



**LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W
MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH
Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB
NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O
NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB
PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA**

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, luty 2020

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	11
2. PROBLEM DECYZYJNY.....	11
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA.....	12
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE.....	14
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	18
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH.....	19
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	22
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	22
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	23
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	24
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	27
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	31
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	88
3.7. DYSKONTOWANIE.....	99
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	99
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	103
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	108
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	108
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	111
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY.....	118
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	122
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	122
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	123
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	125
7. Dyskusja.....	126
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	128
9. BIBLIOGRAFIA.....	130
10. SPIS TABEL.....	137
11. SPIS RYSUNKÓW.....	139
12. ANEKS.....	140
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	140
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	149
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	157
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY.....	167

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BRCA	ang. <i>Breast cancer susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
ERG	Ang. <i>Evidence Review Group</i> ; Grupa ekspertów weryfikująca dowody naukowe
FIGO	fr. <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> ; Międzynarodowa Federacja Lekarzy Położników i Ginekologów
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
Mutacje germinalne BRCA (dziedziczne; gBRCA)	Mutacje genu BRCA obecne we wszystkich komórkach ciała, w tym w komórkach rozrodczych, które są przekazywane z pokolenia na pokolenie
Mutacje somatyczne BRCA (sBRCA)	Mutacje genu BRCA występujące w części komórek ciała, nabyte w ciągu życia, zwykle nie stwierdza się tych mutacji w komórkach rozrodczych organizmu
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
PARP	ang. <i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i> ; Polimeraza poli-ADP-rybozy
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PFS	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PSA	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości
PSM	ang. <i>Partitioned Survival Model</i> ; Model partycjonowanego przeżycia – model na podstawie obszaru pod funkcjami przeżycia
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
■	■
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie podatności na raka piersi (ang. *Breast cancer susceptibility protein gene*; BRCA).

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 punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowiły dorosłe pacjentki z zaawansowanym nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, i płatynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których potwierdzono obecność mutacji germlinalnej lub somatycznej genu BRCA (P); rozpatrywano dwie subpopulacje chorych: pacjentki z nowo zdiagnozowanym rakiem i pacjentki z nawrotowym rakiem;
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematu nieuwzględniającego stosowania inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (ang. *Poly (ADP-Ribose) Polymerase*, PARP) w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego raka („placebo”; nowo zdiagnozowany rak) i stosowaniem aktualnie refundowanego leku olaparybu pod postacią kapsułek w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a placebo w zakresie: przeżycia wolnego od pierwszej progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia wolnego od kolejnej progresji (PFS2), 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 – w przypadku subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem przeprowadzono analizę

kosztów-użyteczności. Ustalono, że stosowanie olaparybu pod postacią tabletek i olaparybu pod postacią kapsułek wiąże się z takimi samymi efektami zdrowotnymi [41] – w przypadku subpopulacji pacjentek z rakiem nawrotowym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (O),

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią:
 - nowo zdiagnozowany rak: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years; QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3];
 - rak nawrotowy: kosztu stosowania porównywanych leków jako jedynej kategorii kosztu różniącego, bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności i cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 4 i § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii [REDACTED]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach [REDACTED]

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

[REDACTED]

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame (nie zidentyfikowano istotnych kosztów różniących porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności (subpopulacja pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem) ustalono [REDACTED]

[REDACTED]

Horyzont czasowy analizy minimalizacji kosztów (subpopulacja pacjentek z rakiem nawrotowym) ustalono [REDACTED], zgodnie z Wytocznymi AOTMiT [1]. Okres ten stanowi jednostkową długość stosowania porównywanych interwencji, której wielokrotność będzie odzwierciedlać dane na temat czasu trwania leczenia olaparybem (tabletki) w badaniu SOLO-2* (analiza podstawowa). Zestawienie krzywych Kaplan-Meier [144] świadczy, że w Polsce subpopulacja pacjentek z rakiem nawrotowym stosuje olaparyb pod postacią kapsułek przez okres analogiczny jak pacjentki włączone do badania SOLO-2 (w którym stosowany był olaparyb pod postacią tabletek).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progami opłacalności wynoszącym 147 024 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2015 – 2017).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

W przypadku subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych. W przypadku subpopulacji pacjentek z rakiem nawrotowym odstępiono od przeprowadzenia analizy probabilistycznej, ze względu na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów).

WYNIKI

Leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem w horyzoncie trwania życia jest (wartości zdyskontowane):

[REDACTED]

Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu tej subpopulacji pacjentek jest związane [REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej -użyteczności wnioskowanej technologii wynosi: [REDACTED]

Do podstawowych ograniczeń analizy kosztów-użyteczności zakwalifikowano brak dojrzałości danych dotyczących przeżycia całkowitego uczestników badania SOLO-1. Niemniej jednak uznano, że założenia niniejszego modelowania będą obserwowane w praktyce klinicznej, gdyż wyniki zakończonego już badania 19 (badanie oceniające skuteczność olaparybu w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika, tj. uwzględniające pacjentki z gorszym rokowaniem niż pacjentki z nowo zdiagnozowanym rakiem) świadczą o tym, że efekt kliniczny inhibitora PARP stosowanego w leczeniu podtrzymującym przekłada się na korzyści kliniczne obserwowane w kolejnych liniach leczenia (mniejszy odsetek pacjentek z nawrotem choroby) i docelowy wzrost przeżycia całkowitego.

Leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z nawrotowym, platinowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA

W ramach analizy ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu podtrzymującym subpopulacji pacjentek z rakiem nawrotowym jest związane [REDAKTOWANE]

WNIOSKI

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA po chemioterapii I linii w wyniku leczenia podtrzymującego olaparybem [41]. Wyniki modelowania świadczą o tym, że stosowanie wnioskowanej technologii w ww. wskazaniu spowoduje przedłużenie życia bez progresji i/lub nawrotu choroby średnio [REDAKTOWANE]

Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni stosowanie skutecznej opcji terapeutycznej wśród większej liczby pacjentek niż zapewnia to finansowanie olaparybu tylko wśród chorych z nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (aktualne wskazanie objęte refundacją). Wzrost liczby pacjentek korzystających z leczenia olaparybem, przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej wśród tych pacjentek, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

W ramach niniejszej analizy ustalono, że przedstawione powyżej korzyści kliniczne stosowania wnioskowanej technologii uzasadniają sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych:

- stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem będzie opłacalne względem schematu nieuwzględniającego stosowanie inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym (placebo);
- stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu subpopulacji pacjentek z rakiem nawrotowym będzie tak samo skuteczne i związane z takim samym kosztem jak stosowanie olaparybu pod postacią kapsułek.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie podatności na raka piersi (ang. *Breast cancer susceptibility protein gene*; BRCA).

2. PROBLEM DECYZYJNY

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 punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowiły dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym i zaawansowanym lub nawrotowym i płatinowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których potwierdzono obecność mutacji germlinalnej lub somatycznej genu BRCA (P); rozpatrywano dwie subpopulacje chorych: pacjentki z nowo zdiagnozowanym rakiem i pacjentki z nawrotowym rakiem;
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematu nieuwzględniającego podawania inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (ang. *Poly (ADP-Ribose) Polymerase*, PARP) w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego raka („placebo”; nowo zdiagnozowany rak) i stosowaniem aktualnie refundowanego leku olaparybu pod postacią kapsułek w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a placebo w zakresie: przeżycia wolnego od pierwszej progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia wolnego od kolejnej progresji (PFS2), 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 – w przypadku subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem przeprowadzono analizę

kosztów-użyteczności; ustalono, że stosowanie olaparybu pod postacią tabletek i olaparybu pod postacią kapsułek wiąże się z takimi samymi efektami zdrowotnymi [41] – w przypadku subpopulacji pacjentek z rakiem nawrotowym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (O);

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią:
 - nowo zdiagnozowany rak: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3];
 - rak nawrotowy: kosztu stosowania porównywanych leków jako jedynej kategorii kosztu różniącego, bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności i cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 4 i § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Proponowany program lekowy uwzględni dwie subpopulacje chorych, różniące się wskazaniem do stosowania wnioskowanej technologii:

- **pierwsza subpopulacja uwzględni dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym i zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których potwierdzono obecność mutacji germlinalnej lub somatycznej genu BRCA, z odpowiedzią po chemioterapii I linii – zwana dalej subpopulacją pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem;**
- **druga subpopulacja uwzględni dorosłe pacjentki z nawrotowym i platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których potwierdzono obecność mutacji germlinalnej lub somatycznej genu BRCA, z odpowiedzią po chemioterapii kolejnych linii (co najmniej wśród pacjentek, u których po chemioterapii I linii wystąpiła progresja/nawrót choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia leczenia i które ponownie były leczone z zastosowaniem schematu chemioterapii zawierającego pochodne platyny) – zwana dalej subpopulacją pacjentek z rakiem nawrotowym.**

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych po 150 mg i 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 ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” [40].

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [37]. Niemniej jednak, preparaty olaparybu pod postacią kapsułek refundowane są we wskazaniu analogicznym do drugiego z wyżej wymienionych wskazań (tj. w raku nawrotowym).

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (zalecana dawka na poziomie 600 mg/d; niższa dawka u pacjentek ze zdarzeniami niepożądanymi – stosowana dobową dawką wynosi 4 tabletki na dobę niezależnie od grupy pacjentek i wystąpienia zdarzeń niepożądanych) i olaparybu pod postacią kapsułek (zalecana dawka na poziomie 800 mg/d, tj. 16 kapsułek na dobę) [57].

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

Zaobserwowano, że w przypadku uwzględnienia różnic w biodostępności olaparybu pod różnymi postaciami farmaceutycznymi (tabletki vs kapsułki) [REDACTED]
[REDACTED]

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



[REDACTED]

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

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED]

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [151].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA [40].

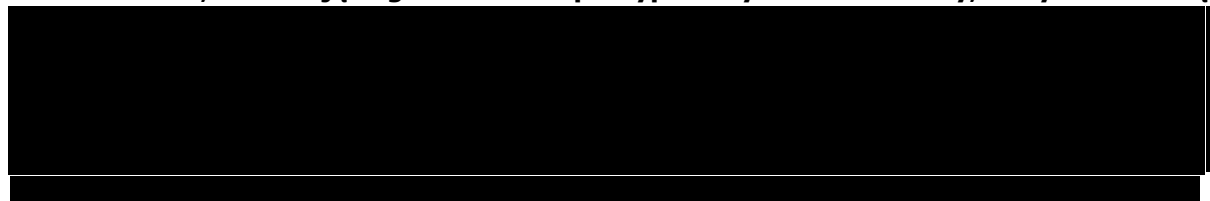
W chwili obecnej, tylko pacjentki z nawrotowym rakiem jajnika mają możliwość stosowania refundowanego olaparybu w postaci kapsułek [37]. W przypadku subpopulacji chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem stosowanie inhibitorów PARP nie jest refundowane w Polsce.

[REDACTED]

Tym samym, w przypadku subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem wnioskowaną technologię porównano z brakiem leczenia podtrzymującego z wykorzystaniem inhibitora PARP – uwzględniono stosowanie samej obserwacji (schemat placebo).

W przypadku subpopulacji chorych z rakiem nawrotowym jako komparator dla wnioskowanej technologii uwzględniono stosowanie olaparybu pod postacią kapsułek. Wskazanie do stosowania wnioskowanej technologii ujęte we Wniosku nieznacznie różni się od wskazania, w którym olaparyb pod postacią kapsułek jest obecnie refundowany [37], [40]. Różnica dotyczy kryteriów włączenia do leczenia – zapis „histologiczne rozpoznanie surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej”, został zastąpiony przez: „histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej”.

Kryterium histologicznego rozpoznania raka surowiczego zostało pominięte, co przy konieczności wykazania obecności mutacji w genie BRCA nie spowoduje napływu nowych pacjentek z rakiem nawrotowym do programu leczenia olaparybem z powodu braku lub bardzo niewielkiej liczby chorych na zaawansowanego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, z mutacją w genie BRCA o podtypie innym niż surowiczy, o czym świadczą:



- fakt, że mutacje genu BRCA stwierdzane są jedynie w nowotworach złośliwych pochodzenia nabłonkowego; 90% nowotworów złośliwych jajnika to nowotwory złośliwe pochodzenia nabłonkowego; dominującym typem histologicznym wśród raków nisko zróżnicowanych (ang. *high grade*) są nowotwory surowicze – szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego [40];

Proponowana modyfikacja kryteriów włączenia do programu odzwierciedla zarejestrowane wskazanie do stosowania wnioskowanej technologii [57].

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 dzień (4 tabletki po 150 mg na dzień) wśród chorych u których lek nie powoduje zdarzeń niepożądanych oraz niższą dawkę (do poziomu najniższej 400 mg/d, tj. 4 tabletek po 100 mg) wśród chorych ze zdarzeniami niepożądanymi. Mając na uwadze proponowany



sposób finansowania

W opracowaniu uwzględniono stosowanie olaparybu (niezależnie od postaci farmaceutycznej) do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby, zakończenia horyzontu czasowego analizy lub zgonu, zgodnie z wynikami modelowania w zakresie czasu do dyskontynuacji leczenia. W przypadku pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem uwzględniono także kryterium zakończenia leczenia po 2 latach stosowania wnioskowanej technologii przy braku radiologicznych dowodów na występowanie choroby po 2 latach leczenia (leczenie powyżej 2 lat kontynuują pacjentki z częściową odpowiedzią na leczenie, odnoszące korzyści kliniczne ze stosowania olaparybu) [57].

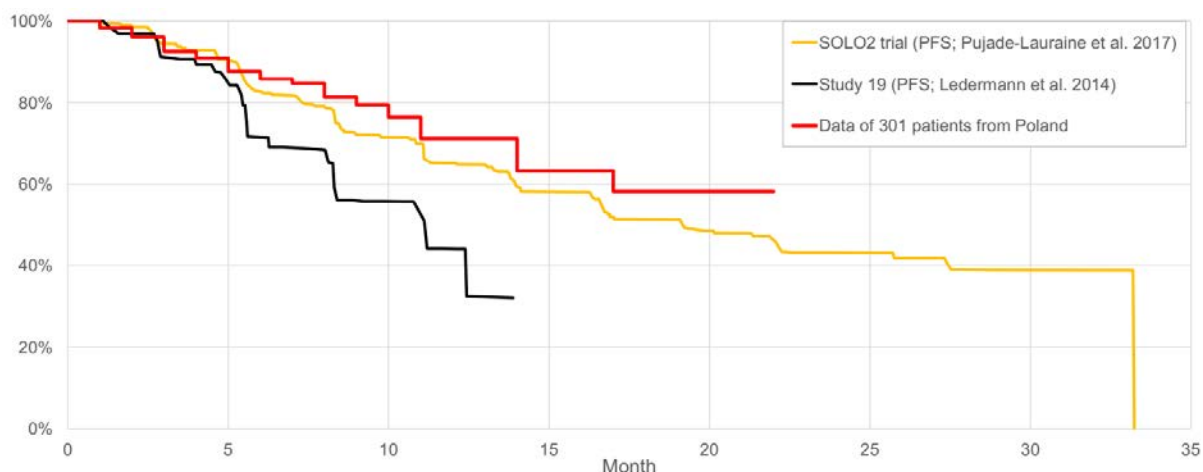
W analizie oceny długości stosowania porównywanych leków dokonano przy uwzględnieniu czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *Time to treatment discontinuation*, TTD).

Przy ocenie długości stosowania wnioskowanej technologii wśród chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem po I linii chemioterapii obliczenia oparto na wynikach badania SOLO-1; wśród chorych na nawrotowego raka na podstawie wyników badania SOLO-2 [136].

Przyjęto, że stosowanie olaparybu pod postacią tabletek oraz olaparybu pod postacią kapsułek w leczeniu nawrotowego raka będzie związane z takimi samymi efektami klinicznymi i takim samym przeżyciem pacjentek na terapii, co potwierdzają dane z realnej praktyki klinicznej w Polsce [144].

Z dostępnych badań klinicznych dla olaparybu w leczeniu nawrotowego raka, jedno (badanie 19 [135]) dotyczy stosowania kapsułek, a drugie (badanie SOLO-2 [136]) – stosowania tabletek [41]. Dostępne są jednak dane dotyczące długości stosowania olaparybu pod postacią kapsułek w warunkach praktyki klinicznej w Polsce [144]. Dane z praktyki klinicznej dotyczące długości stosowania olaparybu pod postacią tabletek nie zostały zidentyfikowane; w Polsce olaparyb pod postacią tabletek nie jest refundowany.

W opracowaniu uwzględniono długość stosowania olaparybu pod postacią kapsułek określoną na podstawie wyników badania SOLO-2, w którym stosowano olaparyb pod postacią tabletek. Dane te odzwierciedlają w wyższym stopniu długość stosowania olaparybu pod postacią kapsułek w warunkach polskich [144] (por. wykres poniżej).



Rysunek 1. Krzywe Kaplan-Meier czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem (kapsułki) wśród 301 pacjentek z Polski oraz odtworzone krzywe Kaplan-Meier przeżycia wolnego od progresji (lub zgonu przed progresją) wśród uczestników badania 19 i badania SOLO-2 [144].

[REDACTED]

[REDACTED]

Jak wspomniano wcześniej, stosowanie olaparybu w leczeniu pacjentek z rakiem nawrotowym trwa do wystąpienia progresji choroby; większość pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem kończy leczenie olaparybem po 24 miesiącach (całkowita odpowiedź na chemioterapię I linii), zgodnie z zarejestrowanym sposobem podawania wnioskowanej technologii [57] i zakresem proponowanego programu lekowego

[40]. Z tego powodu po 24. miesiącu drastycznie spada krzywa obrazująca odsetek pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem kontynuujących leczenie (rysunek powyżej).

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

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);
- 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);
- 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 3 – nieobjęte wnioskiem) [57].

Niniejsza analiza dotyczy pacjentek, u których wnioskowana technologia może być stosowana w ramach wskazania 1. lub wskazania 2. Ze względu na charakter wnioskowanej technologii, wskazanie 2. zostało dodatkowo zawężone do grupy pacjentek z mutacją dziedziczną lub somatyczną w genie BRCA.

W chwili obecnej wnioskowana technologia (tj. produkt Lynparza® pod postacią tabletek) nie jest finansowana ze środków publicznych [37]. Produkt leczniczy Lynparza® pod postacią kapsułek refundowany jest obecnie we wskazaniu analogicznym do wskazania 2. (por. rozdział 2.1.).

W opracowaniu przeprowadzono modelowanie efektów klinicznych i kosztów stosowania porównywanych opcji terapeutycznych na podstawie wyników międzynarodowych badań klinicznych SOLO-1 i SOLO-2. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentek włączonych do tych badań.

W przypadku subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem uwzględniono dane dotyczące uczestników badania o akronimie SOLO-1 [84] (średni wiek 53,2 lata; średnia powierzchnia ciała 1,7 m²; średnia masa ciała 67,2 kg, klirens kreatyniny 93 ml/min).

W opracowaniu założono stałą wartość powierzchni ciała i masy ciała w całym horyzoncie czasowym analizy.

Populację pacjentek z badania SOLO-1 uznano za reprezentatywną dla pacjentek kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego po chemioterapii I linii w praktyce klinicznej w Polsce.

Analizę wśród pacjentek z rakiem nawrotowym oparto na wynikach badania SOLO-2. Niemniej jednak, ze względu na technikę analityczną (por. rozdział 3.4), w opracowaniu nie uwzględniono informacji na temat szczegółowej charakterystyki pacjentek włączonych do tego badania – uwzględniono wyłącznie dane dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia, które w znacznym stopniu odzwierciedla ten parametr wśród pacjentek z rakiem nawrotowym leczonych olaparybem w Polsce (por rozdział 2.2.).

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [151].

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że porównywane opcje leczenia subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem różnią się skutecznością kliniczną. Wyniki randomizowanego, prospektywnego, z dwoma grupami chorych badania klinicznego o akronimie SOLO-1 [84] świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii jest bardziej skuteczne od stosowania placebo. Dostępne dotychczas wyniki badania SOLO-1 potwierdzają dodatkowy efekt wnioskowanej technologii w zakresie m.in. przeżycia wolnego od progresji, przeżycia wolnego od kolejnej progresji i czasu do rozpoczęcia kolejnych linii leczenia (pierwszej i kolejnej). Dane dotyczące przeżycia całkowitego uczestników badania nie są jeszcze pełne, ale już wskazują na korzyści wnioskowanej technologii względem placebo (3-letnie OS: 84% vs 80%; względny hazard na poziomie 0,95) [41].

Mając powyższe na uwadze w ramach niniejszego opracowania uwzględniono punkty końcowe badania klinicznego SOLO-1, które zdaniem ekspertów współpracujących z NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej) pozwalają uchwycić wszystkie konsekwencje zdrowotne stosowania leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP wśród pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem, tj. przeżycie wolne od pierwszej progresji (PFS), przeżycie wolne od kolejnej progresji (PFS2) i przeżycie całkowite (OS). Te punkty końcowe pozwalają modelować długoterminowe efekty kliniczne wnioskowanej technologii, w tym przede wszystkim ocenić odsetek pacjentek, u których w długoletniej perspektywie czasowej nie odnotowano oznak progresji/nawrotu choroby (w długoletniej „remisji”).

Oceny zużycia inhibitorów PARP w rozpatrywanych wskazaniach dokonano na podstawie dojrzałych danych czasu do zakończenia leczenia olaparybem z badania SOLO-1 [84] oraz ekstrapolowanych danych dotyczących czasu do zakończenia leczenia olaparybem z badania SOLO-2 [136] (w analizie wrażliwości uwzględniono dojrzałe dane z badania 19 [135]).

W analizie uwzględniono różny profil bezpieczeństwa porównywanych opcji leczenia subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem. Uwzględniono ryzyko występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Uwzględniono poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego, które częściej występowały w grupie wnioskowanej technologii badania SOLO-1 [84].

Uwzględnione punkty końcowe badań klinicznych mają istotny wpływ zarówno na jakość życia pacjentek z analizowanej populacji (PFS, PFS2, zdarzenia niepożądane), długość ich życia (PFS, OS) i/lub wysokość kosztu z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (PFS, PFS2, OS, zdarzenia niepożądane), stanowią więc newralgiczne parametry przy ocenie opłacalności wnioskowanej technologii.

