pacjentów leczonych	161	77	222	206
Całkowite wydatki: scenariusz istniejący [PLN]	64 358	30 718	88 737	82 242
Całkowite wydatki: scenariusz nowy [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■	■	■	■
Całkowite wydatki na produkt leczniczy Lynparza® - scenariusz nowy [PLN]	■	■	■	■

Tabela 24. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS

Parametr	2016		2017	
	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny	Analiza podstawowa
Liczba pacjentów leczonych	161	77	222	206
Całkowite wydatki: scenariusz istniejący [PLN]	64 358	30 718	88 737	82 242
Całkowite wydatki: scenariusz nowy [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■	■	■	■
Całkowite wydatki na produkt leczniczy Lynparza® - scenariusz nowy [PLN]	■	■	■	■

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

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lynparza® całkowite wydatki inkrementalne płatnika w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są mniejsze:

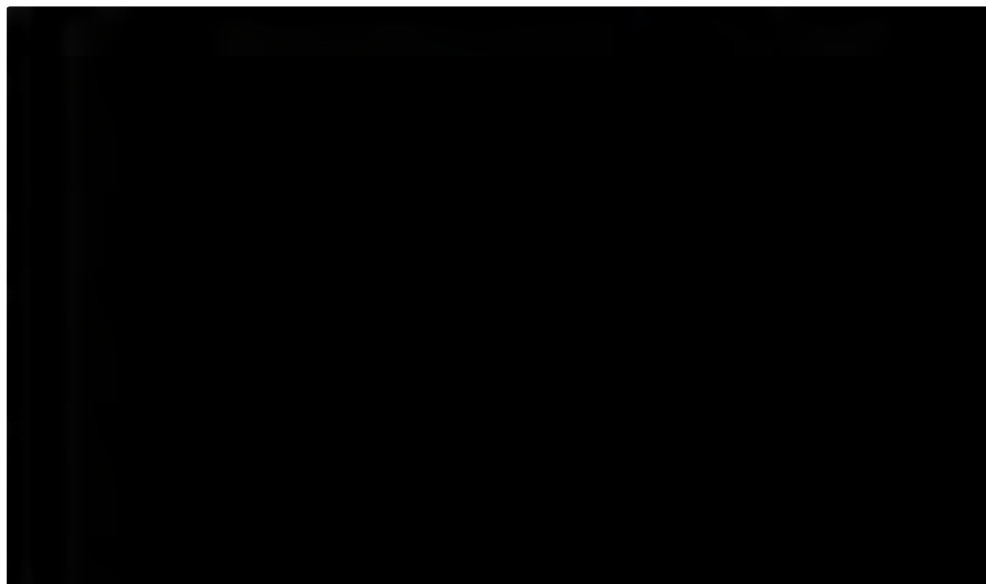


Dla założeń przyjętych w scenariuszu maksymalnym w wyniku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lynparza® całkowite wydatki inkrementalne płatnika w porównaniu do wydatków inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są większe:



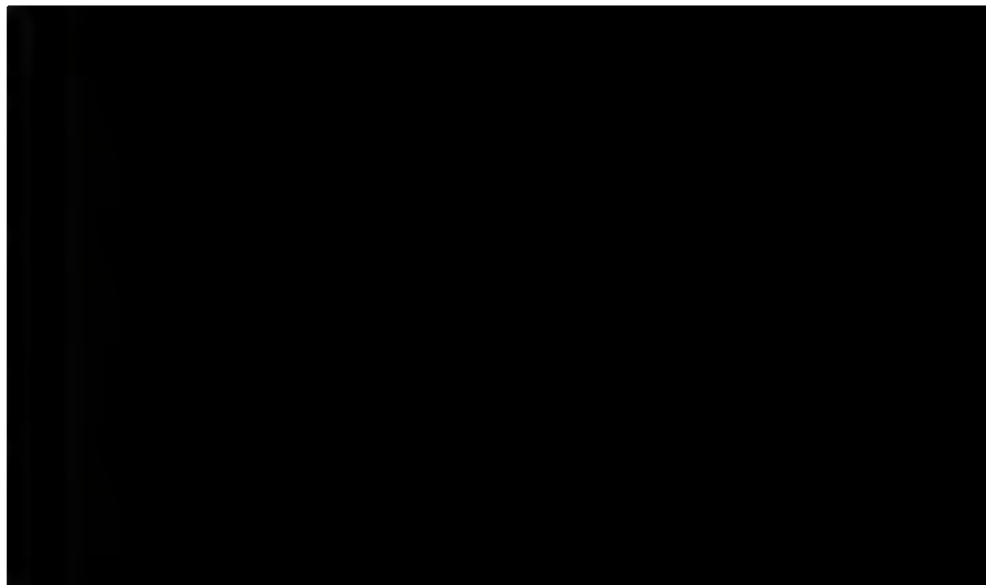
Graficzna prezentacja wyników analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej z perspektywy budżetu NFZ w przyjętym horyzoncie czasowym znajduje się na poniższych wykresach.