W opracowaniu uwzględniono taką samą skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa olaparybu pod postacią tabletek i olaparybu pod postacią kapsułek stosowanych w leczeniu subpopulacji pacjentek z rakiem nawrotowym, co zostało również potwierdzone przez opinie zagranicznych agencji HTA, w tym brytyjskiej NICE [146] i australijskiej PBAC [94].

Niemniej jednak, uwzględniono różnice w biodostępności obydwu postaci farmaceutycznych olaparybu, zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Europejską Agencję Leków[§]. W opracowaniu uwzględniono dawkowanie obydwu postaci farmaceutycznych olaparybu na poziomie zalecanego

[§] Refundowany lek olaparybu różni się od wnioskowanej technologii postacią farmaceutyczną (kapsułki vs tabletki powlekane) i wynikającym z tej różnicy schematem dawkowania (zalecana dawka: 800 mg/d vs 600 mg/d; por. https://www.ema.europa.eu/en/documents/medication-error/lynparza-warning-new-tablets-are-used-different-doses-capsules_en.pdf),

dawkowania (16 kapsułek na dobę vs 4 tabletki na dobę). Są to jedyne dostępne dane pozwalające wiarygodnie określić dawki równoważące efekty kliniczne stosowania obydwu postaci farmaceutycznych olaparybu.

Dostępne dane kliniczne dla olaparybu stosowanego w leczeniu raka nawrotowego (badanie 19 [135] dotyczące stosowania kapsułek i badanie SOLO-2 [136] dotyczące stosowania tabletek) różnią się charakterystykami włączonych pacjentek (różne kryteria włączenia pacjentek – np. SOLO-2 był ograniczone do pacjentek ze znaną mutacją BRCA, a badanie 19 nie zawierało takiego kryterium), zakresem analizy danych jak i samym projektem badania. Na istotne ograniczenia badania 19 zwraca również uwagę Prezes AOTMiT [148], wskazując, że:

- zgodnie z protokołem badania 19, pacjentki nie mogły przejść z grupy placebo do grupy leczonej olaparybem po progresji choroby. Mimo to po progresji choroby ok. 23% pacjentek z ramienia placebo otrzymało inhibitor PARP, co może stanowić istotny czynnik zakłócający;
- występuje dysproporcja liczby obserwacji odciętych pomiędzy grupą kontrolną i grupą badaną, szczególnie w analizie OS. Powyższe może mieć istotny wpływ na wiarygodność danych i powodować dysproporcję między ramionami w zakresie znanych i nieznanymi czynników prognostycznych;
- w trakcie badania 19 dokonano licznych modyfikacji w protokole, m.in: zmiany planów związanych z analizą interim OS i PFS, dodanie post-hoc analiz w zakresie punktów końcowych: czas do pierwszej kolejnej terapii, czas do drugiej kolejnej terapii i czas do progresji choroby, dodanie post-hoc analiz subpopulacji z somatyczną mutacją BRCA. Powyższe zmiany potencjalnie mogły stanowić czynnik zakłócający związany z raportowaniem wyników badania;
- protokół badania 19 pozwalał na kontynuację leczenia po wystąpieniu progresji choroby pod warunkiem, że w ocenie badacza pacjent odnosi korzyści z terapii i nie spełnia innych kryteriów wykluczających z leczenia. Można zatem przypuszczać, że część pacjentów kontynuowała leczenie olaparybem po wystąpieniu nawrotu choroby. Ponadto protokół badania dopuszczał odśledzenie badacza i pacjenta w indywidualnych przypadkach;
- 29,9% pacjentów badania 19 było błędnie zestratyfikowanych z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS) przez ośrodki badawcze, z większą proporcją pacjentów w grupie olaparybu w porównaniu z placebo (35,3% vs 24,0%). Powyższe może mieć wpływ na dysproporcję między ramionami w zakresie znanych i nieznanymi czynników prognostycznych;
- w badaniu 19 subpopulacja z mutacją w genie BRCA stanowiła około połowę całej populacji badanej (N=136/265). Dodatkowo subpopulacja ta została pomniejszona po korekcie *cross-over* (N=97), co przyczyniło się do zwiększenia dysproporcji w liczebności populacji poszczególnych ramion badania: 57 (olaparyb) vs 40 (placebo).

Przedstawione powyżej różnice w charakterystykach pacjentek włączonych do badania 19 i badania SOLO-2 oraz różnice w protokołach tych badań (i co jest z tym związane – różnice w wiarygodności otrzymanych wyników tych badań) potwierdzają istotne różnice w częstości zdarzeń w grupach placebo badania SOLO-2 i badania 19. Co więcej obydwie badania zostały przeprowadzone w różnych okresach (potencjalne różnice w opiece nad pacjentkami z uwagi na różną dostępność opcji leczenia). Poza różnicą w wynikach zdrowotnych pacjentek z grup placebo obydwu badań o różnicy w rokowaniach pacjentek włączanych do obydwu badań świadczą również wyniki zdrowotne pacjentek z grup badanych – informacje przedstawione w rozdziale 2.2. świadczą o tym, że przeżycie wolne od progresji choroby oraz czas do dyskontynuacji leczenia olaparybem były istotnie różne. Co więcej, dostępne dane z Polski wskazują, że za obserwowane różnice prawdopodobnie nie odpowiada postać farmaceutyczna olaparybu – pacjentki stosujące olaparyb pod postacią kapsułek w Polsce cechują się przeżyciem na terapii zbliżonym do przeżycia pacjentek stosujących olaparyb pod postacią tabletek w ramach badania SOLO-2 [144].

Na podstawie przedstawionych aspektów należy stwierdzić, że nie jest możliwe wiarygodne porównanie pośrednie efektów klinicznych olaparybu pod postacią tabletek i olaparybu pod postacią kapsułek z uwzględnieniem wyników badania 19 [135] i badania SOLO-2 [136]. Szczegóły przedstawiono w Analizie klinicznej [41].

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany [REDACTED]

W niniejszym opracowaniu uwzględniono model rozszerzony w oparciu o komentarze ekspertów oceniających wnioski refundacyjny przygotowany w warunkach brytyjskich (model uwzględniający 4 stany kliniczne, w tym dwa stany wśród pacjentek po progresji choroby) [96], [97].

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytocznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatora nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie raka jajnika w Polsce).

Z uwagi na bardzo zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w analizie podstawowej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego. Wariant ten jest zadowalającym przybliżeniem wyników z obydwu

[REDACTED]

W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont na [REDACTED]

[REDACTED]

Cytowany przez ekspertów z NICE [96] przegląd systematyczny Sundar 2012 pozwolił określić (na podstawie 37 badań dotyczących zaawansowanego, nowo zdiagnozowanego lub nawrotowego raka jajnika), że związek między wzrostem PFS a wzrostem OS wynosi 1:1. Wyniki dwóch badań dotyczące leczenia I linii zaawansowanego raka jajnika (GOG-172 i JGOG-3016 włączonych do ww. przeglądu) sugerują, że zależność ta mogłaby wynosić od 1:2 lub więcej. Na podstawie tych danych NICE stwierdził, że stopień, w jakim przedłużenie PFS przełoży się na przedłużenie OS jest niepewny, ale oczekuje się, że leczenie olaparybem wydłuży życie [96].

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] analizę ekonomiczną dla subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem

przeprowadzono przy uwzględnieniu lat życia i lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Uwzględnione kategorie wyników zdrowotnych wymagają długiego horyzontu czasowego w celu manifestacji wszystkich efektów wnioskowanej technologii.

Wynikająca ze stosowania olaparybu w leczeniu subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem mniejsza liczba zgonów chorych i mniejsza liczba progresji choroby (które wiążą się z pogorszeniem stanu klinicznego pacjentki i ze zwiększeniem ryzyka zgonu, więc redukcja liczby progresji również powoduje zmniejszenie liczby zgonów) wymaga horyzontu dożywotniego w celu uchwycenia korzyści wynikających ze stosowania wnioskowanej technologii (tj. horyzontu do momentu zgonu pacjenta żyjącego dzięki zastosowaniu wnioskowanej technologii).

Modelowanie efektów i kosztów w analizach ekonomicznych wymaga wyjścia poza okres obserwacji badań klinicznych (co jest istotą modelowania); jest to ogólnie akceptowalna praktyka, że na potrzeby modelowania przyjmuje się pewne założenia, takie jak horyzont czasowy.

Tym samym odstąpiono od analizy przeprowadzonej w krótkim okresie obserwacji, w trakcie którego tylko część obserwowanej kohorty umrze i efektem stosowania wnioskowanej technologii będzie praktycznie wyłącznie poprawa jakości życia wynikająca ze zmniejszonej liczby przypadków progresji choroby. Takie podejście byłoby niezgodne z Wytycznymi AOTMiT [1], gdyż pomijałoby efekty zdrowotne i konsekwencje kosztowe (np. wyższy koszt opieki wynikający z dłuższego życia) stosowania wnioskowanej technologii.

3.3.2. HORYZONT CZASOWY DLA SUBPOPULACJI PACJENEK Z RAKIEM NAWROTOWYM

Horyzont czasowy analizy minimalizacji kosztów (dotyczy subpopulacji pacjentek z rakiem nawrotowym) ustalono na [REDAKTOWANE] zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1]. [REDAKTOWANE]

Zestawienie krzywych Kaplan-Meier [144] świadczy, że w Polsce subpopulacja pacjentek z rakiem nawrotowym stosuje olaparyb pod postacią kapsułek przez okres analogiczny jak pacjentki włączone do badania SOLO-2 (w którym stosowany był olaparyb pod postacią tabletek). Co więcej o wykorzystaniu danych z badania 19 tylko w analizie wrażliwości świadczą również istotne ograniczenia tego badania wskazane przez Prezesa AOTMiT [148] (szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.4.).

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1] [REDAKTOWANE]

Horyzont czasowy analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.4.1. LECZENIE PODTRZYMUJĄCE DOROSŁYCH PACJENEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatora w leczeniu pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych jak i przedłużenia życia chorych.

[REDAKTOWANE]

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 147 024 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2015 – 2017) [30], [36].

W przypadku subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne SOLO-1 [84] wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem.

Na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (w przypadku subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

W przypadku subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach części zasadniczej raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz diagramy tornado – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „DSA” i „PSA” oraz w Aneksie).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartyłowy, ang. *Interquartile Range*, IQR),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna względem komparatora.

Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji. Uznano, że podejście parametryczne uwzględniające kalkulacje przedziału ufności dla ICER metodą Fieller'a [52]-[54] jest nieadekwatne dla rozważanego problemu decyzyjnego (wyniki tej metody zaprezentowano wyłącznie w arkuszu „PSA” modelu).

3.4.2. LECZENIE PODTRZYMUJĄCE DOROSŁYCH PACJENTEK Z NAWROTOWYM, PLATYNOWWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA

W ramach niniejszego opracowania nie uwzględniono różnicy w efektach zdrowotnych stosowania porównywanych postaci farmaceutycznych olaparybu w leczeniu pacjentek z rakiem nawrotowym. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Analizie klinicznej [41] (por. rozdział 2.4.), dostępne dowody naukowe w tym dane z polskiej praktyki klinicznej [144] wskazują, **że stosowanie olaparybu pod postacią tabletek wiąże się z porównywalnymi efektami zdrowotnymi jak stosowanie olaparybu pod postacią kapsułek.**

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Przeprowadzono analizę podstawową i deterministyczną analizę wrażliwości. Ze względu na prostotę modelu i technikę analityczną nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości [1].

Wyniki analizy podstawowej (rozdział 4.1.) przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów i konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt. 1 rozporządzenia [3]),

- różnicy w koszcie całkowitym pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt jest równy 0 (zgodnie z § 5 ust. 4 rozporządzenia [3]).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy.

W ramach niniejszego opracowania nie przeprowadzono osobnego zestawienia punktów końcowych badań klinicznych dla porównywanych interwencji, gdyż byłoby to zduplikowanie wyników przedstawionych na poprzednim etapie Oceny Technologii Medycznej – Analizie klinicznej [41].

Na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanych badań wskazujących na przewagę wnioskowanej technologii nad opcjonalną technologią refundowaną i na tej podstawie uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków [30].

Niemniej jednak, mając na uwadze przyjętą technikę analityczną przeprowadzono uproszczone oszacowania, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Zakwalifikowano wyłącznie jedną opcjonalną technologię refundowaną tj. olaparyb pod postacią kapsułek (por. rozdział 2.2. i informacje przedstawione w Analizie problemu decyzyjnego [40]) skutkiem czego należy stwierdzić, że uwzględniona opcjonalna technologia refundowana wiąże się z najniższym ilorazem kosztu stosowania i uzyskiwanych efektów klinicznych (ang. *Cost-Effectiveness Ratio*; CER) i nie jest konieczne przedstawienie oszacowań o których mowa w § 5 ust 6 pkt. 1 i 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w celu identyfikacji opcjonalnej technologii refundowanej o najniższym CER.

Dodatkowo obliczenia efektów klinicznych i kosztów stosowania porównywanych technologii zostały ograniczone wyłącznie do okresu stosowania tych interwencji, uznając, że wszystkie koszty i efekty kliniczne manifestujące się po zakończeniu ich stosowania będą takie same w obydwu grupach (tj. takie same koszty po progresji choroby, takie same przedłużenie życia [55]).

Tym samym, estymacja lat życia skorygowanych o jakość (QALY), wymagana do kalkulacji CER, została ograniczona wyłącznie do okresu stosowania wnioskowanej technologii.

W przypadku obecności jednej opcjonalnej technologii refundowanej cechującej się takimi samymi efektami zdrowotnymi jak wnioskowana technologia (taka sama liczba lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość w obydwu porównywanych grupach pacjentek) cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] będzie taka sama jak cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia [3], co obrazują poniższe przekształcenia.

Warunek progowy (zależność, która ma być spełniona) dla ceny zbytu netto o której mowa w § 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w przypadku obecności tylko jednej opcjonalnej technologii refundowanej można zapisać jako:

$$CER_{wnioskowana\ technologia} = CER_{opcjonalna\ technologia}$$

Czyli:

$$\left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{wnioskowana\ technologia} = \left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{opcjonalna\ technologia}$$

Jeżeli wyniki zdrowotne obydwu grup są takie same (na co wskazują informacje przedstawione w rozdziale 2.4.), przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:

$$\text{Koszt całkowity}_{wnioskowana\ technologia} = \text{Koszt całkowity}_{opcjonalna\ technologia}$$

Jest to warunek progowy dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Należy więc stwierdzić, że [REDACTED]

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

W subpopulacji pacjentek z **rakiem nawrotowym** nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny odsetka pacjentek stosujących olaparyb w leczeniu podtrzymującym w kolejnych cyklach horyzontu czasowego (na podstawie danych czasu do zakończenia leczenia z badania SOLO-2 lub badania 19; por. rozdział 3.5.5.) oraz przypisania tym odsetkom wagi użyteczności raportowanej dla stanu „Progresja 1” modelu dotyczącego pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem (por. rozdział 3.5.6.) i kosztu na podstawie dobowego dawkowania (por. rozdział 2.2.) i kosztu jednostkowego porównywanych postaci farmaceutycznych olaparybu (por. rozdziały: 3.6.2.1. i 3.6.2.2.). Z uwagi na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) uwzględniono obserwację pacjentki od włączenia do zakończenia leczenia olaparybem lub zakończenia horyzontu czasowego analizy.

W subpopulacji pacjentek z **nowo zdiagnozowanym rakiem** przeprowadzono modelowanie kosztów, użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby [REDACTED] – uwzględniono obserwację pacjentki od włączenia do analizy do zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy.

W opracowaniu uwzględniono 3 rodzaje modelu analitycznego:

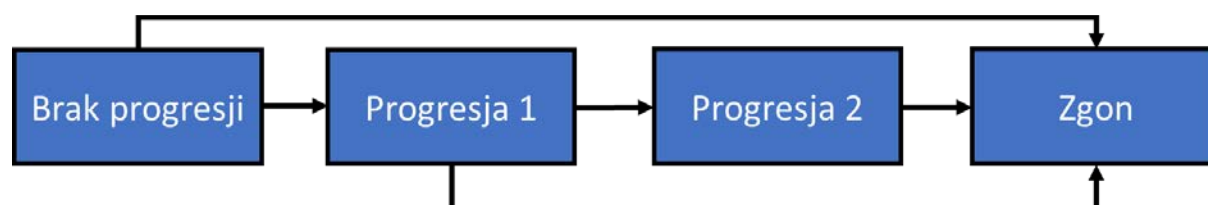
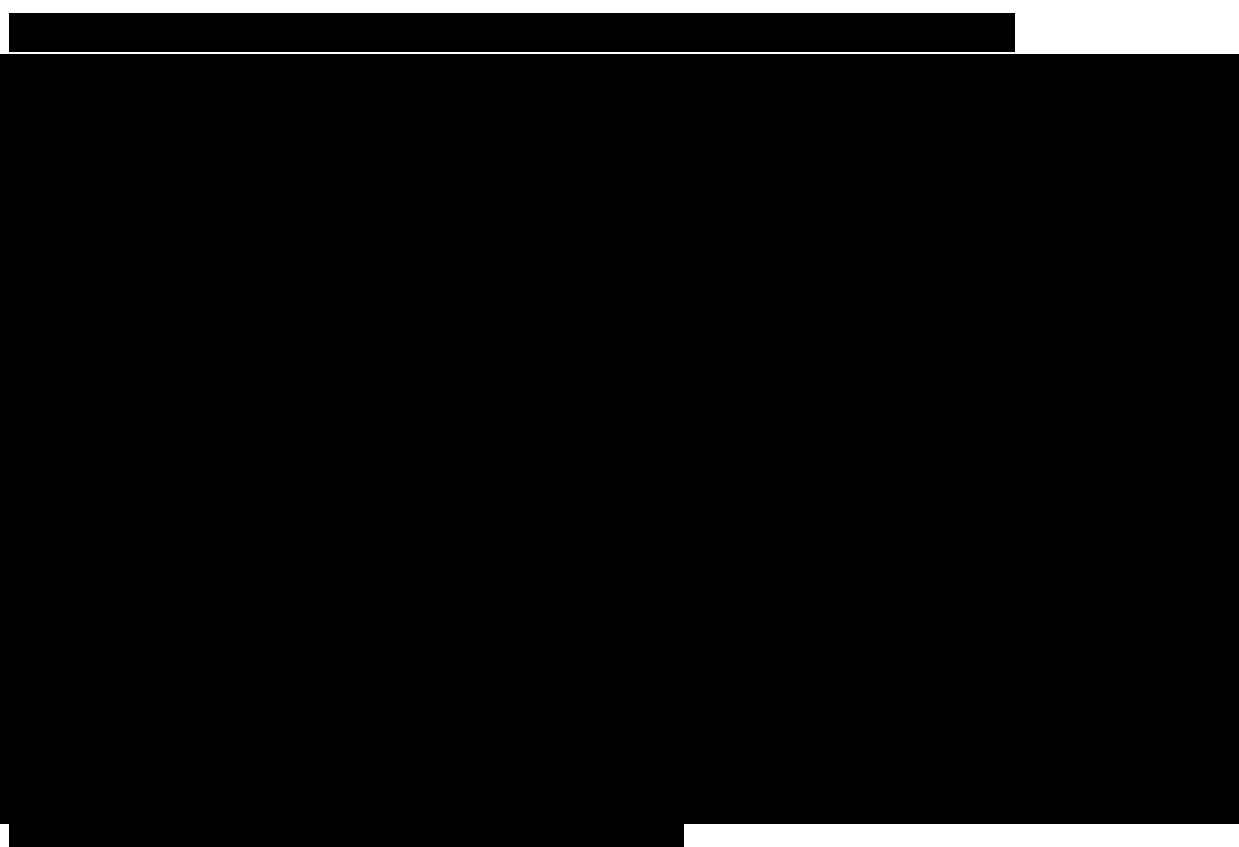
- 3-stanowy model kohortowy oparty na analizie osobnych funkcji przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (ang. *Partitioned Survival Model, PSM*) – model na podstawie obszaru pod funkcjami przeżycia (ang. *Area Under Curve, AUC*) uwzględniający 3 stany: „Brak progresji”, „Progresja” i „Zgon”;
- 4-stanowy model PSM uwzględniający 4 stany: „Brak progresji”, „Progresja 1”, „Progresja 2” i „Zgon”;
- model Markowa ze stanami „Brak progresji”, „Progresja 1”, „Progresja 2” i „Zgon”, który został sparametryzowany na podstawie serii osobnych analiz przeżycia dla danych z badania SOLO-1 mających na celu określenie zależnego od czasu prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych przejść między stanami.

Mając na uwadze ograniczenia związane z uwzględnieniem jednego stanu wśród pacjentek, u których wystąpiła progresja choroby (duża różnorodność stanów klinicznych i opcji ich leczenia skupiona w jednym [97]) oraz ograniczenia związane z oszacowaniem danych wejściowych do modelu Markowa (niska liczba poszczególnych zdarzeń, uwzględnienie tylko wybranych grup pacjentek z badania SOLO-1 w celu określenia poszczególnych prawdopodobieństw przejść, co skutkowało niską precyzją określonych funkcji i potencjalnym błędem wynikającym z selekcji pacjentek; tendencyjność oszacowań ze względu na np. niższą liczbę zdarzeń po progresji w grupie badanej niż w grupie kontrolnej ze względu na późniejsze wystąpienie progresji w grupie badanej) **w analizie podstawowej uwzględniono 4-stanowy model kohortowy oparty na analizie osobnych funkcji przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (PSM)**. Model ten został przygotowany w oparciu o komentarze ekspertów oceniających wnioski refundacyjny w warunkach brytyjskich i ostatecznie zaakceptowany przez NICE [96], [97].

Model 4-stanowy PSM posiadał niektóre cechy typowego modelu Markowa z różnicą dotyczącą metody przypisywania pacjentek z kohorty do podstawowych stanów klinicznych (stan „Brak progresji”, stan „Progresja 1”, stan „Progresja 2” i stan „Zgon”). Przypisanie pacjentek do danego stanu odbywało się przy uwzględnieniu wyników parametrycznych modeli przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od pierwszej lub kolejnej progresji bez wcześniejszej konwersji do prawdopodobieństwa zdarzenia w cyklu, tj. pozwalał określić:

- odsetek pacjentek w stanie „Zgon” jako 1 – *estymator OS*,
- odsetek pacjentek w stanie „Brak progresji” jako *estymator PFS*;
- odsetek pacjentek w stanie „Progresja 1” jako *estymator PFS2 – estymator PFS*;
- odsetek pacjentek w stanie „Progresja 2” jako *estymator OS – estymator PFS2*.

W ramach modeli opartych na funkcjach przeżycia zakłada się, że stany kliniczne modelu (stan „Brak progresji”, stan „Progresja 1”, stan „Progresja 2” i stan „Zgon”) reprezentują kluczową sekwencję zdarzeń, których mogą doświadczać w trakcie leczenia pacjentki z analizowanej populacji przy założeniu, że zdarzenia te są progresywne, wzajemnie wykluczające się i są nieodwracalne (np. pacjentka, która doświadcza progresji choroby i przechodzi do stanu „Progresja 1”, nie może odzyskać statusu przed progresją i powrócić do stanu „Brak progresji”). Niemniej jednak, te założenia są zgodne z definicjami PFS, PFS2 i OS z badań klinicznych.



Rysunek 4. Schemat modelu: stany kliniczne i dozwolone (nieobserwowane **bezpośrednio**) przejścia między stanami.

Do zalet wykorzystania takiej struktury modelu należą:

- modele tego typu są powszechnie stosowane w ramach analizy ekonomicznej leków onkologicznych i zostały zaakceptowane przez agencje HTA, w tym również AOTMiT;
- modele tego typu nie wymagają określania prawdopodobieństw przejścia, ale zamiast tego opierają się na danych PFS i OS w każdym punkcie czasowym; PFS i OS są wymaganymi punktami końcowymi do zatwierdzenia przez organy regulacyjne i dlatego są często raportowane w badaniach klinicznych i mają szerokie zastosowanie.

Dodatkowo w obrębie stanu „Brak progresji” uwzględniono chorych stosujących i niestosujących olaparyb zgodnie z analizą czasu do zakończenia leczenia olaparybem (analizę TTD przeprowadzono osobno od analizy PFS – uwzględniono dojrzałe dane TTD z badania SOLO-1; por. rozdział 3.5.3.1.). Aspekt ten zapewnia korelację między zużyciem leku i efektami jego zastosowania – umożliwia odzwierciedlenie zużycia wnioskowanej technologii w badaniu SOLO-1, uwzględniając również pacjentki, które wcześniej przerywały leczenie z powodu nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych występujących przed progresją i przed zakończeniem pełnego 2-letniego okresu leczenia.

W grupie stanów obejmujących pacjentki po progresji choroby uwzględniono stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych, w tym u części pacjentek z grupy kontrolnej (brak inhibitora PARP po I linii chemioterapii) leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP po odpowiedzi na chemioterapię kolejnej linii. Mając na uwadze znaczny wpływ uwzględnienia kosztu tego leczenia na wyniki analizy zarówno moment rozpoczęcia tego leczenia jak i długość jego stosowania zostały precyzyjnie określone. Wykorzystano w tym celu dane dotyczące czasu do kolejnego leczenia podtrzymującego inhibitorem PARP z badania SOLO-1 oraz dane dotyczące czasu do zakończenia leczenia podtrzymującego olaparybem wśród pacjentek z rakiem nawrotowym z badania SOLO-2 lub badania 19 (por. rozdziały: 3.5.2. i 3.5.3.2.). Dane dotyczące czasu do zastosowania inhibitora PARP w kolejnej linii z badania SOLO-1 wykorzystano do oszacowania odsetka pacjentek, które w danym cyklu rozpoczynają stosowanie inhibitora PARP w kolejnej linii; dane dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia z badania SOLO-2 (lub badania 19 w analizie wrażliwości) wykorzystano do oszacowania odsetka pacjentek kontynuujących leczenie inhibitorem PARP w kolejnych cyklach od jego rozpoczęcia. Łącząc obydwa estymatory oszacowano odsetek pacjentek otrzymujących inhibitor PARP w kolejnych liniach leczenia w każdym cyklu modelu.

Ograniczenia zastosowanego modelowania wynikają przede wszystkim z ograniczeń dostępnych danych klinicznych (niedojrzałe dane dotyczące OS z badania SOLO-1).

Dodatkowym ograniczeniem jest możliwość precyzyjnej oceny wyników zdrowotnych i koszt leczenia kolejnych linii wśród pacjentek w obrębie stanu „Progresja” (model 3-stanowy) lub stanów „Progresja 1” i „Progresja 2” (model 4-stanowy).

Niemniej jednak, zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu umożliwiono precyzyjne określenie kosztu leczenia podtrzymującego z wykorzystaniem inhibitora PARP po kolejnej linii chemioterapii (koszt ma istotny wpływ na wyniki analizy; por. rozdział 3.5.5.), ale zastosowano uproszczone podejście (opierające się na przybliżonej ocenie odsetka pacjentek z progresją choroby w danym cyklu) w przypadku chemioterapii kolejnych linii (niski wpływ na wyniki analizy; por. rozdział 3.5.5.). Pomimo tego można stwierdzić, że ograniczeniem zastosowanego modelowania może być brak precyzyjnego uchwycenia wszystkich konsekwencji zdrowotnych i kosztowych zastosowania wnioskowanej technologii.

W modelu uwzględniono cykl o długości 1 miesiąca ($365,25/12 = 30,44$ dnia), ze względu na wykorzystywaną jednostkę czasu w analizach przeżycia, przeprowadzanych w analizie.

Korekta połowy cyklu (obliczona z wykorzystaniem metody opartej na tablicach trwania życia, jako średnia liczba pacjentek w danym stanie na początku i na końcu cyklu) została zastosowana do wszystkich kosztów i wyników zdrowotnych w modelu, z wyjątkiem:

- jednorazowych kosztów kolejnych linii chemioterapii przypisanych w momencie identyfikacji progresji choroby (por. rozdział 3.5.5.) i kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, które były określone na początku horyzontu czasowego modelu;
- kosztów zakupu i podawania olaparybu, które są stosowane w początkowej fazie cyklu.

Ww. zmiany zawiązują zużycie leków stosowanych w leczeniu podtrzymującym, ale zostały wprowadzone ze względu na niedokładność dostępnych metod korekty połowy cyklu (każda zaniżałaby zużycie wnioskowanej technologii) i konserwatywny ich charakter w odniesieniu do wnioskowanej technologii.

Wykorzystanie liczebności kohorty danego stanu na początku lub na końcu danego cyklu doprowadziłoby do przeszacowania lub niedoszacowania tej liczebności. Zastosowano korektę połowy cyklu w celu złagodzenia tego nieodłącznego błędu wynikającego z zastosowania czasu dyskretnego w modelach obrazujących zmiany stanów klinicznych pacjentek.

Wszystkie pacjentki były włączane do modelu poprzez stan „Brak progresji” i w kolejnych cyklach są narażone na wystąpienie pierwszej progresji choroby lub zgonu. Pacjentki, u których wystąpiła już progresja narażone są na wystąpienie kolejnej progresji lub zgonu. U pacjentek w stanie „Progresja 2”

modelowano wyłącznie wystąpienie zgonu. W opracowaniu modelowano postęp choroby jako nieodwracalny proces z absorpcyjnym stanem „Zgon”. Wszystkie stany wykluczały się wzajemnie; pacjentki mogły zajmować tylko jeden ze stanów w danym momencie.

Stany „Brak progresji”, „Progresja 1” i „Progresja 2” obejmują wszystkie znaczące etapy leczenia zaawansowanego, nowo zdiagnozowanego raka i odpowiadają: utrzymanej odpowiedzi na chemioterapię I linii („Brak progresji”), progresji do raka nawrotowego („Progresja 1”) oraz dalszego pogorszenia stanu zdrowia wraz z progresją po rozpoznaniu raka nawrotowego („Progresja 2”). Wystąpienie progresji choroby wśród pacjentek w trakcie podtrzymania odpowiedzi na chemioterapię I linii oznacza również przejście ze stanu „nieaktywnej” choroby do stanu choroby postępującej, wymagającej zmiany postępowania z pacjentką, a także dalszego leczenia wraz z towarzyszącymi mu kosztami. Ponadto uwzględnione w opracowaniu stany kliniczne są zgodne z punktami końcowymi badania SOLO-1, w tym z pierwszorzędowym punktem końcowym (PFS) oraz kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi (PFS2 i OS) [84].

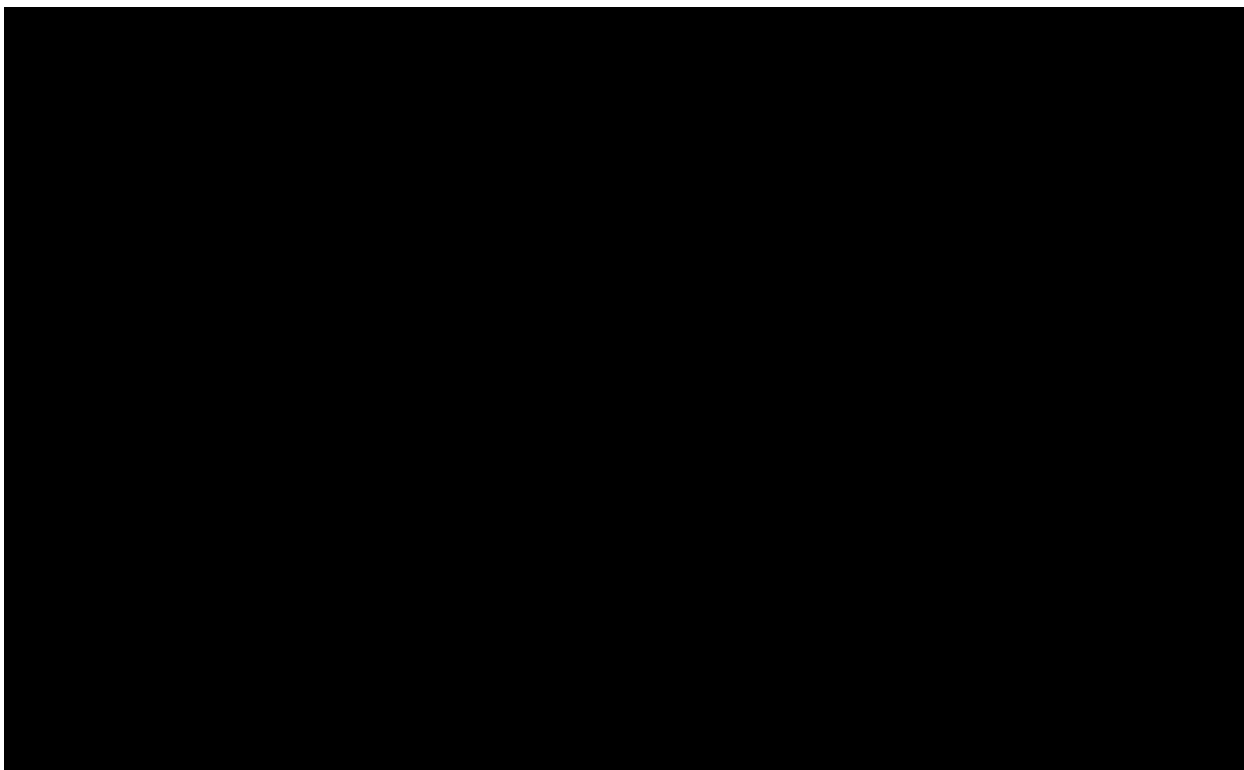
W modelu wykorzystano definicje PFS i PFS2 jak w badaniu klinicznym SOLO-1 [84]. W przypadku OS uwzględniono zgony niezależne od przyczyny (związane z rakiem lub niezwiązane).

W praktyce klinicznej przy braku leczenia podtrzymującego olaparybem 10–20% pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika przeżywa bez objawów choroby nowotworowej długoterminowo, tj., przez 5–10 lat od rozpoznania [140]^{††}. W praktyce klinicznej przewiduje się, że pacjentki te (określane często jako „wyleczone” z raka) będzie cechować długoterminowa remisja choroby i ryzyko zgonu na poziomie zbliżonym do ryzyka w populacji generalnej [141].

W celu odzwierciedlenia długoterminowego przeżycia pacjentek „wyleczonych” z raka w modelu, wskaźniki przeżycia wolnego od progresji (PFS) po zdefiniowanym momencie zostały ustalone na poziomie równym ryzyku zgonu wśród osób z mutacją w genie BRCA, u których nie występuje nowotwór. Moment, w którym pacjentka traktowana jest jako „wyleczona” [REDACTED]

Dostępne dowody sugerują bardzo niskie ryzyko nawrotu choroby u pacjentek z rakiem jajnika, przeżywających bez progresji/nawrotu raka przez okres dłuższy niż 5 lat [142]. Również dane z Wielkiej Brytanii wskazują, że po 7-8 latach od diagnozy ryzyko nawrotu choroby wśród pacjentek z

zaawansowanym rakiem jajnika, z mutacją w genie BRCA jest bardzo bliskie zeru (rysunek poniżej) [96], [97].



Ze względu na istotny wzrost PFS w badaniu SOLO-1 należy się spodziewać, że leczenie podtrzymujące olaparybem po chemioterapii I linii istotnie zwiększy odsetek pacjentek z długotrwałą odpowiedzią („wyleczonych”).

Możliwość zwiększenia długoterminowego przeżycia bez progresji/nawrotu choroby wśród pacjentek leczonych olaparybem została poparta danymi dotyczącymi pacjentek z rakiem nawrotowym o znacznie gorszym rokowaniu niż pacjentki z analizowanej subpopulacji. W badaniu 19 [135] wykazano, że odsetek pacjentek z długotrwałą odpowiedzią („wyleczonych”) trwającą co najmniej 5 lat jest znacznie wyższy po zastosowaniu olaparybu w miejsce placebo (35,5% vs 20,86%). Badanie 19 potwierdza również modelowany dodatkowy efekt wnioskowanej technologii pod względem przeżycia całkowitego (por. rozdział 5.). Założenia dotyczące ekstrapolacji OS przedstawiono w kolejnych rozdziałach.



3.5.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI I PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

Wszystkie dane kliniczne wykorzystane w analizie zostały uzyskane z badania SOLO1 z datą odcięcia w dniu 17 maja 2018 roku.

Dane PFS ekstrapolowano

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.5.1.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS) DO 7. ROKU

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

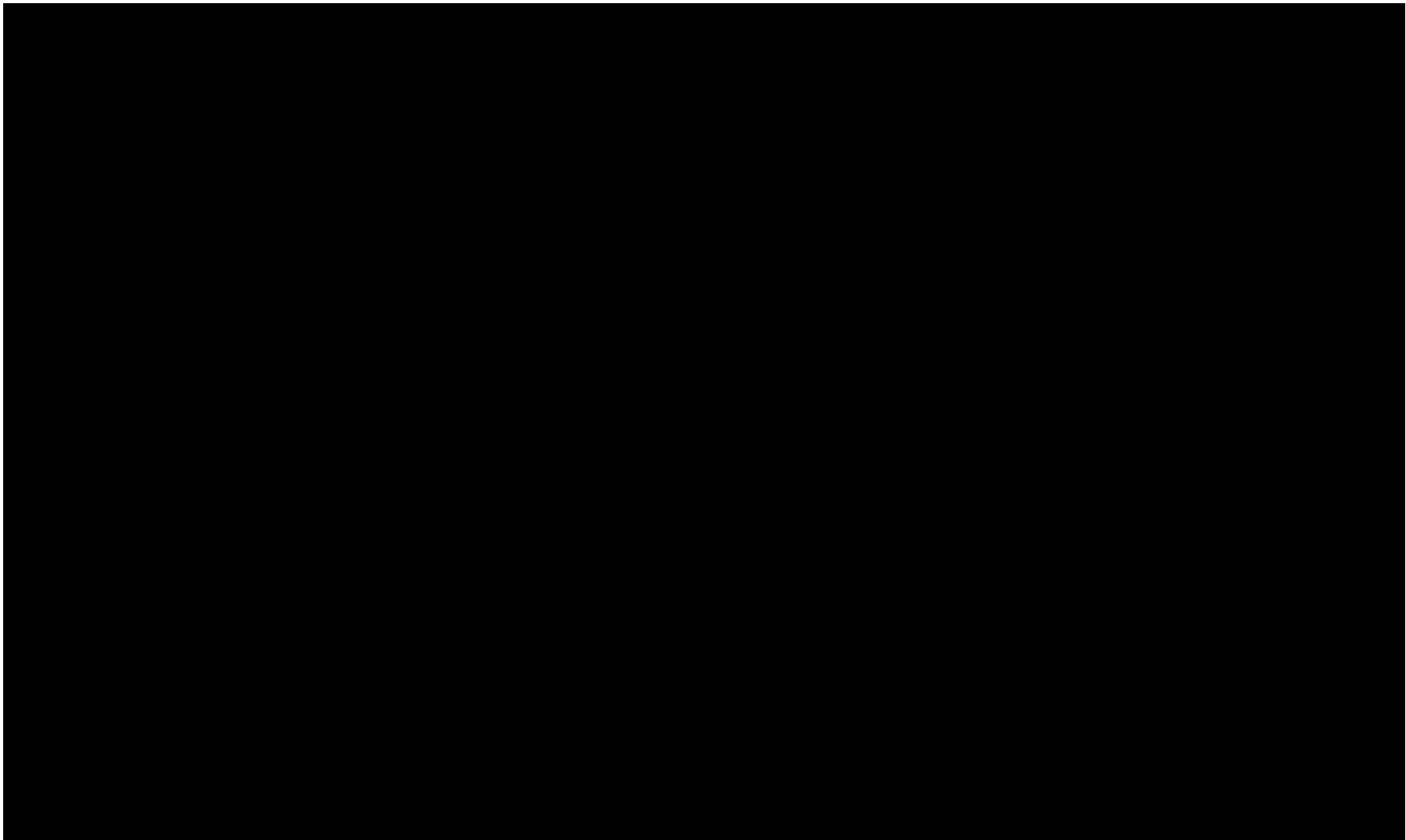
[REDACTED]

[REDACTED]

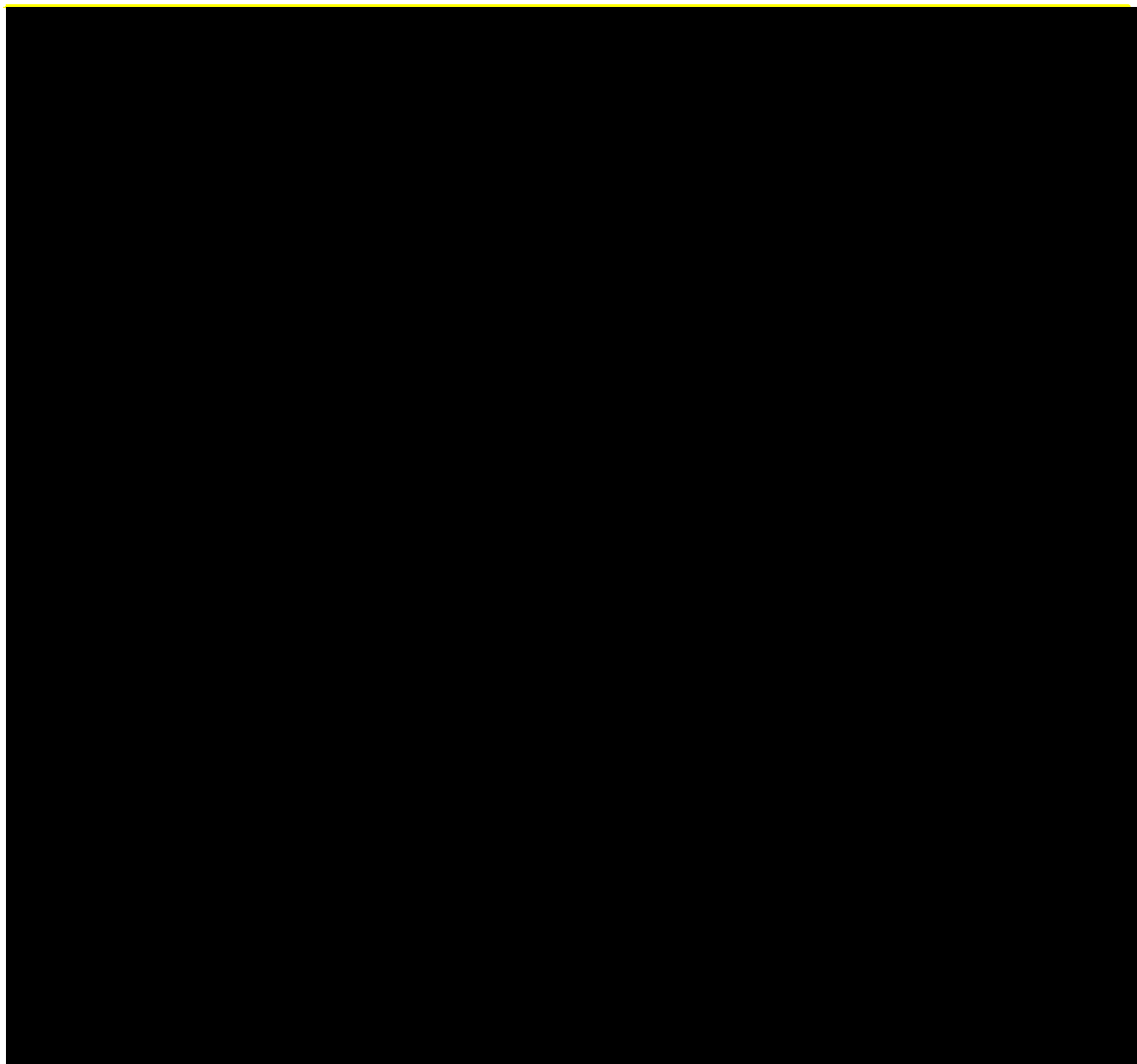
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.5.1.2. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS) PO 7. ROKU

[Redacted text block]

Dane dotyczące przeżycia kobiet w Polsce zaprezentowano poniżej.

Tabela 4. Roczne ryzyko zgonu kobiet w Polsce [46].