Wykres 3. Wpływ refundacji produktu leczniczego Lynparza® na budżet NFZ – wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS



Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płytnowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BCRA1 i/lub BCRA2

Wykres 4. Wpływ refundacji produktu leczniczego Lynparza® na budżet NFZ – wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS



1.10. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Lynparza® w ramach nowej grupy limitowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Wprowadzenie rozważanej technologii nie będzie wymagało przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i nie wpłynie na związane z tym koszty. Jakość wyników uzyskiwanych przy zastosowaniu leczenia z wykorzystaniem produktu leczniczego Lynparza® nie będzie zależać od doświadczenia wykonawców oraz ośrodka go stosującego.

1.11. Aspekty społeczne i etyczne

Ocenę aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do produktu leczniczego Lynparza® zestawiono w formie tabelarycznej.

Tabela 25. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	brak wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	najprawdopodobniej nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	finansowanie zapewni równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	duża korzyść dla wąskiej grupy osób
Technologia jako odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	nie dotyczy

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Technologia jako odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej olaparyb będzie pierwszym lekiem finansowanym ze środków publicznych w leczeniu podtrzymującym w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją <i>BRCA</i> (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny, dla których nie ma obecnie żadnej aktywnej metody leczenia, a jedyną formą postępowania jest obserwacja chorych
Powodowanie problemów społecznych	nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	wprowadzenie refundacji olaparybu wpłynie pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej
Grożba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji
Wywoływanie lęku	nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® we wnioskowanym wskazaniu proponowane jest w ramach programu lekowego [8], stąd w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej konieczna będzie zmiana zapisów Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na stosowanie technologii	stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta bądź odmiennego od standardowego uzyskania jego zgody
Potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania przy stosowaniu technologii	stosowanie technologii nie wiąże się z koniecznością zapewnienia pacjentowi poufności postępowania
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	nie ma takiej potrzeby

1.12. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Lynparza® przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2016-2017).

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

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze sytuacyjne: „istniejący” tj. brak refundacji produktu leczniczego Lynparza® i „nowy” po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Lynparza® w ramach programu lekowego *Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)*.

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lynparza® w leczeniu podtrzymującym w populacji pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione w analizie leki w przypadku braku rozważenia RSS, [redacted] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. Natomiast w przypadku uwzględnienia RSS omawiane wydatki NFZ [redacted] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Szacowane zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Lynparza® przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli, ułatwiającej porównanie wyników analizy podstawowej w poszczególnych scenariuszach.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach

Scenariusz	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok refundacji (2016)	II rok refundacji (2017)
Wariant bez uwzględnienia RSS		
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
Scenariusz minimalny	[redacted]	[redacted]
Scenariusz maksymalny	[redacted]	[redacted]
Wariant z uwzględnieniem RSS		
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
Scenariusz minimalny	[redacted]	[redacted]
Scenariusz maksymalny	[redacted]	[redacted]

I.12.1. Wnioski końcowe

W przypadku uzyskania refundacji przez olaparyb produkt Lynparza® będzie pierwszym lekiem finansowanym z środków płatnika publicznego stosowanym w leczeniu podtrzymującym w populacji pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. W rozpatrywanej grupie brak jest obecnie innej formy leczenia, a jedynym postępowaniem terapeutycznym pozostaje obserwacja chorych (strategia „watch and wait”). Program lekowy *Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)* [8] z wykorzystaniem produktu Lynparza® spełni niezaspokojone potrzeby zdrowotne populacji, dla której nie ma obecnie dostępnej żadnej aktywnej metody leczenia.