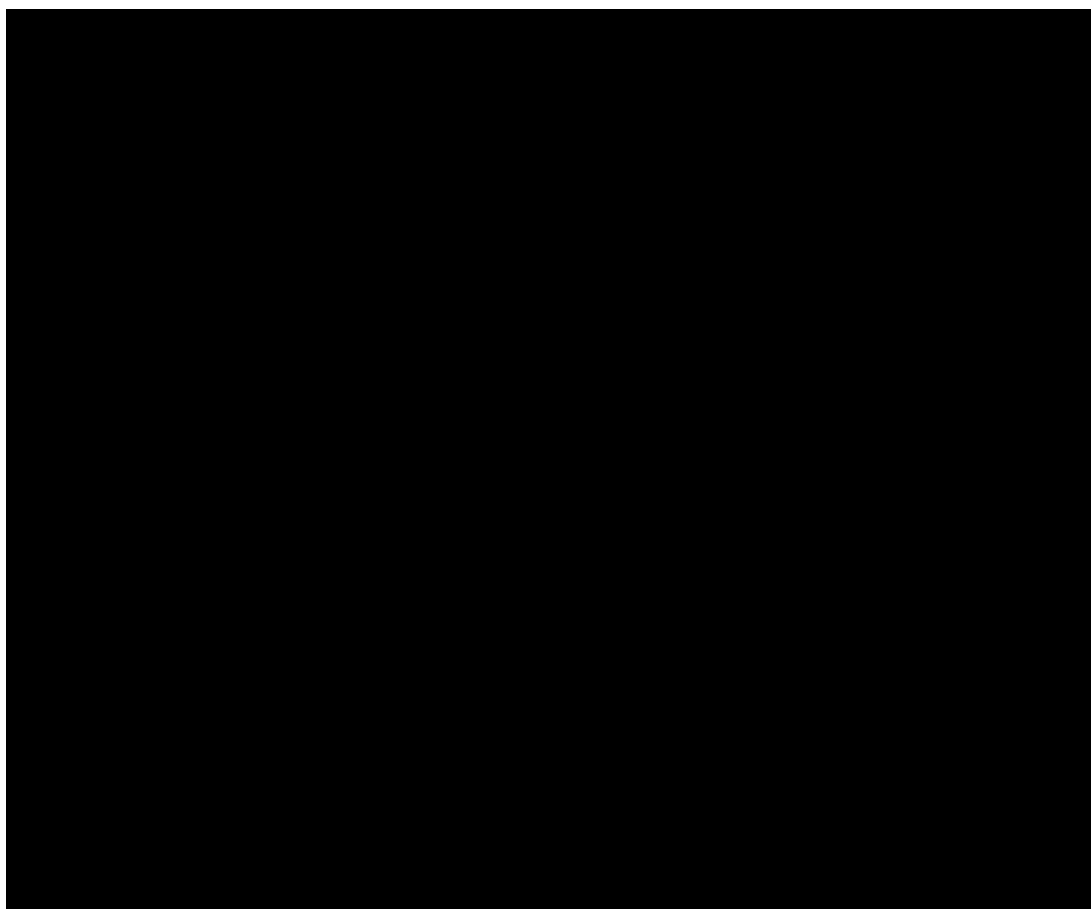
Wiek	Ryzyko	Wiek	Ryzyko	Wiek	Ryzyko
0	0,353%	34	0,046%	68	1,365%
1	0,020%	35	0,051%	69	1,492%
2	0,016%	36	0,056%	70	1,628%
3	0,012%	37	0,062%	71	1,776%
4	0,010%	38	0,068%	72	1,938%
5	0,008%	39	0,075%	73	2,115%
6	0,008%	40	0,082%	74	2,312%
7	0,007%	41	0,090%	75	2,532%
8	0,007%	42	0,100%	76	2,782%
9	0,008%	43	0,112%	77	3,071%
10	0,009%	44	0,127%	78	3,419%
11	0,011%	45	0,143%	79	3,849%
12	0,013%	46	0,160%	80	4,380%
13	0,014%	47	0,178%	81	5,021%
14	0,015%	48	0,197%	82	5,770%
15	0,017%	49	0,218%	83	6,595%
16	0,020%	50	0,240%	84	7,460%
17	0,023%	51	0,264%	85	8,343%
18	0,027%	52	0,292%	86	9,236%
19	0,028%	53	0,323%	87	10,162%
20	0,028%	54	0,360%	88	11,151%
21	0,027%	55	0,405%	89	12,234%
22	0,025%	56	0,456%	90	13,427%
23	0,024%	57	0,514%	91	14,748%
24	0,023%	58	0,576%	92	16,158%
25	0,025%	59	0,639%	93	17,659%
26	0,026%	60	0,702%	94	19,251%
27	0,028%	61	0,765%	95	20,934%
28	0,029%	62	0,827%	96	22,707%
29	0,031%	63	0,893%	97	24,568%
30	0,033%	64	0,965%	98	26,516%
31	0,035%	65	1,049%	99	28,547%
32	0,038%	66	1,143%	100+	30,658%
33	0,042%	67	1,248%	-	-

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



3.5.1.3. PRZEŻYCIE WOLNE OD KOLEJNEJ PROGRESJI (PFS2)

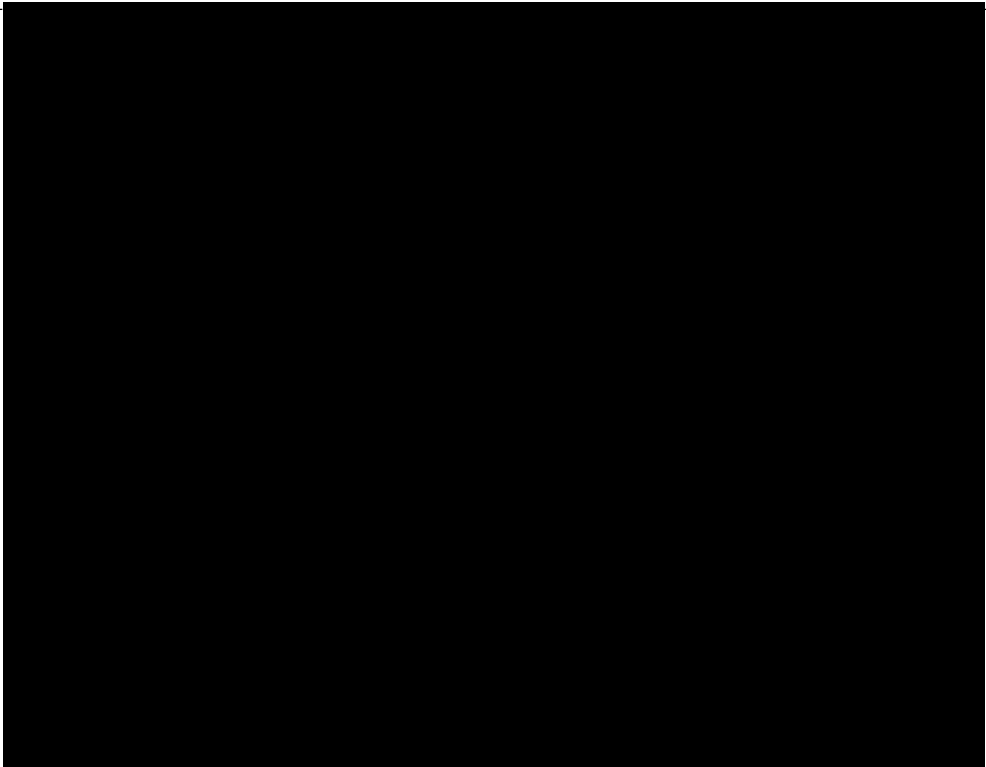
[REDACTED]



[Redacted text line]

[Redacted text block consisting of five lines]

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

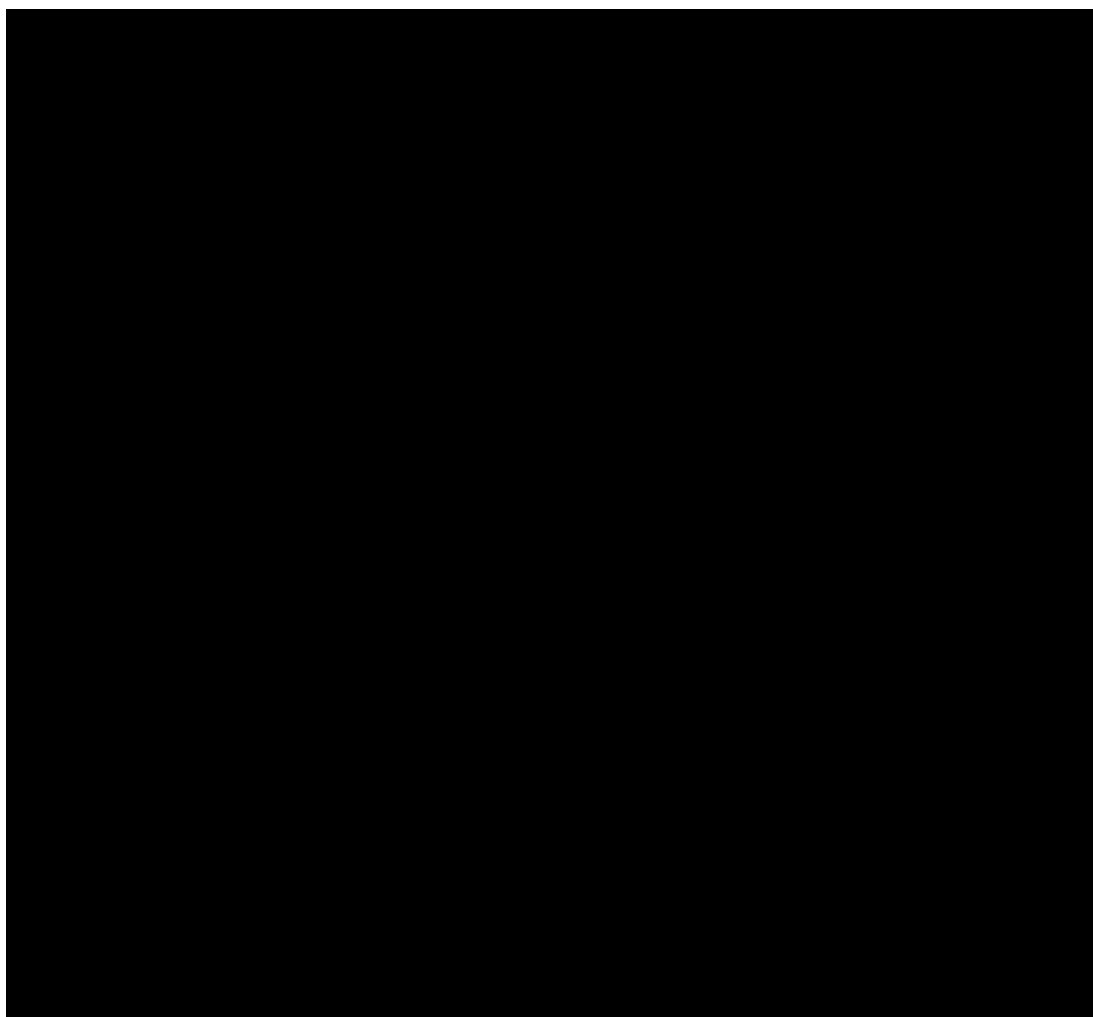
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.5.1.4. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

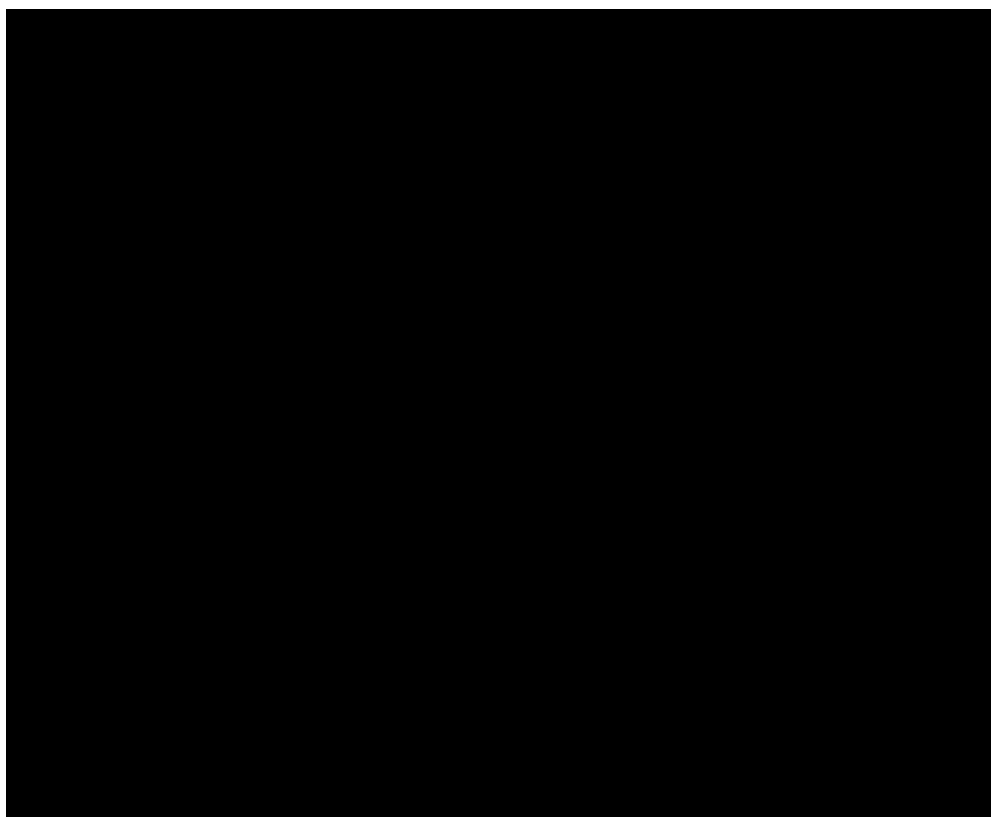
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

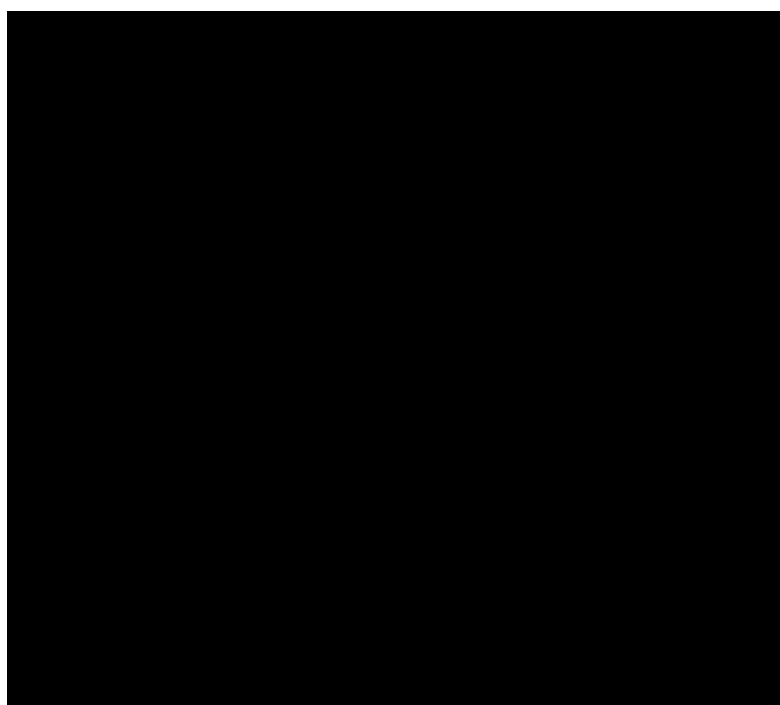
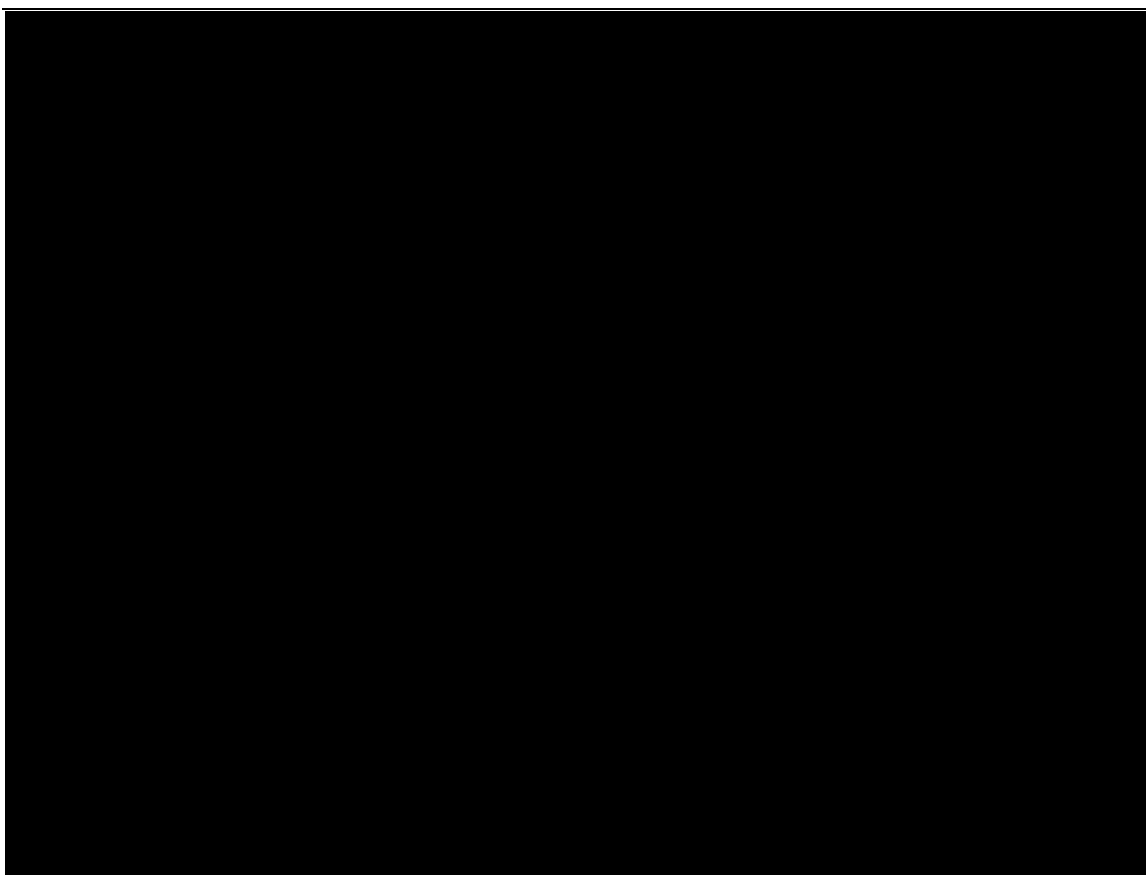


[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



[Redacted text]

[Redacted text]

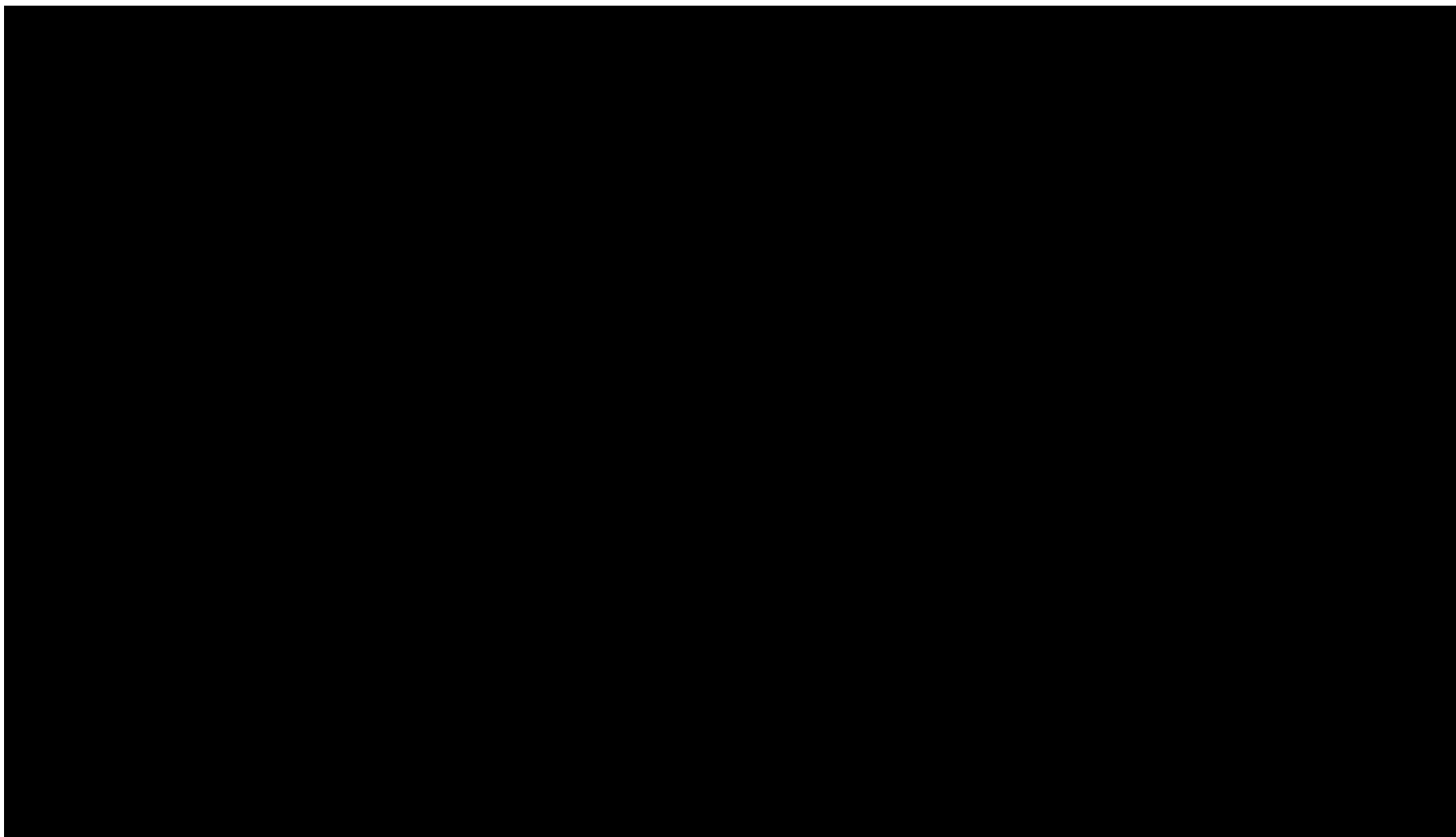
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



	+															
+																

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając powyższe aspekty na uwadze, [REDACTED]

Zastosowanie zastępczego punktu końcowego do przewidywania niedojrzałego OS zostało m.in. zaakceptowane przez NICE w przypadku niraparybu stosowanego w leczeniu platynowrażliwego, nawrotowego raka jajnika (TA528) [103]. W tym przypadku wzrost OS po zastosowaniu inhibitora PARP oszacowano na podstawie wielokrotności obserwowanego wzrostu PFS w zakresie od 1:1 (OS wzrośnie w takim samym stopniu jak PFS) do 2:1 (OS wzrośnie dwukrotnie więcej niż PFS). [REDACTED]

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5.2. CZAS DO KOLEJNEGO LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO INHIBITOREM PARP

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5.3. OCENA DŁUGOŚCI LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO

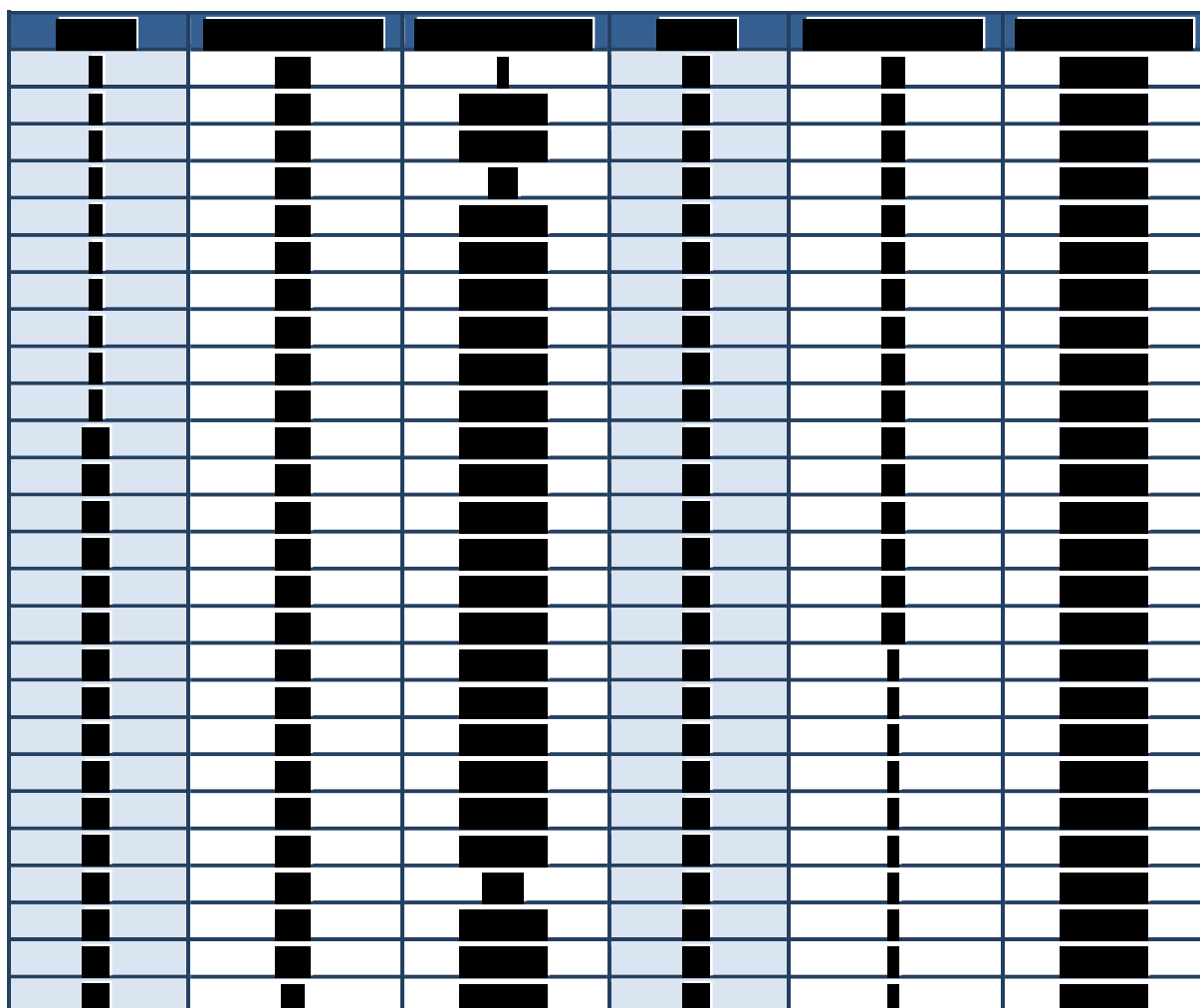
3.5.3.1. SUBPOPULACJA PACJENEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM RAKIEM

Jak wspomniano w rozdziale 2.2. w opracowaniu wykorzystano dojrzałe dane dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia w grupie olaparybu badania SOLO-1 w celu określenia zużycia wnioskowanej technologii. Dane te zgodne są z zarejestrowanym schematem podawania wnioskowanej technologii

[57] i dawkowaniem uwzględnionym w proponowanym programie lekowym. Dane te uwzględniają zaprzestawanie leczenia olaparybem po 2 latach wśród chorych uzyskujących całkowitą odpowiedź na chemioterapię I linii. Pacjenci z częściową odpowiedzią po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia mogą kontynuować je powyżej 2 lat.

Dane te zaprezentowano poniżej i na rysunku w rozdziale 2.2.

Tabela 11. Dane Kaplan-Meier analizy czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem w badaniu SOLO-1.



3.5.3.2. SUBPOPULACJA PACJENEK Z RAKIEM NAWROTOWYM

W analizie podstawowej ocenę długości stosowania inhibitora PARP w kolejnej linii określono na podstawie danych czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) z badania SOLO-2. Dane te lepiej odzwierciedlają przeżycie na terapii pacjentek leczonych w Polsce (por. informacje w rozdziale 2.2.).

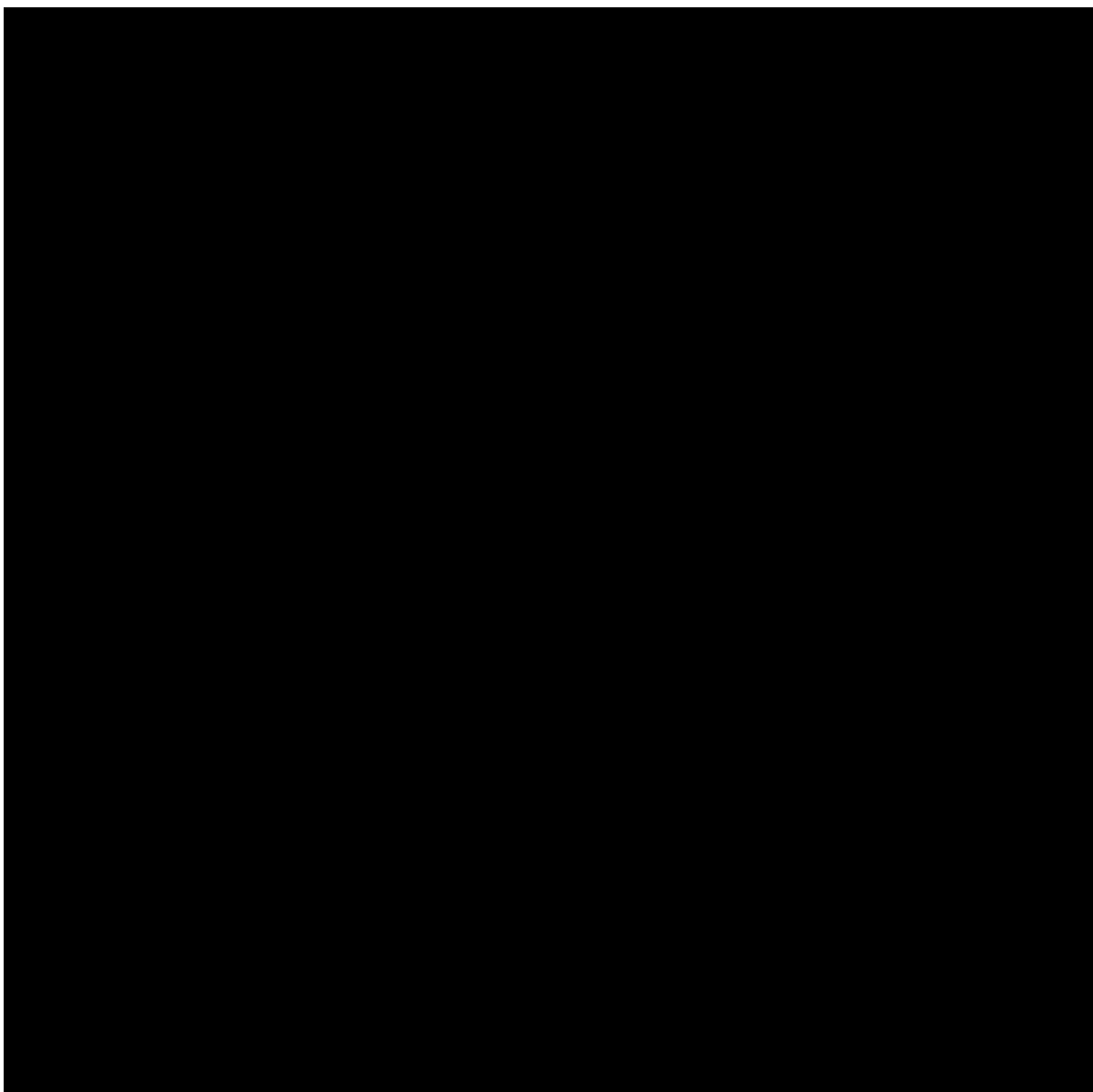
[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



[Redacted text line]

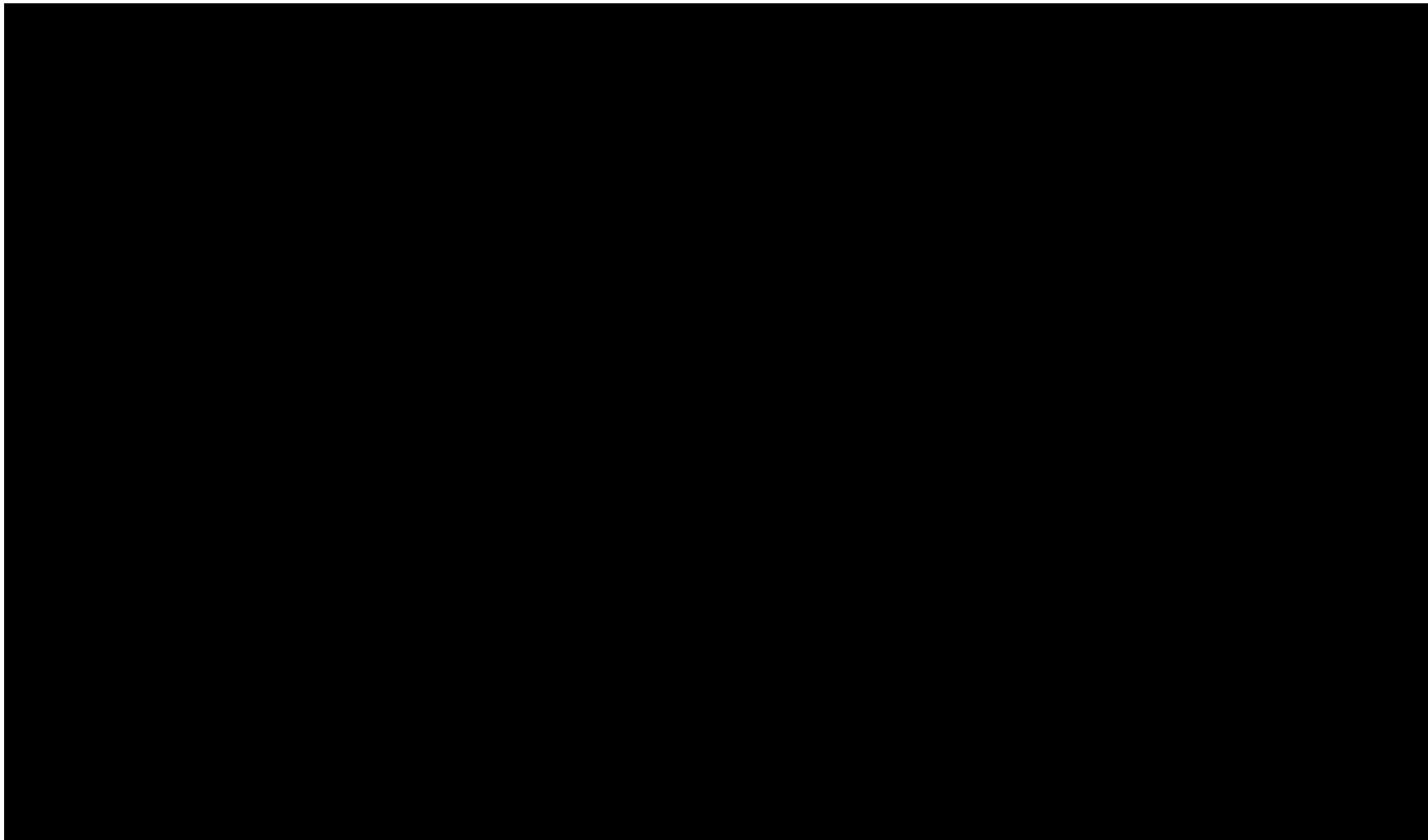
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5.6. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeprowadzono przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania badań związanych z oceną wag użyteczności pacjentek z rakiem jajnika (por. rozdział 12.1.). Zidentyfikowano 21 badań pierwotnych raportujących wagi użyteczności.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

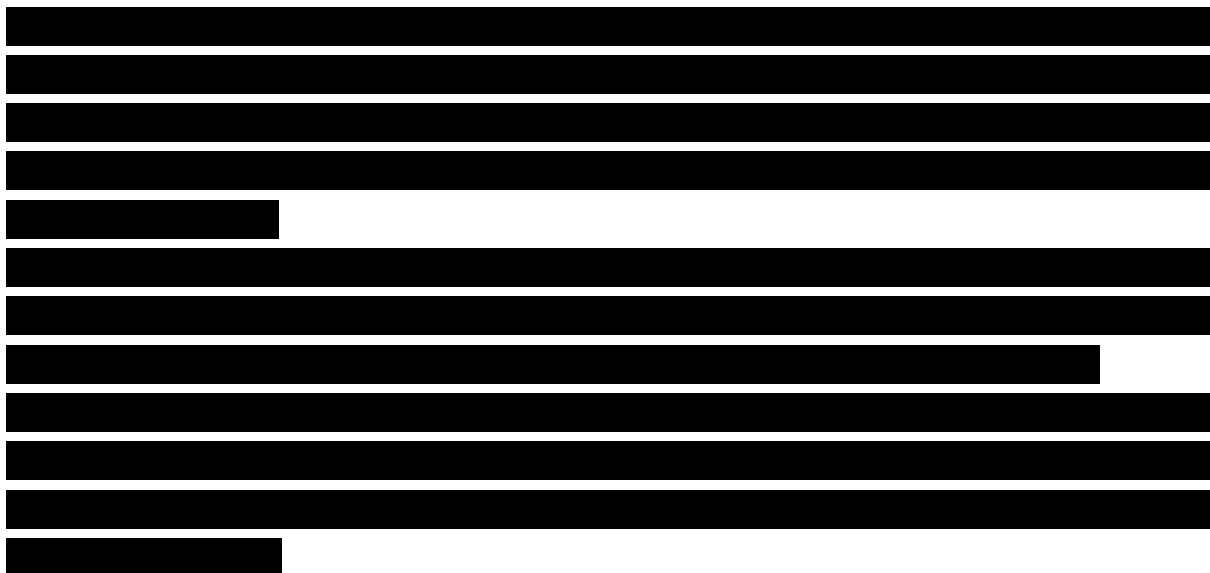
3.5.7. OPCJONALNE MODELE ANALITYCZNE

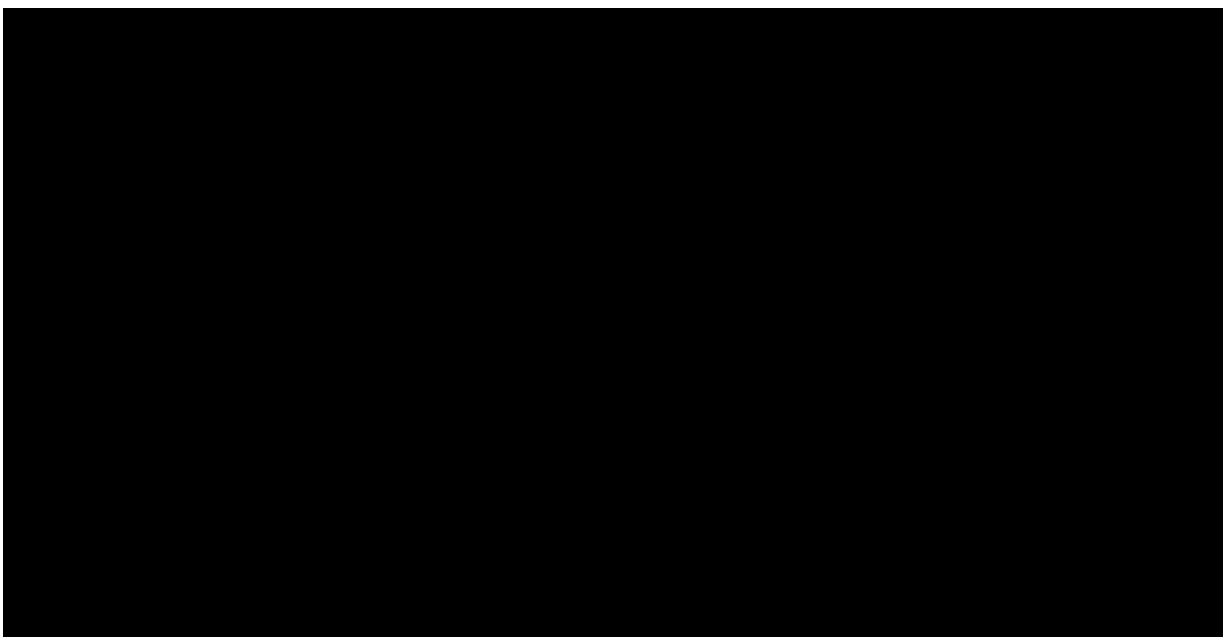
W celu weryfikacji wyników otrzymanych z wykorzystaniem 4-stanowego PSM w ramach analizy wrażliwości uwzględniono pozostałe metody modelowania zawarte w modelu globalnym: 3-stanowy PSM oraz 4-stanowy model Markowa.

W przypadku 3-stanowego PSM pominięte zostały dane dotyczące PFS2 z modelowanego naturalnego przebiegu choroby. Oznacza to, że w tym przypadku uwzględniono ogólny stan „Progresja” uwzględniający wszystkie pacjentki, u których wystąpiła progresja po chemioterapii I linii.

Dodatkowo uwzględniono 4-stanowy model Markowa (rysunek 4.), który został sparametryzowany na podstawie dodatkowych analiz przeżycia pacjentek z badania SOLO-1.

Prawdopodobieństwa przypisane do każdego z 5 przejść pochodzą z serii analiz przeżycia poszczególnych danych na poziomie pacjenta w SOLO1, przy czym wystąpienie pierwszej progresji opierało się na danych PFS; wystąpienie kolejnej progresji na danych PFS2; a wystąpienie zgonu na danych OS. Tam, gdzie to było możliwe, poszczególne przejścia modelowano niezależnie za pomocą równań ryzyka konkurencyjnych zdarzeń.





3.5.8. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

W modelu analizy użyteczności-kosztów uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu.

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentek z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby dawek dobowych analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

3.5.9. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji MS Excel® 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*; VBA). Model poddano ocenie zgodności z wcześniejszymi wersjami (do wersji 2007).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu oryginalnego). Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentek włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentek z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w odniesieniu do obecnej sytuacji refundacyjnej, tj.:

- schematu nieuwzględniającego leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP (subpopulacja pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem) oraz
- stosowania olaparybu pod postacią kapsułek (subpopulacja pacjentek z rakiem nawrotowym; por. rozdział 2.2.).

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano mierzalnych kosztów z perspektywy

świadczeniobiorcy, co również odzwierciedlone jest w wynikach analiz dotyczących analogicznych technologii lekowych [55].

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztów związane z leczeniem pacjentek z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w referencyjnych badaniach klinicznych, przeprowadzanego modelowania oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego.

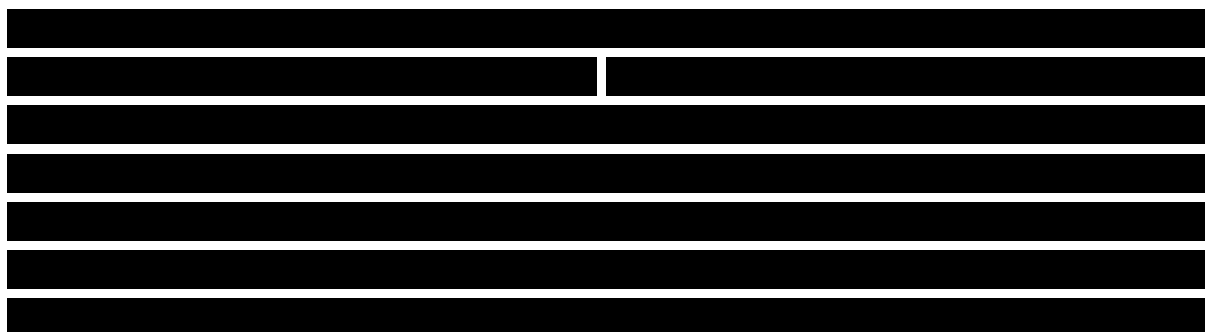
Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [58], [59], [65], [66], [70], [71], [72], [74] (luty 2020).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy 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.) [30] oraz koszt leków aktualnie refundowanych zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 stycznia 2020 roku [37].

W ramach niniejszej analizy, przy ocenie kosztów opieki nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym, posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem,
- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie świadczeniom medycznym kosztu z danej perspektywy ekonomicznej, polegające przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej świadczenia oraz określeniu kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń),
- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze „Unit costs”, „Drug Costs”, „HCRU” i „Drugs”).



3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentek z rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA, w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne związane w całości z leczeniem pacjentek z analizowanej populacji.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie wnioskowanej technologii i innych procedur medycznych,
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych i świadczeń diagnostycznych,
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP i pozostałe procedury medyczne).