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

W rozpatrywanej populacji brak jest obecnie innej formy leczenia, a jedynym postępowaniem terapeutycznym pozostaje obserwacja chorych (strategia „watch and wait”). Program lekowy Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48) z wykorzystaniem produktu Lynparza® spełni niezaspokojone potrzeby zdrowotne populacji, dla której nie ma obecnie dostępnej żadnej aktywnej metody leczenia.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinumowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BCRA1* i/lub *BCRA2*

2. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42)
5. Charakterystyka produktu leczniczego *Lynparza 50 mg kapsułki twarde* z dnia 9 stycznia 2015 r. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=W0C0b01ac058001d124 [Dostęp w dniu 07.07.2015]
6. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. [<http://85.128.14.124/krn/>] (dostęp dnia: 29.07.2015)
7. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński Z. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2014. [<http://onkologia.org.pl/publikacje/>] (dostęp dnia: 29.07.2015)
8. Wnioskowany program lekowy. Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platinumowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48). Dostarczony przez Wnioskodawcę, październik 2015.
9. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 Jan;124(1):1-5.
10. Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 10;26(32):5284-93.
11. Brożek I, Ochman K, Debniak J, Morzuch L, Ratajska M, Stepnowska M, Stukan M, Emerich J, Limon J. High frequency of *BRCA1/2* germline mutations in consecutive ovarian cancer patients in Poland. *Gynecol Oncol.* 2008 Feb;108(2):433-7.
12. Majdak EJ, Debniak J, Milczek T, Cornelisse CJ, Devilee P, Emerich J, Jassem J, De Bock GH. Prognostic impact of *BRCA1* pathogenic and *BRCA1/BRCA2* unclassified variant mutations in patients with ovarian carcinoma. *Cancer.* 2005 Sep 1;104(5):1004-12.
13. Ratajska M, Krygier M, Stukan M, Kuźniacka A, Koczkowska M, Dudziak M, Śniadecki M, Dębniak J, Wydra D, Brożek I, Biernat W, Borg A, Limon J, Wasąg B. Mutational analysis of *BRCA1/2* in a group of 134 consecutive ovarian cancer patients. Novel and recurrent *BRCA1/2* alterations detected by next generation sequencing. *J Appl Genet.* 2015; 56(2):193-8.
14. Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Bręborowicz J, Gawrychowski K, Łacko A, Roszak J, Tacikowska M. Nowotwory kobiecego układu płciowego. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Gdańsk 2013: Via Medica.
15. ██████████ Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinumowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BCRA1* i/lub w *BCRA2*. Instytut Arcana, Kraków 2015, praca niepublikowana.
17. Alsop K., Fereday S., Meldrum C. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2654-63. Opinia eksperta klinicznego - dr hab. n. med. Radosław Mądry [opinia niepublikowana].
18. *STUDY 19:*
 - a. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a

- preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jul;15(8):852-61. [publikacja Ledermann 2014]
- b. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr 12;366(15):1382-92. [publikacja Ledermann 2012]
 - c. Matulonis UA, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer and a *BRCA* mutation: overall survival adjusted for post-progression PARP inhibitor therapy. SGO 2015 [abstrakt konferencyjny]
 - d. Matulonis UA, Harter P, Gourley C, et al. Analysis of intermediate clinical endpoints from a Phase II trial of olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *Abstracts / Gynecologic Oncology* 133 (2014) 2–207: 132 — Focused Plenary. [abstrakt konferencyjny]
 - e. Dougherty B, Ledermann JA, Lai Z, et al. Analysis of candidate homologous repair deficiency genes in a clinical trial of olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5536) [abstrakt konferencyjny]
 - f. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (SOC) and a *BRCA* mutation (*BRCAm*). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5505). [abstrakt konferencyjny]
 - g. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Phase 2 randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). Abstracts presented at the 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology - Plenary Oral Presentations. *International Journal of Gynecological Cancer*. Volume 21, Supplement 3, October 2011. [abstrakt konferencyjny]
 - h. Wyniki badania STUDY 19 zamieszczone w rejestrze *ClinicalTrials.gov*: [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00753545>] (Stan na dzień 01.09.2015) [rejestr badań klinicznych]
 - i. Protocol for: Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1105535. (Protokół badania udostępniony online jako materiał dodatkowy do publikacji Ledermann 2012) [protokół] [http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1105535/suppl_file/nejmoa1105535_protocol.pdf]
 - j. Matulonis UA, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer and a *BRCA* mutation: overall survival adjusted for post-progression PARP inhibitor therapy. SGO 2015 – [dodatkowe materiały konferencyjne]
 - k. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott S, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Mann H, Bennett B, Parry D, Matulonis U, Health-related quality of life (HRQoL) during olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) and a *BRCA* mutation (*BRCAm*). [poster konferencyjny, ESMO 2014]
 - l. Lheureux, S., Ledermann, J., Kaye, S., Gourley, C., Friedlander, M., Bowtell, D., De, Greve J., DeFazio, A., Frommer, R., De Bono, J. S., Audeh, M. W., Kohn, E., Alsop, K., Scott, C., Matulonis, U., Kaufman, B., Burger, B., Robertson, J., Ho, T., and Oza, A. A pilot integrated analysis of long-term benefit of olaparib in ovarian cancer: Results of feasibility testing *International Journal of Gynecological Cancer* 2014, 24 (9) 141 - 142.
 - m. Lheureux, S., Ledermann, J. A., Kaye, S. B., Gourley, C., Friedlander, M., Bowtell, D., De, Greve J., De, Fazio A., Shapira-Frommer, R., De Bono, J. S., Audeh, M. W., Kohn, E. C., Alsop, K., Scott, C. L., Matulonis, U., Kaufman, B., Burger, B., Robertson, J. D., Ho, T., and Oza, A. M., Characterization of ovarian cancer long-term responders on olaparib, *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5534)
19. ██████████ Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA*. Kraków, sierpień 2015.
 20. Ministerstwo Zdrowia. Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych. Zestawienie zadań na 2014 r. <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/programy-zdrowotne/wykaz-programow/narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych>
 21. Uchwała nr 95/2014 Rady Ministrów z dnia 28 maja 2014 r. w sprawie harmonogramu zadań wykonywanych w ramach programu wieloletniego „Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych” w roku 2014 i 2015” <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/programy-zdrowotne/wykaz-programow/narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych/akty-prawne>