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „Unit costs” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 20. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Grupa	kod świadczenia	nazwa świadczenia	Wycena	Źródło
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	67,00	[65]
-	5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	233,00	[59]
-	5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie – pierwsze 3 dni, za osobodzień	557,024	[71]
-	5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie – kolejne dni, za osobodzień	501,3216	[71]
-	5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii – raz na 1 – 3 miesiący (przyjęto co 2 miesiące)	270,40	[58]

Grupa	kod świadczenia	nazwa świadczenia	Wycena	Źródło
-	5.53.01.0005001	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649,00	[74]
-	5.08.08.0000090	Diagnostyka w programie leczenia podtrzymującego olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej	3 046,00	[72]
-	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	[70]
F04	5.51.01.0006004	Diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego	650,00	[66]
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	650,00	[66]
F46	5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1 830,00	[66]

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii.

W analizie koszt innych leków określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] i komunikatu DGL NFZ za 2018 rok [49].

Tabela 21. Uwzględnione koszty jednostkowe leków [37], [49]. W PLN.

	Jednostka	Koszt jednostki na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]	Koszt jednostki na podstawie komunikatu NFZ DGL [49] i informacji od Wnioskodawcy [139]
<i>Carboplatin</i>	mg	0,31 PLN	0,28 PLN
<i>Doxorubicin</i>	mg	0,81 PLN	0,63 PLN
<i>Paclitaxel</i>	mg	0,76 PLN	0,34 PLN
<i>Docetaxel</i>	mg	2,25 PLN	0,77 PLN
<i>Cisplatin</i>	mg	0,75 PLN	0,52 PLN

* określone wartości zgodne z informacjami publikowanymi przez NFZ w [86];

W opracowaniu nie uwzględniono informacji z komunikatów DGL NFZ dotyczących leków refundowanych w 2019 roku, ponieważ:

- dane na temat liczby opakowań i sumarycznej kwoty refundacji dostępne są tylko za okres styczeń – marzec [85], a od kwietnia 2019 roku NFZ nie publikuje informacji na temat zużycia opakowań leków [137],

- dane pochodzące z komunikatów dotyczących niepełnego roku obrazują wstępne i często niepełne zużycie leków; nie są one także weryfikowane przez NFZ – tylko roczne rozliczenia podlegają ścisłej kontroli i weryfikacji przez odpowiednie struktury NFZ, o czym świadczą częste korekty publikowanych komunikatów rocznych (www.nfz.gov.pl).

uwzględniono koszt jednostkowy aktualnie refundowanych leków na podstawie komunikatu DGL NFZ podającego sumaryczne kwoty refundacji oraz liczbę zrefundowanych opakowań leków w okresie styczeń – grudzień 2018 roku [49].

W analizie podstawowej uwzględniono koszt olaparybu pod postacią kapsułek na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]

Zgodnie z informacjami przedstawionym w rozdziale 3.4., w opracowaniu uwzględniono koszt:

- leków jako jedynej kategorii kosztu różniącego stosowanie porównywanych postaci farmaceutycznych olaparybu w subpopulacji pacjentek z rakiem nawrotowym,
- olaparybu pod postacią tabletek stosowanego w leczeniu podtrzymującym, realizacji programu lekowego dla wnioskowanej technologii (pobyt, diagnostyka), testów genetycznych w celu wykrycia mutacji w genie BRCA, opieki (wizyty ambulatoryjne, badania diagnostyczne), kolejnych linii leczenia (chemioterapia kolejnej linii, leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP w kolejnej linii), i leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem podtrzymującym w subpopulacji pacjentek z rakiem.

3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW

3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii

3.6.2.3. KOSZT PODAWANIA I DIAGNOSTYKI W TRAKCIE STOSOWANIA LEKÓW OLAPARYBU

Mając na uwadze sposób podawania wnioskowanej technologii w opracowaniu przyjęto koszt wydawania pacjentkom wnioskowanej technologii na poziomie kosztu świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (5.08.07.0000004; 108,16 PLN) [70] realizowanego co 28 dni (liczba dni terapii w 2 opakowaniach olaparybu pod postacią tabletek lub 1 opakowanie olaparybu pod postacią kapsułek): [REDACTED]

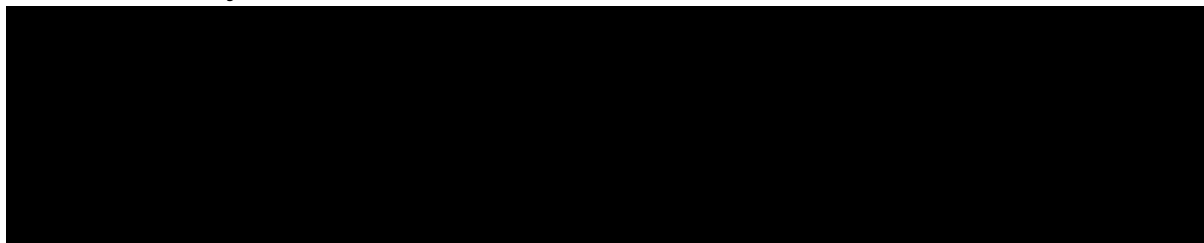
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] w opracowaniu założono, że roczny ryczałt za diagnostykę na poziomie 3 046 PLN (5.08.08.0000090; „Diagnostyka w programie leczenia podtrzymującego olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej” [72]) dotyczyć będzie również programu realizowanego dla wnioskowanej technologii.

Przedstawione powyżej koszty uwzględniono w ramach porównania wnioskowanej technologii ze schematem placebo w leczeniu subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem. W przypadku subpopulacji pacjentek z rakiem nawrotowym koszt podawania leku oraz koszt świadczeń diagnostycznych nie stanowił kosztu różniącego obydwie porównywane postaci farmaceutyczne olaparybu i na tej podstawie został pominięty.

W przypadku subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem w ramach analizy podstawowej uwzględniono dodatkowo w grupie wnioskowanej technologii koszt przeprowadzenia testów genetycznych na obecność mutacji w genie BRCA. [REDACTED]

3.6.3. KOSZT KOLEJNYCH LINII LECZENIA

Wśród pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem, u których w trakcie stosowania porównywanych interwencji wystąpiła progresja choroby uwzględniono leczenie kolejnych linii (dane zaimplementowane w modelu centralnym):



- leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP stosowane łącznie u 37,4% pacjentek z grupy kontrolnej badania SOLO-1 (w badaniu SOLO-1 nie było możliwości stosowania olaparybu po progresji choroby wśród pacjentek z grupy kontrolnej – brak *cross-over*, stąd wynikać może niski odsetek pacjentek z grupy placebo rozpoczynających stosowanie inhibitora PARP po kolejnych liniach leczenia; por. rozdział 3.5.5.) oraz 7,7% pacjentek z grupy badanej badania SOLO-1 (w ramach analizy podstawowej uwzględniono 0%, ponieważ program nie dopuszcza możliwości powtórnego leczenia olaparybem; por. rozdział 3.5.5.).

W ramach modelowania uwzględniono maksymalnie do 3 linii chemioterapii w przypadku wystąpienia progresji choroby.

W modelu adaptowanym do warunków polskich uwzględniono schematy chemioterapii zgodne z brytyjskimi wytycznymi klinicznymi opublikowanymi przez *North East Yorkshire & Humber Clinical Alliance (Cancer)* w 2012 roku [138]. Uznano, że wytyczne odpowiadają również wytycznym klinicznym z Polski, tj. zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej z 2017 roku [73], Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku [75], Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej z 2015 roku [76] i Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego z 2016 roku [77] (szczegóły w analizie problemu decyzyjnego [40]).

Schematy dawkowania chemioterapii przedstawiono w tabeli poniżej.

zastosowanie olaparybu w przypadku progresji/nawrotu choroby z powodu m.in. odpowiednich zapisów we wnioskowanym programie lekowym. Założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości.

3.6.4. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

W opracowaniu uwzględniono konsultacje lekarskie, badania podstawowe i badania obrazowe jako składniki dodatkowej opieki medycznej nad pacjentkami z analizowanej populacji.

Wytyczne kliniczne zalecają wizyty i badania kontrolne co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, a następnie co 6 miesięcy do końca 5. roku od zakończeniu leczenia, po czym brak jest informacji na temat wizyt kontrolnych lub zalecane są wizyty co 12 miesięcy [69], [73], [75], [76], [77].

Realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego^{††} w opracowaniu założono, że pacjentka z analizowanej populacji w stanie „Brak progresji” do zakończenia 7. roku obserwacji (zdefiniowany w analizie podstawowej moment „wyleczenia”) odbywać będzie wizyty i badania kontrolne (badania krwi, tomografia komputerowa) co 3 miesiące. Założono także, że w przypadku wnioskowanej technologii dodatkowe badanie tomografii komputerowej nie będzie realizowane w trakcie pierwszych 24 miesięcy horyzontu czasowego (tj. okresu, w którym większość pacjentek w stanie „Brak progresji” stosuje wnioskowaną technologię i podlega diagnostyce przeprowadzanej w obrębie programu lekowego).

W przypadku wystąpienia progresji choroby (przejście do stanu „Progresja 1” i konsekwentnie do stanu „Progresja 2”) założono wzrost częstotliwości odbywania wizyt ambulatoryjnych (do 1 wizyty na miesiąc), przy niezmienionej częstotliwości przeprowadzania badań obrazowych.

Założono, że wizyty ambulatoryjne i badania podstawowe rozliczane będą w ramach grupy W12 [65], a koszt badania obrazowego ustalono na poziomie kosztu świadczenia „TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego” (5.03.00.0000096) [59].

Określony miesięczny koszt opieki dodatkowej został przedstawiony w tabeli poniżej.

^{††} Koszt opieki nad pacjentką dotyczy obydwu grup pacjentek (wnioskowana technologii i placebo); stosowanie wnioskowanej technologii powoduje przedłużenie życia pacjentki i tym samym przedłużenie okresu generowania kosztu opieki – im wyższy koszt opieki tym wyższy dodatkowy koszt związany ze stosowaniem wnioskowanej technologii.



3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 29. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu miesięcznego analiz	Wytyczne AOTMiT [1]
Próg opłacalności	147 024 PLN za dodatkowy QALY	Wytyczne AOTMiT [1]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]												
[REDACTED]	<table border="1"> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]													
[REDACTED]	[REDACTED]													
[REDACTED]	[REDACTED]													
[REDACTED]	[REDACTED]													
[REDACTED]	[REDACTED]													
[REDACTED]	[REDACTED]													
[REDACTED]	<table border="1"> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]													
[REDACTED]	[REDACTED]													
[REDACTED]	[REDACTED]													
[REDACTED]	[REDACTED]													
[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]												

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									
[REDACTED]	<table border="1"> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </table>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]									

Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszycie MS Excel zawierającym model decyzyjny.

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

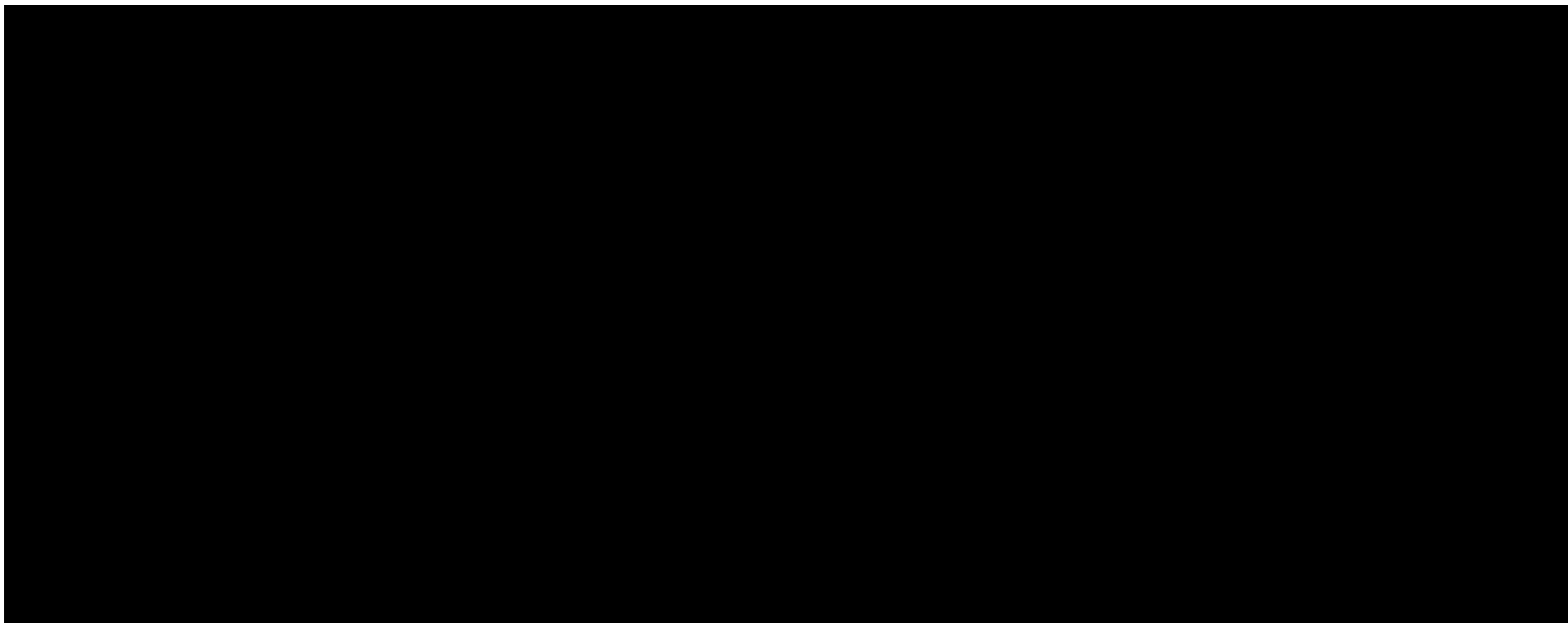
4.2.1.1. LECZENIE PODTRZYMUJĄCE DOROSŁYCH PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA

Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „DSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

Diagramy tornado dla wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przedstawiono poniżej.



LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.1.2. LECZENIE PODTRZYMUJĄCE DOROSŁYCH PACJENTEK Z NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA

Wyniki analizy wrażliwości wraz z opisem testowanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Mając na uwadze, iż wnioski oraz ceny progowe z porównania bezwzględnych współczynników kosztów-
użyteczności oraz kosztu leków [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

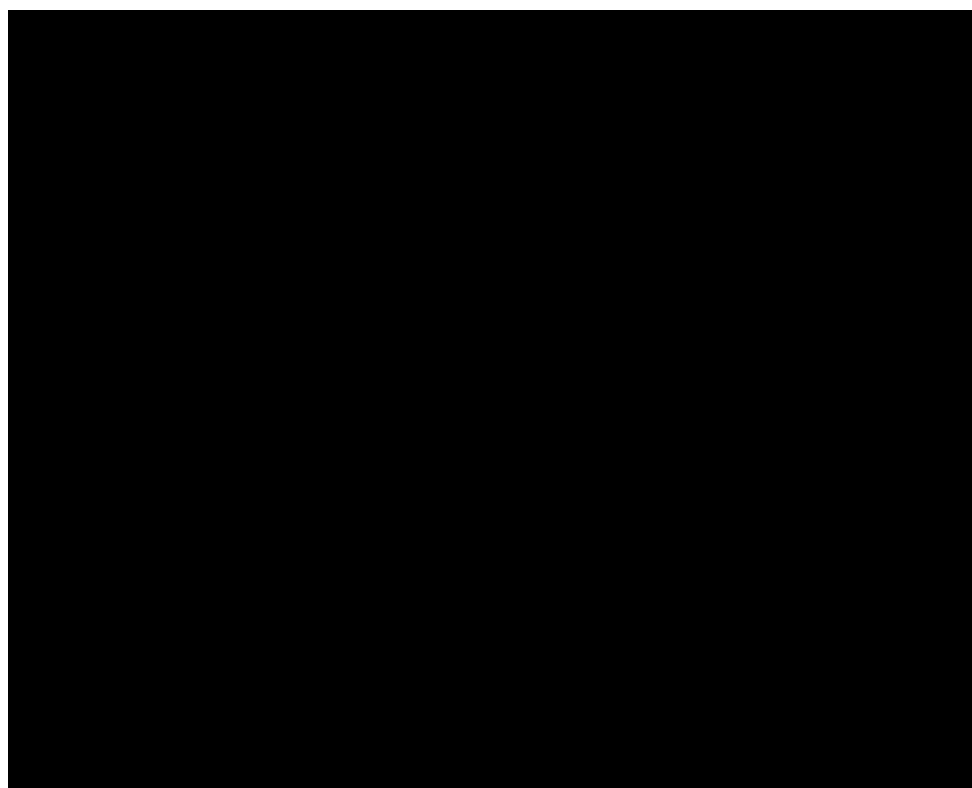
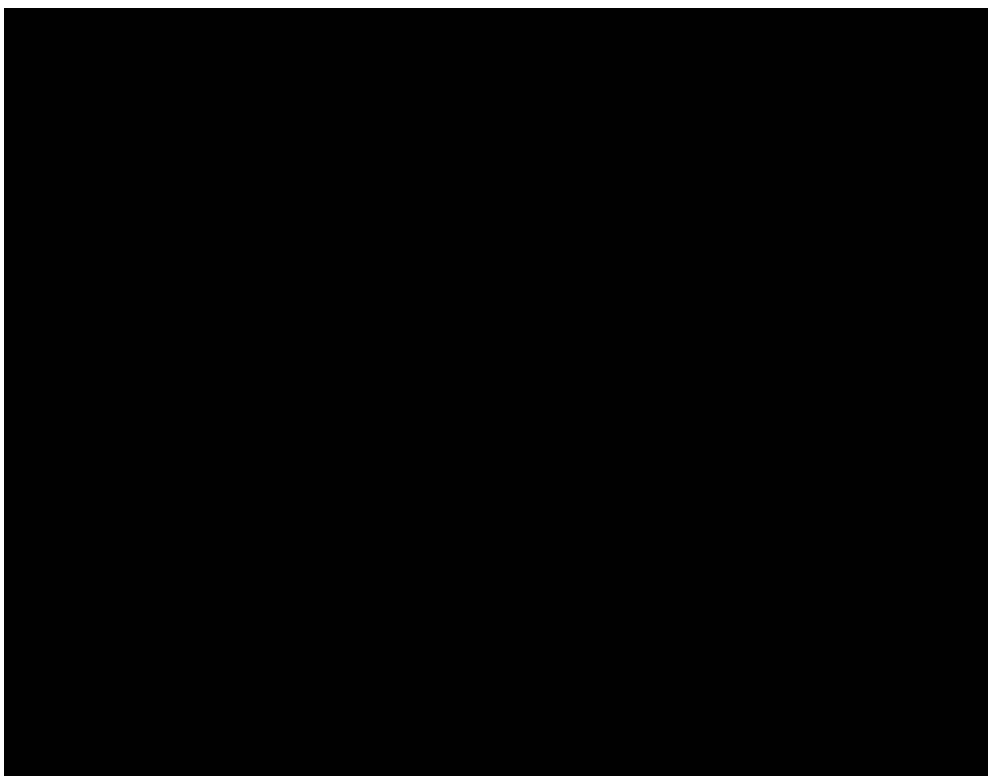
[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (subpopulacja pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem) przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



[Redacted text]

[Redacted text]

		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
-	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
+	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
-	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
+	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano brak dojrzałości danych klinicznych dotyczących przeżycia całkowitego. Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat wyników zdrowotnych stosowania uwzględnionych interwencji wśród pacjentek z analizowanej populacji [41].

Z uwagi na niedojrzałość danych przeżycia całkowitego uczestników badania SOLO-1 ekstrapolacje długoterminowe są obciążone niepewnością i mają istotny wpływ na wyniki modelu. Przeprowadzona walidacja założeń modelowania wykazała, że ekstrapolowane przeżycie całkowite grupy kontrolnej badania SOLO-1 jest zgodne z długoterminowymi wynikami innych badań klinicznych. Jednak niepewność pozostaje w zakresie poziomu dodatkowego wpływu olaparybu na przeżycie całkowite pacjentek z analizowanej populacji. Dostępne dowody naukowe wskazują na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie przeżycia wolnego od pierwszej progresji i przeżycia wolnego od kolejnej progresji [41], [84]. Uznano, że założenia niniejszego modelowania będą obserwowane w praktyce klinicznej, gdyż wyniki zakończonego już badania 19 (badanie oceniające skuteczność olaparybu w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika, tj. uwzględniające pacjentki z gorszym rokowaniem niż pacjentki z nowo zdiagnozowanym rakiem^{§§}) świadczą, że efekt kliniczny inhibitora PARP stosowanego w leczeniu podtrzymującym przekłada się na korzyści kliniczne obserwowane w kolejnych liniach leczenia (mniejszy odsetek pacjentek z nawrotem choroby) i docelowy wzrost przeżycia całkowitego. W badaniu 19 w miarę wzrostu dojrzałości danych (dłuższy okres obserwacji każdej z pacjentek włączonych do badania, większa liczba zgonów przy mniejszej liczbie odciętych obserwacji) zaobserwowano stopniowe oddalenie się od siebie krzywych Kaplan-Meier przeżycia całkowitego pacjentek z grupy olaparybu i pacjentek z grupy placebo (rysunki poniżej) nawet po zakończeniu stosowania porównywanych opcji.

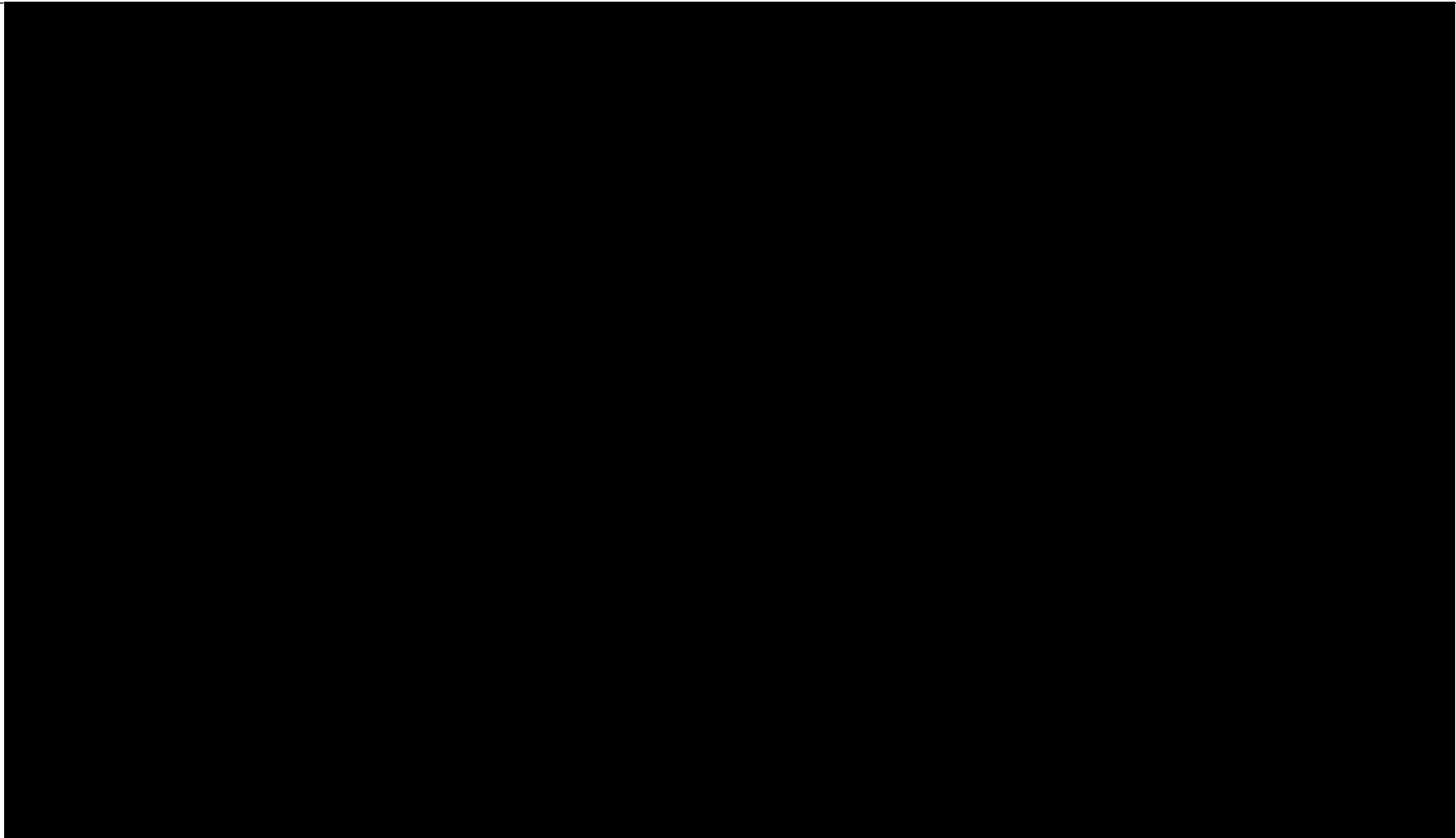
^{§§} Gorsze rokowania zapewniają wyższy wskaźnik występowania zdarzeń i osiągnięcie dojrzałości danych w krótszym czasie

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

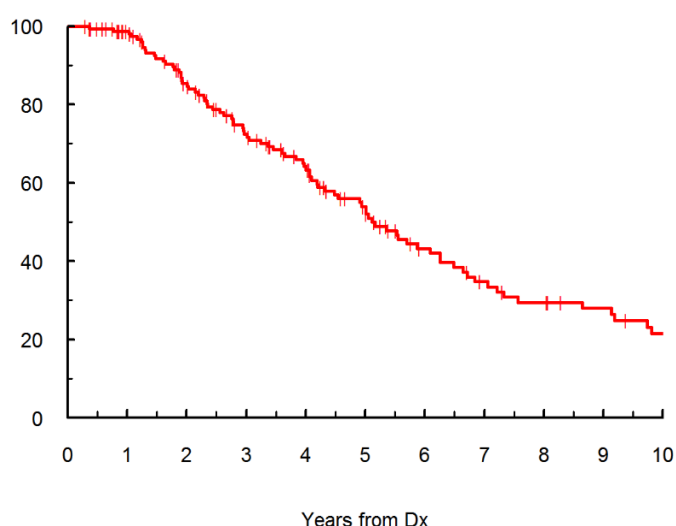
LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



Wykres Kaplan-Meier dla uczestniczek badania SOLO-1 pokazuje rozdzielenie krzywych olaparybu i placebo począwszy od 16. miesiąca. W 24. miesiącu (kiedy większość pacjentek w grupie badanej przerwała leczenie), 91,5% pacjentek z grupy olaparybu żyło w porównaniu do 87,9% pacjentek w grupie placebo. Między 30. a 36. miesiącem obserwuje się praktycznie stałe przeżycie w grupie kontrolnej badania, co sugeruje ryzyko zgonu w tym okresie bliskie zeru. Tak niskie ryzyko zgonu w grupie placebo od 30. miesiąca jest mało wiarygodne, gdyż u większości pacjentek z tej grupy (>70%) wystąpiła już progresja choroby (diagnoza raka nawrotowego). Nawrotowy rak jajnika jest obecnie nieuleczalny, więc można oczekiwać, że ryzyko zgonu wśród tych pacjentek wzrośnie z czasem, nawet pomimo stosowania inhibitorów PARP w kolejnych liniach leczenia (mediana czasu do pierwszego i drugiego leczenia w grupie placebo wyniosła odpowiednio 15 i 40 miesięcy [84]; w tym okresie stosowano inhibitory PARP w kolejnej linii u około 37% pacjentek z grupy placebo).

Od 36. miesiąca liczba odciętych obserwacji jest tak wysoka, że nie jest możliwa wiarygodna analiza danych OS z tego okresu.

Potwierdzeniem przedstawionych powyżej aspektów są dane pochodzące z Wielkiej Brytanii (Rejestr Raka Jajnika; University of Edinburgh). Dane te wykazują stały wzrost liczby zgonów wśród pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, z mutacją BRCA do około 7. roku od diagnozy (rysunek poniżej). Nie obserwuje się *plateau* OS w okresie 3 lat, co sugeruje, że spłaszczenie krzywej OS w grupie placebo badania SOLO-1 od około 36. miesiąca może być przypadkowe i nie stanowi wiarygodnego prognostyka długoterminowego przeżycia całkowitego.



Rysunek 35. Przeżycia całkowite pacjentek z zaawansowanym rakiem z Wielkiej Brytanii.

Na uwagę zasługuje, że sposób ekstrapolacji danych OS wykorzystany w niniejszym opracowaniu często jest wykorzystywany w analizach, w których występuje brak dojrzałości danych OS ze względu np. na oczekiwaną wysoką długość życia pacjentek. Np. brytyjski NICE zaakceptował modelowanie OS na podstawie PFS/PFS2 w przypadku niraparybu stosowanego w leczeniu platynowrażliwego, nawrotowego raka jajnika (TA528) [103] oraz również w przypadku wnioskowanej technologii [96], [97], wskazując tylko na niepewność dotyczącą dokładnych zależności liczbowych pomiędzy wzrostem PFS/PFS2 i wzrostem OS w długim horyzoncie czasowym. Cytowany przez ekspertów z NICE [96] przegląd systematyczny pozwolił określić (na podstawie 37 badań dotyczących zaawansowanego, nowo zdiagnozowanego lub nawrotowego raka jajnika), że związek między wzrostem PFS a wzrostem OS wynosi 1:1. Wyniki dwóch badań dotyczące leczenia I linii zaawansowanego raka jajnika (GOG-172 i JGOG-3016 włączonych do ww. przeglądu) sugerują, że zależność ta mógłby wynosić od 1:2 lub więcej. Na podstawie tych danych NICE stwierdził, że stopień, w jakim przedłużenie PFS przełoży się na przedłużenie OS jest niepewny, ale oczekuje się, że leczenie olaparybem wydłuży życie [96].

Modelowany wpływ wnioskowanej technologii na koszty i wyniki zdrowotne kolejnych linii leczenia jest również obciążony niepewnością. Wpływ na wyniki zdrowotne został pośrednio uchwycony w ramach oceny przeżycia całkowitego, ale ze względu na brak uwzględnienia bezpośredniego związku przyczynowego pozostaje niepewny. Wpływ wnioskowanej technologii na koszty kolejnych linii leczenia został opracowany na podstawie danych z badania SOLO-1, które zostały dostosowane w celu lepszego odzwierciedlenia wytycznych klinicznych (np. ponowne zastosowanie inhibitora PARP zostało wykluczone), a czas trwania tych terapii został ustalony na podstawie danych zewnętrznych, które również mogą być niedojrzałe.

Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentek z analizowanej populacji. Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną pacjentek z analizowanej populacji w Polsce.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model,

wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 5 badań ekonomicznych opisanych w 6 źródłach [88], [89], [94], [95], [96], [97].

Informacje na temat metod i wyników zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego.

Badanie	Metody	Podstawowe wyniki
Olaparyb (tabletki) w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii I linii		
Juliet 2019 [88]	Streszczenie plakatu. Zestawienie współczynników kosztu leczenia do uzyskanych lat życia bez progresji w wyniku zastosowania olaparybu (tabletki) w leczeniu podtrzymującym po I linii (badanie SOLO-1) względem późniejszego zastosowania tego leku (SOLO-2).	SOLO-1: 312.480 USD za rok PFS SOLO-2: 498.045 USD za rok PFS Przedstawiono dodatkowo analizę inkrementalną, ale ze względu na fakt, iż obydwa badania dotyczą innych grup chorych (brak spójnego punktu początkowego analizy), pominięto wyniki tej analizy.
Wolford 2019 [89]	Streszczenie plakatu. Zestawienie wyników osobnego modelowania stosowania olaparybu (tabletki) w leczeniu podtrzymującym po I linii (badanie SOLO-1) oraz stosowania bewacyzumabu jako dodatkowy lek do chemioterapii I linii i leczeniu podtrzymującym po zakończeniu chemioterapii (badanie GOG 218). Metody: modele Markowa, warunki amerykańskie.	Bewacyzumab: inkrementalny koszt uzyskania roku życia bez progresji równy \$416 051 wśród wszystkich pacjentek oraz \$565 362 wśród pacjentek z mutacją BRCA (6-miesięczne przedłużenie PFS względem placebo). Olaparyb: inkrementalny koszt uzyskania roku życia bez progresji równy: \$697 136, \$495 938 i \$409 710 dla przedłużenia PFS o odpowiednio 6, 10 i 14 miesięcy względem placebo. Olaparyb droższy, ale związany z wyższym efektem klinicznym niż bewacyzumab
CADTH 2019 [95]	Raport z oceny analizy kosztów-użyteczności olaparybu w leczeniu podtrzymującym I linii względem braku leczenia podtrzymującego przedkładanej kanadyjskiej agencji HTA. Metody: 3-stanowy <i>Partitioned-survival model</i> na podstawie badania SOLO-1; 30-letni horyzont czasowy; perspektywa płatnika; ocena długości stosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka na podstawie wyników badania SOLO-2	Analiza Wnioskodawcy: - dodatkowe QALY: 3,731 - ICER: 21 517 CAD/QALY Analiza CADTH (skrócony horyzont czasowy; ekstrapolacja PFS i OS wyłącznie na podstawie modeli parametrycznych; uwzględnione stopniowe zanikanie efektu PFS przy ekstrapolacji; wagi użyteczności na podstawie opublikowanych źródeł – brak dokładnych danych z SOLO-1; modyfikacja zużycia zasobów medycznych; brak możliwości ponownego stosowania olaparybu w grupie badanej): - dodatkowe QALY: 1,203 - ICER: 57 784 CAD/QALY
NICE 2019 [96], Pollard 2019 [97]	Ocena modelu analizy kosztów-użyteczności przedkładanej brytyjskiej agencji HTA. [97]: 3-stanowy <i>Partitioned-survival model</i> ;	Model 4-stanowy (dyskontowanie 3,5% rocznie): ICER: 17 480 GBP/QALY dodatkowe: 2,4 – 2,5 QALY .

Badanie	Metody	Podstawowe wyniki
	<p>[96]: 4-stanowy <i>Partitioned-survival model</i> utworzony na podstawie sugestii analityków oceniających model 3-stanowy. Metody jak w niniejszym opracowaniu z różnicą w zakresie: długości horyzonty czasowego (30 vs 50 lat), wysokości stóp dyskontowych, danych dotyczących przeżycia kobiet z populacji ogólnej (zazwyczaj niższe ryzyko zgonu kobiet z Wielkiej Brytanii)</p>	<p>Model 3-stanowy (dyskontowanie 1,5% rocznie): ICER: około 12 tys. GBP/QALY dodatkowe: około 3,5 QALY.</p>
Olaparyb (tabletki) w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii kolejnych linii (nawrotowy rak jajnika)		
<p>PBAC 2018 [94]</p>	<p>Ocena analizy minimalizacji kosztów stosowania olaparybu pod postacią tabletek i kapsułek w leczeniu nawrotowego raka jajnika w warunkach australijskich.</p> <p>Potwierdzenie takiej samej skuteczności obydwu postaci farmaceutycznych: badanie biorównoważności fazy I (badanie 28) oraz porównanie pośrednie wyników badania SOLO-2 i badania 19 (na podstawie dodatkowych analiz pacjentek włączonych do badania 19).</p> <p>Ekspert oceniający dokumentację wskazali na istotne ograniczenia porównania pośredniego wynikającego z odmiennego projektu i charakterystyk pacjentek włączonych do porównywanych badań, o czym m.in. świadczą odmienne wskaźniki występowania zdarzeń (progresja, zgon) w grupach placebo badań</p>	<p>Olaparyb w tabletkach nie droższy od olaparybu w kapsułkach.</p>

Wynik niniejszej analizy ekonomicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [95], [96], [97].

Za obserwowane różnice w dodatkowych efektach klinicznych stosowania wnioskowanej technologii w miejsce placebo wpływ mają przede wszystkim: różnice w wysokości stóp dyskontowych, długości horyzontu czasowego, odmienne dane dotyczące przeżycia całkowitego osób z populacji generalnej i odrębne źródła informacji na temat zmian wag użyteczności wraz z wiekiem chorej (dane określone na podstawie wag użyteczności osób z populacji generalnej w danym kraju).

Dane ze streszczeń konferencyjnych Juliet 2019 [88] i Wolford 2019 [89] są niewystarczające do przeprowadzenia oceny konwergencji. Niemniej jednak, dostępne informacje na temat metod analiz opisanych w tych doniesieniach sugerują niestandardowe podejście do oceny opłacalności wnioskowanej technologii (raportowany koszt za uzyskany rok życia bez progresji; porównanie bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności; odrębne modelowania dla olaparybu i bewacyzumabu ze względu na odmienne populacje docelowe dla tych leków).

Na uwagę zasługuje, że wszystkie warianty analizy w warunkach brytyjskich, które uwzględniały co najmniej kilkunastoletni horyzont czasowy cechowały się inkrementalnym współczynnikiem kosztów-żyteczności niższym od progu opłacalności (<20-30 tys. GBP) NICE 2019 [96], Pollard 2019 [97]. W przypadku modelu dla warunków kanadyjskich [95], wszystkie warianty analiz z horyzontem czasowym nie krótszym niż 10 lat cechowały się inkrementalnym współczynnikiem kosztów-żyteczności niższym od 100 tys. CAD, większość była w okolicach 20 – 60 tys. CAD (próg opłacalności w warunkach kanadyjskich wynosi zazwyczaj 50 tys. CAD za dodatkowy QALY).

W analizie ekonomicznej dotyczącej nawrotowego raka jajnika PBAC 2018 [94] zastosowano taką samą technikę analityczną jak w przypadku niniejszego opracowania – analizę minimalizacji kosztów. ■

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentek z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich. Niemniej jednak, poszczególne aspekty modelowania zostały zweryfikowane z uwzględnieniem danych zewnętrznych, w tym danych dotyczących populacji pacjentek z rakiem piersi i mutacją w genie BRCA z Polski (por. rozdział 3.5.1.).

Przykładowo, pięcioletnie przeżycie całkowite wyselekcjonowanej populacji chorych na zaawansowanego raka jajnika z mutacją w genie BRCA wyniosło 42,9% w badaniu Szatkowski 2016 [128]. Pacjentki te nie stosowały olaparybu w leczeniu nawrotowego raka. ■

W niniejszym opracowaniu uwzględniono dane pochodzące z badania SOLO-2 przy ocenie długości stosowania wnioskowanej technologii i komparatora w leczeniu pacjentek z rakiem nawrotowym. Dane te odzwierciedlają przeżycie pacjentek z rakiem nawrotowym stosujących olaparyb pod postacią kapsułek w Polsce [144] (por. rozdział 2.2.).

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu centralnego). Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii [REDACTED]

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

W chwili obecnej, nie ma możliwości stosowania inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentek.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej opcji terapeutycznej wśród pacjentek z analizowanej populacji. Chore te mają w chwili obecnej możliwość zastosowania inhibitora PARP (olaparyb, kapsułki) dopiero na późniejszych etapach leczenia, kiedy dodatkowy efekt kliniczny będzie mniejszy i będzie dotyczył tylko części pacjentek z analizowanej populacji.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentek z **nowo zdiagnozowanym**, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA po chemioterapii I linii w wyniku leczenia podtrzymującego olaparybem [41]. Wyniki przeprowadzonego modelowania świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii w ww. wskazaniu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na uwagę zasługuję, że w ramach niniejszej analizy przyjęto taką samą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu pod postacią kapsułek i olaparybu pod postacią tabletek, co jest zgodne z opiniami zagranicznych agencji HTA [95], [146]. Uznano także, że dostępne badania kliniczne dla obydwu postaci farmaceutycznych olaparybu (SOLO-2 dla tabletek i badanie 19 dla kapsułek) nie pozwalają na ocenę tych postaci olaparybu w ramach porównania pośredniego, gdyż istotnie się różnią zarówno charakterystyką pacjentów jak i protokołem (szczegóły w rozdziale 2.4.). O różnicach między tymi badaniami wyraźnie świadczą również ich wyniki. Zarówno czas leczenia olaparybem jak i czas do wystąpienia progresji czy zgonu wyraźnie różniły się pomiędzy uczestnikami tych badań – zarówno z grupy badanej jak i z grupy kontrolnej. Oczekuje się, że w przypadku porównywalnych charakterystyk pacjentów włączonych do obydwu badań, wyniki grup kontrolnych (placebo) powinny być w miarę zbliżone. Niemniej jednak w przypadku badania 19 i SOLO-2 okazały się istotnie różne (np. 12-miesięczny PFS: 21% w grupie placebo badania SOLO-2 [136] vs około 12% w grupie placebo badania 19 [135]). Wyniki w grupie badanej (PFS, czas do dyskontynuacji leczenia, OS) również istotnie różniły się między badaniami. Niemniej jednak różnica ta z wysokim prawdopodobieństwem nie wynikała z różnej postaci farmaceutycznej olaparybu stosowanej w poszczególnych badaniach. Prezentowane w opracowaniu wyniki zestawienia czasu do dyskontynuacji leczenia w praktyce klinicznej w Polsce (olaparyb, kapsułki) z wynikami badania SOLO-2 i badania 19 [144] świadczą, że dane z praktyki klinicznej dla kapsułek olaparybu w większym stopniu odzwierciedlają dane z badania SOLO-2, w którym olaparyb był stosowany pod postacią tabletek.

Aspekty te potwierdzają przyjęte w opracowaniu założenia dotyczące wyboru źródeł danych na temat czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem raka nawrotowego (SOLO-2) oraz braku istotnych różnic w skuteczności obydwu postaci farmaceutycznych olaparybu.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni stosowanie skutecznej opcji terapeutycznej wśród większej liczby pacjentek niż zapewnia to finansowanie olaparybu tylko wśród chorych z nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (aktualne wskazanie objęte

refundacją). Wzrost liczby pacjentek korzystających z leczenia olaparybem, przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej wśród tych pacjentek, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli na istotną poprawę wyników zdrowotnych pacjentek z rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. [REDACTED] [REDACTED] nie zaobserwowano zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej w przypadku realizacji żadnego ze scenariuszy analizy wrażliwości.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii [REDACTED] [REDACTED]

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: luty 2020).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 2012 r. poz. 388).
- [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, Hollenbeck 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- β 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 OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [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 – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [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.
- [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 ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: grudzień 2019).
- [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- 1.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017. M.P.2019.1040.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.104-105).
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: luty 2020).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: luty 2020).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, luty 2020 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, luty 2020 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.
- [43] Komunikat DGL z 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 (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 (ostatnia aktualizacja: luty 2020).
- [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 2018 r.. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2018-r-2,13.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] Statystyki JGP, <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.
- [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: luty 2020).
- [55] Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 2/2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/002/AWA/002_AWA_OT.4351.1.2016_Lynparza_2016.03.18.pdf
- [56] Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl>
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf
- [58] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapie). Załącznik nr 1j do Zarządzenia Nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. www.nfz.gov.pl.
- [59] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [60] Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, et al: Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 26:1091-6, 2010.
- [61] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al: Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84, 2008.
- [62] Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński Z. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2018. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf
- [63] Radziszewska AU, Karczmarek-Borowska B, Wójcik S, Kluz T. Survival rates among women with ovarian cancers diagnosed in the area of Podkarpacie province in the years 1990-2015. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2018;22(3):151-157. doi:10.5114/wo.2018.78935.
- [64] NICE: Necitumumab for untreated advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA411], 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta411/documents/committee-papers>.
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [66] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 77/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 czerwca 2019 r. www.nfz.gov.pl.
- [67] Gourley C, Friedlander M, Matulonis U, Shirinkin V, Selle F, Scott C, et al. Clinically significant long-term maintenance treatment with olaparib in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *ASCO Annual Meeting*. Chicago, IL: US; 2017. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5533
- [68] Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, du Bois A, Vergote I, Rustin G, 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):1075-85.
- [69] Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, et al: British Gynaecological Cancer Society (BGCS) epithelial ovarian / fallopian tube / primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice, 2017. <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2019/05/BGCS-Guidelines-Ovarian-Guidelines-2017.pdf>
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 16/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 lutego 2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [71] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia) Załącznik nr 1e do Zarządzenia Nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. www.nfz.gov.pl.
- [72] Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 16/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 lutego 2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [73] Basta A, Bidziński M, Bienkiewicz A i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15(1): 5-23.
- [74] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 1c do zarządzenia nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. www.nfz.gov.pl.
- [75] Kornafel J, Mądry R, red. Nowotwory kobiecego układu płciowego - Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 rok. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_pliciowego_20130301.pdf.
- [76] Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika, wersja 1.2015.
- [77] PTG, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Zasady postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2016; 1(3): 127–129.