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

22. Zasady realizacji programu zwalczania chorób nowotworowych. Moduł I – wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i jajnika (http://www.mz.gov.pl/__data/assets/word_doc/0005/18293/Modul_I_ogloszenie_2014-zal1.doc) (data dostępu 08.07.2015)
23. Zarządzenie nr 93/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie („Kompleksowa diagnostyka genetyczna”).
24. Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Zielona Księga - „Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie”. Kraków 2015, red. Kozierkiewicz A, Topór-Mądry R. (<http://www.pto.med.pl/content/download/11000/124040/file/Zielona%20Ksiega.pdf>)

3. SPIS TABEL

Tabela 1. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe o rozpoznaniach wg ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 1999-2012 [6].....	13
Tabela 2. Prognoza liczby zachorowań na nowotwory złośliwe o rozpoznaniach wg ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 2013-2017	13
Tabela 3. Chorobowość raka jajnika (C56), raka jajowodu (C57) i raka otrzewnej (C48) w 2012 roku	14
Tabela 4 Prognoza liczby zgonów raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej w latach 2013-2017 w oparciu o dane krajowego rejestru chorób nowotworowych [6].....	14
Tabela 5. Chorobowość raka jajnika (C56), raka jajowodu (C57) i raka otrzewnej (C48) w latach 2013-2017.....	15
Tabela 6. Parametry wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia olaparybem	15
Tabela 7. Częstość diagnostyki genetycznej w kierunku mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> – rozpatrywane scenariusze.....	17
Tabela 8. Oszacowanie liczebności populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może zostać zastosowana w oparciu o dane dotyczące zapadalności	19
Tabela 9. Oszacowanie liczebności populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może zostać zastosowana w oparciu o dane dotyczące chorobowości	20
Tabela 10. Liczebności populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może zostać zastosowana	20
Tabela 11. Zestawienie oszacowań liczebności populacji	21
Tabela 12. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”	21
Tabela 13. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”	21
Tabela 14. Wyznaczenie ceny detalicznej, limitu finansowania, dopłaty pacjenta oraz kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Lynparza®	22
Tabela 15. Koszty terapii z udziałem produktu leczniczego Lynparza®	24
Tabela 16. Koszt roczny kwalifikacji oraz monitorowania w ramach programu lekowego z zastosowaniem olaparybu.....	24
Tabela 17. Koszt roczny obserwacji chorego	24
Tabela 18. Zestawienie kosztów przypadających na pacjentkę z populacji docelowej.....	25
Tabela 19. Zużycie zasobów: liczba pacjentek z populacji docelowej.....	26
Tabela 20. Wpływ refundacji produktu leczniczego Lynparza® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS	27
Tabela 21. Wpływ refundacji produktu leczniczego Lynparza® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS	29
Tabela 22. Częstość diagnostyki genetycznej w kierunku mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> przyjęta w analizie scenariuszy skrajnych.....	31
Tabela 23. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS.....	32
Tabela 24. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS	32
Tabela 25. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych	34
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach	36

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

4. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Wykres 1. Wpływ refundacji produktu leczniczego Lynparza® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS.....	28
Wykres 2. Wpływ refundacji produktu leczniczego Lynparza® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS.....	30
Wykres 3. Wpływ refundacji produktu leczniczego Lynparza® na budżet NFZ – wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS.....	33
Wykres 4. Wpływ refundacji produktu leczniczego Lynparza® na budżet NFZ – wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS.....	34