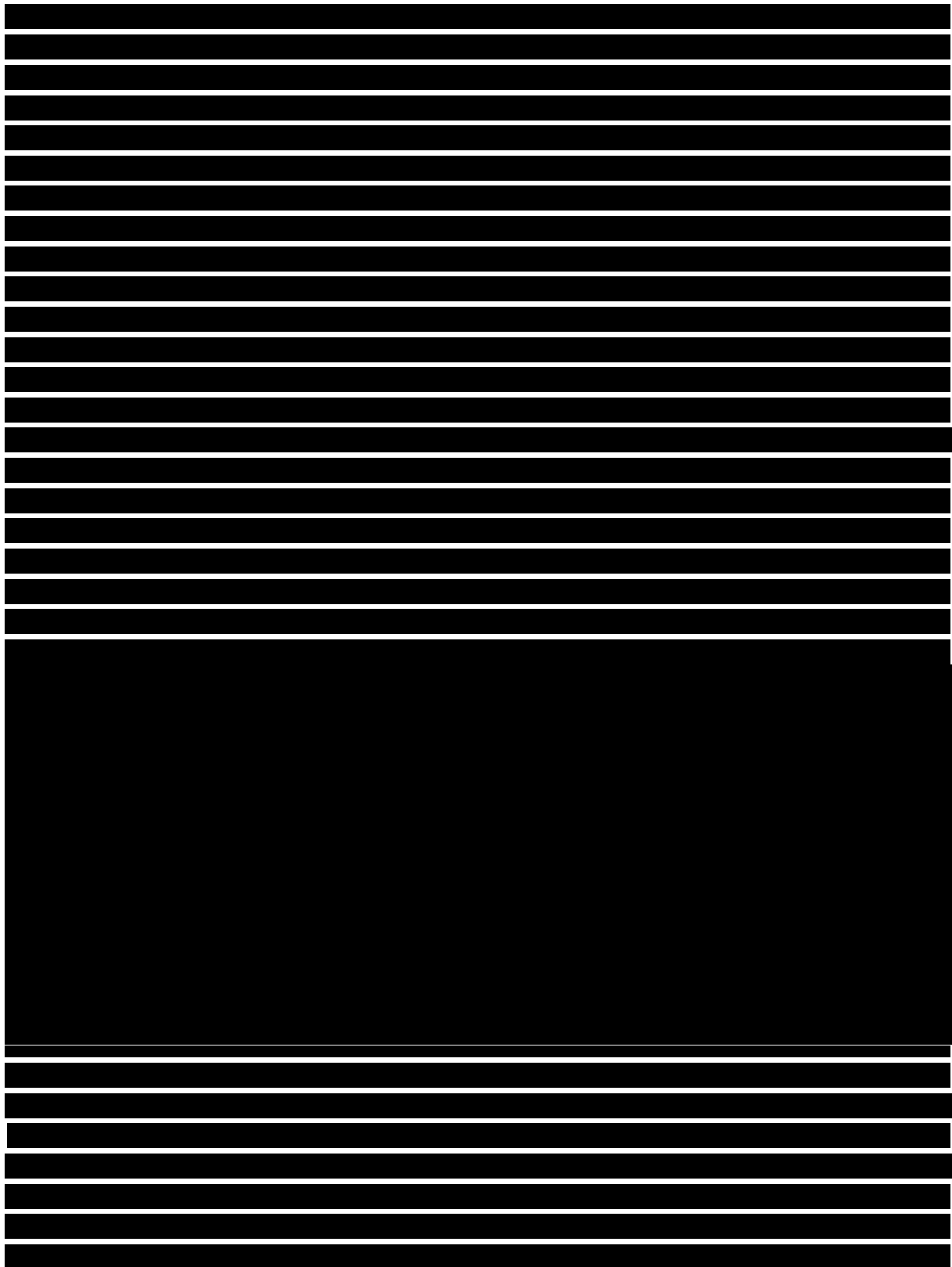
- [78] Coburn SB, Bray F, Sherman ME, Trabert B. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype. *Int J Cancer*. 2017 Jun 1;140(11):2451-2460. doi: 10.1002/ijc.30676.
- [79] Ratajska M, Krygier M, Stukan M, Kuźniacka A, Koczkowska M, Dudziak M, Śniadecki M, Dębniak J, Wydra D, Brozek I, Biernat W, Borg A, Limon J, Wasąg B. Mutational analysis of BRCA1/2 in a group of 134 consecutive ovarian cancer patients. Novel and recurrent BRCA1/2 alterations detected by next generation sequencing. *J Appl Genet*. 2015 May;56(2):193-8. doi: 10.1007/s13353-014-0254-5.
- [80] Pan Z, Xie X. BRCA mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017 May 30;8(57):97657-97670. doi:10.18632/oncotarget.18280.
- [81] 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.
- [82] Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 Suppl 1:S161-92
- [83] Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*. 2012 Mar;460(3):237-49. doi: 10.1007/s00428-012-1203-5.
- [84] Moore K, Colombo N, Scambia G, i wsp. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495-2505.
- [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
- [86] Komunikat DGL z dnia 31-01-2020 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [87] Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, Bernards SS, Casadei S, Burger RA, Tewari KS, Backes F, Mannel RS, Glaser G, Bailey C, Rubin S, Soper J, Lankes HA, Ramirez NC, King MC, Birrer MJ, Swisher EM. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res*. 2018 Feb 15;24(4):777-783. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1327.
- [88] Juliet Elizabeth Wolford, Krishnansu Sujata Tewari, Su-Ying Liang et al. SOLO1 versus SOLO2: Cost-effectiveness of olaparib as maintenance therapy for newly diagnosed and platinum-sensitive recurrent ovarian carcinoma among women with germline BRCA mutations (gBRCAmut). Abstract no 5545. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37 Supplement. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5545
- [89] J.E.Wolford, S.Y.Liang, K.S.Tewari, R.N.Eskander, D.S.Kapp, A.K.Mann, J.K.Chan. An economic analysis: Examining the cost-effectiveness of bevacizumab and olaparib as upfront maintenance treatment of advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2019 154 Supplement 1 (25). DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.04.060.
- [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
- [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.
- [94] PBAC. Olaparib tablets. March 2019. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/olaparib-psd-march-2018.pdf>
- [95] CADTH. October 2019. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10174OlaparibOC_inEGR_NOREDACT-ABBREV_Post_03Oct2019_final.pdf
- [96] NICE Technology appraisal guidance [TA598]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta598>
- [97] Pollard D, Hock E, Stevenson M, Stevens J, Clowes M, Tidy J. Olaparib for maintenance treatment of BRCA-mutated ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy: A Single Technology Appraisal. School of Health and Related Research (SchHARR), 2019. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/NIHR127900/#/>
- [98] SUPPLEMENTARY ANALYSES OF EQ-5D-5L DATA COLLECTED IN SOLO1. Data on file.
- [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] 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/#/>
- [104] 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/#/>
- [105] 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.
- [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.
- [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.
- [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.
- [109] 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.
- [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.

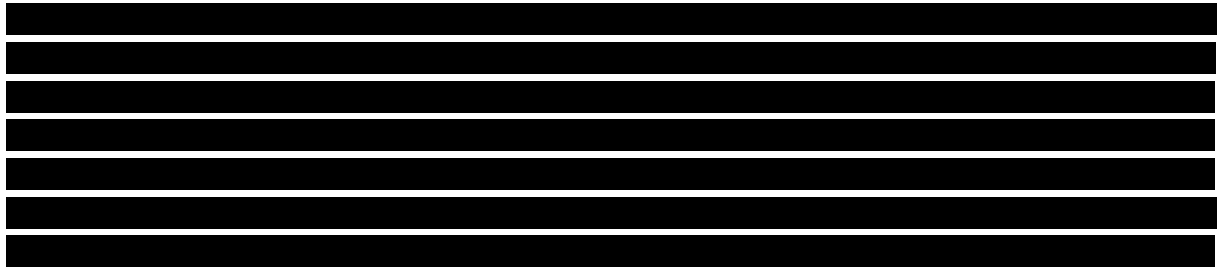
- [119] Hinde S, Epstein D, Cook A, Embleton A, Perren T, Sculpher M. The Cost-Effectiveness of Bevacizumab in Advanced Ovarian Cancer Using Evidence from the ICON7 Trial. *Value Health*. 2016 Jun;19(4):431-9.
- [120] Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, Del Campo JM, Berton-Rigaud 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] Sackeyfio 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] Majdak EJ, Debniak J, Milczek T i wsp. Prognostic Impact of BRCA1 Pathogenic and BRCA1/BRCA2 Unclassified Variant Mutations in Patients with Ovarian Carcinoma. *Cancer* 2005; 104(5): 1004-1012.
- [128] Szatkowski W, Muzykiewicz K, Jasiówka M i wsp. Comparison of effectiveness of treatment of patients with sporadic and germline BRCA1-related ovarian cancer. *Ginekol Pol*. 2016;87(6):422-425. https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.2016.0019/37530
- [129] Menkiszak J, Gronwald J, Górski B i wsp. Hereditary ovarian cancer in Poland. *Int J Cancer*. 2003;106(6):942-5.
- [130] Gronwald J, Ochman K, Debniak J i wsp. Cancer risks in first degree relatives of BRCA I mutation carriers: effects of mutation and proband disease status. *J Med Genet* 2006;43(5):424-428.
- [131] Blecharz P, Szatkowski W, Bodzek M, Łuczynska E. Cechy kliniczne i przebieg choroby u chorych na BRCA1/zależnego raka jajnika. *Ginekol Pol*. 2012, 83, 353-356
- [132] Brozek I, Ochman K, Debniak J i wsp. High frequency of BRCA1/2 germline mutations in consecutive ovarian cancer patients in Poland. *Gynecol On col*. 2008; 108(2): 433-437
- [133] Synowiec A, Wcisło G, Bodnar L i wsp. Clinical features and outcomes of germline mutation BRCA1 -linked versus sporadic ovarian cancer patients. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2016; 14:1. DOI 10.1186/s13053-015-0044-z.
- [134] Kowalik A, Siołek M, Kopczyński J i wsp. BRCA1 founder mutations and beyond in the Polish population: A single-institution BRCA1/2 next-generation sequencing study. *PLoS One*. 2018 Jul 24;13(7):e0201086. doi: 10.1371/journal.pone.0201086.
- [135] 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.
- [136] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Poveda A, Pignata S, Friedlander M, Colombo N, Harter P, Fujiwara K, Ray-Coquard I, Banerjee S, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, Pautier P; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. 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. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1274-1284
- [137] DGL NFZ. Komunikat dotyczący wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych od stycznia do września 2019 r. 6.12.2019. www.nfz.gov.pl
- [138] NHS England: Guidelines for the management of adult patients with gynaecological cancers: North East Yorkshire and Humber Clinical Alliance (Cancer), 2012. <http://www.yhscn.nhs.uk/media/PDFs/cancer/Gynae%20docs/NEYHCA%20Cancer%20Gynae%20CEG%20Guidelines%20for%20the%20Management%20of%20Adult%20Patients%20with%20Gynaecological%20Cancers%202012.pdf>
- [139] https://www.skpp.edu.pl/zakup_dostawa_produkту_leczniczego_olaparib.html

- [140] Hoppenot C, Eckert MA, Tienda SM, et al: Who are the long-term survivors of high grade serous ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 148:204-212, 2018
- [141] Lambert HE, Gregory WM, Nelstrop AE, et al: Long-term survival in 463 women treated with platinum analogs for advanced epithelial carcinoma of the ovary: life expectancy compared to women of an age-matched normal population. *Int J Gynecol Cancer* 14:772-8, 2004
- [142] Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, et al: Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. *Obstet Gynecol* 93:21-4, 1999
- [143] Mai PL, Chatterjee N, Hartge P, et al: Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma. *PLoS One* 4:e4812, 2009
- [144] P Blecharz, R Madry. EP803 The real-world effect of olaparib in BRCA-dependent platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients in Poland. DOI: 10.1136/ijgc-2019-ESGO.853. https://ijgc.bmj.com/content/29/Suppl_4/A443.1
- [145] Vencken PM, Kriege M, Hoogwerf D, et al: Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 22:1346-52, 2011
- [146] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620/resources/olaparib-for-maintenance-treatment-of-relapsed-platinumsensitive-ovarian-fallopian-tube-or-peritoneal-cancer-pdf-82609010538181>
- [147] Raport AOTMiT nr OT.422.105.2019 z 18 grudnia 2019 roku w sprawie leku Lynparza, olaparib, tabletki powlekane à 150 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/286/RPT/286_OT_422.105.2019_opracowanie_RDTL_Lynparza_C56.pdf.
- [148] Rekomendacja nr 16/2016 z dnia 1 kwietnia 2016r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza, olaparyb, kapsułki twarde, 50 mg, 448kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57, C.48)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/002/REK/RP_16_2016_Lynparza.pdf.
- [149] 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
- [150] 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
- [151] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, luty 2020 roku.

10. SPIS TABEL

A large, solid black rectangular area that completely obscures the content of the table. The table structure is not visible due to the redaction.

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE BRCA.



12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia i weryfikacji założeń oryginalnego modelu decyzyjnego zaadaptowanego do warunków polskich.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (poprzez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44] oraz zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska). Dodatkowo przeszukano portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentek z rakiem jajnika – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentek z nowo rozpoznany BRCA-dodatnim rakiem jajnika.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentek poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentek, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i stanami klinicznymi uwzględnionego modelu decyzyjnego.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentek z rakiem jajnika,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentek z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja (np. rak piersi).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

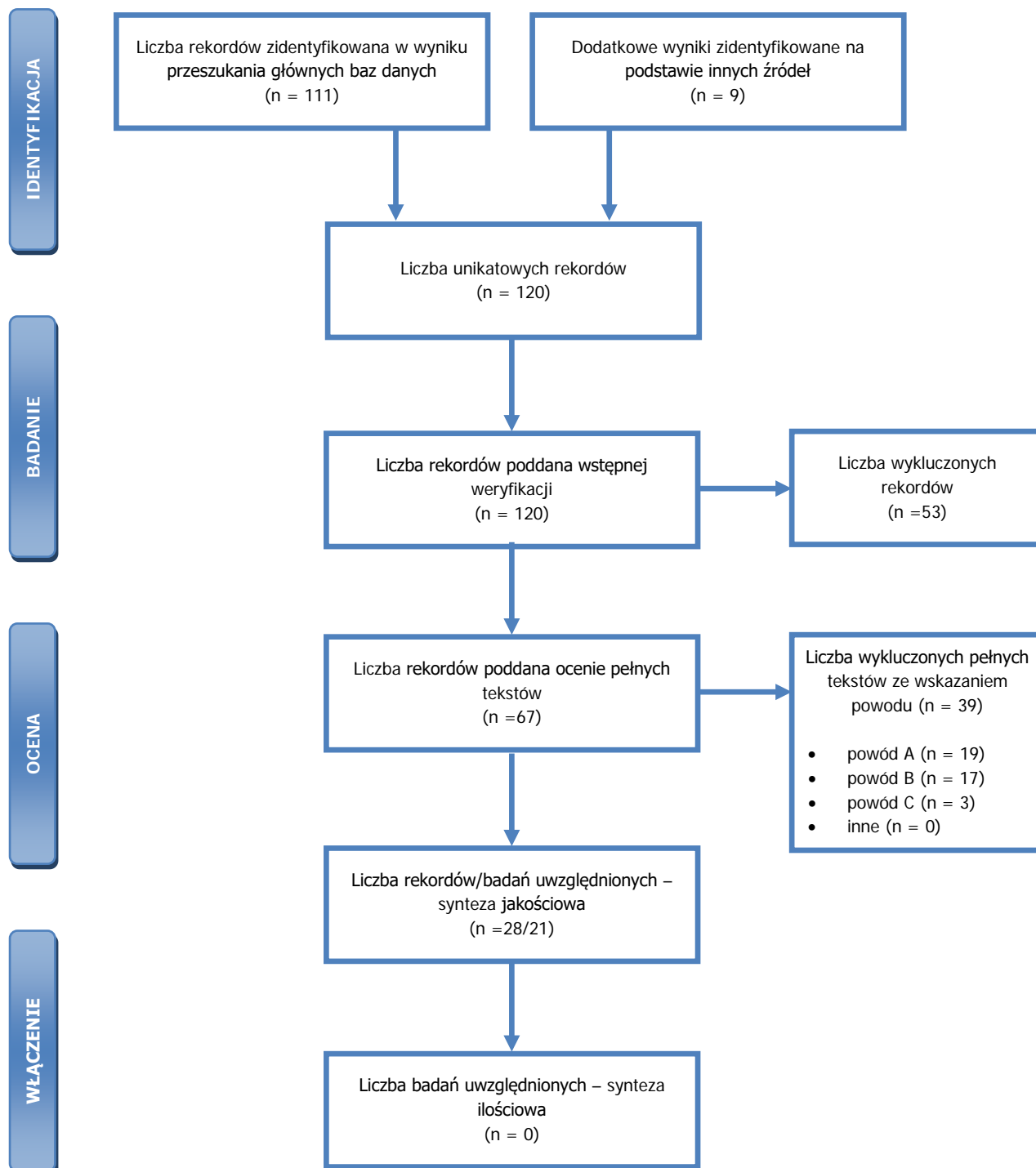
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 37. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 19.11.2019).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	Populacja <i>((ovarian OR ovary) OR (fallopian AND tube) OR (peritoneum OR peritoneal)) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)</i>	176 111	214 314
#2	Interwencja <i>olaparib OR lynparza</i>	1 179	4 478
#3	Punkty końcowe <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilites))</i>	486 487	769 232
#4	Metoda pomiaru <i>hul OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	116 189	9 673
#5	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com PubMed: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 EMBASE: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND ([embase]/!lm NOT [medline]/!lm)	103	8
Suma rekordów		111	
Liczba unikatowych rekordów:		111	
<p>Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie:</p> <p>a) przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44], NIHR Health Technology Assessment programme (https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/), ISPOR Scientific Presentation Database (https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search) oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1;</p> <p>b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*;</p> <p>c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2019, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA+ NOWOTWORY JAJNIKÓW</p>		<p>9</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) analiza danych EQ-5D z badania SOLO-1; materiał dostarczony wraz z modelem oryginalnym [98]; 2) założenia modelu dla olaparybu przedkładanego CADTH [95] 3) Naik i wsp., 2017 [99] 4) Krasner i wsp., 2012 [100] 5) ERG raport dla trabektydyny [101] 6) Raport ERG dla bewacizumabu [102] 7) Raport ERG [50] 8) Raport ERG dla niraparybu [103] 9) Raport ERG dla olaparybu [104] 	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:	120	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:	120	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):	67	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	39	
	wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	19	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	17	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	3	
	inne:	0	
	Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:	<u>28 rekordów [50], [95], [98]-[105], [109]-[126]</u>	

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 36. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 28 rekordów zawierających informacje na temat wag użyteczności związanych z rakiem jajnika (ogółem 21 badań pierwotnych).

Informacje na temat zidentyfikowanych źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności.

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi
1) NICE 2019 [95]	Streszczenie oceny modelu ekonomicznego dla wnioskowanej technologii stosowanej po I linii leczenia (na podstawie wyników badania SOLO-1) dokonane przez kanadyjską agencję HTA (CADTH)	W modelu uwzględniono wagę użyteczności stanu „PFS” wynoszącą 0,86	Waga wyższa od norm populacyjnych z Kanady; brak dokładnych informacji na temat źródła i wartości wszystkich wag użyteczności wykorzystanych w modelu
2) AstraZeneca, 2019 data on file [98]			
3) Naik 2016 [99]	Badanie przekrojowe 1789 pacjentek z Kanady (do 85 pacjentek z rakiem jajnika), EQ-5D, taryfy kanadyjskie	Waga użyteczności: - 0,79 ogółem, - 0,77 wśród pacjentek w ciągu 1. roku od diagnozy i 0,81 u pozostałych - 0,79 wśród aktualnie leczonych i 0,82 leczonych co najmniej 3 miesiące temu lub w ogóle	Populacja badania może zawierać pacjentki z analizowanej populacji; brak danych na temat odsetka pacjentek z analizowanej populacji; niska grupa badania
4) Krasner 2012 [100], Papaioannou 2010 [101]	Wagi użyteczności określone w ramach badania OVA-301 dotyczącego trabektydyny w leczeniu nawrotowego raka jajnika. Kwestionariusz EQ-5D, do 621 pacjentek	W momencie kwalifikacji: 0,78; obniżenie po okresie obserwacji: -0,05 w obydwu grupach [100] <u>Stan „PFS”/stabilna choroba:</u> 0,718 ogółem lub od 0,689 do 0,732 w zależności od grupy badania i okresu wystąpienia wrażliwości na związek platyny); <u>Stan „Progresja”:</u> 0,649 ogółem lub od 0,654 do 0,734 w zależności od grupy badania i okresu wystąpienia wrażliwości na związek platyny [101]	Dotyczy pacjentek z innej populacji, od wystąpienia stanu klinicznego „PFS2” włącznie
5) Edwards 2015 [50], Cooper 2012	Wagi użyteczności określone w ramach badania ICON7 dotyczącego stosowania	Waga użyteczności choroby stabilnej: od 0,6571 (w pierwszych 2 tygodniach	Dane dotyczą również pacjentek przed stanem klinicznym wskazanym we

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi
[102], Duong 2016 [110], Hinde 2016 [119]	standardowej chemioterapii z lub bez bewacyzumabu wśród chorych na zaawansowany rak jajnika po zabiegu chirurgicznym, EQ-5D, do 363 pacjentek/pomiar	chemioterapii) do 0,8129 (tydzień 54+ od randomizacji). Waga użyteczności wśród chorych po progresji (odpowiada stanom „PFS2” i „Progresja” niniejszego modelu): 0,7248 [50], [102] Ekstrapolacja wag użyteczności wskazywała stały wzrost do prawie 160. Tygodnia obserwacji (waga użyteczności około 0,83) [119]. Wagi użyteczności choroby stabilnej (taryfy kanadyjskie): od 0,7252 (1. cykl) do 0,8438 (cykl >18) [110]	wniosku dla Lynparza® (przed i w trakcie chemioterapii I linii) oraz pacjentek z innej populacji (również stopień I i II wg FIGO; bez odpowiedzi na chemioterapię)
6) Edwards 2017 [103], Guy 2019 [114], Oza 2018 [120]	Wagi użyteczności określone w ramach badania NOVA dotyczącego stosowania niraparybu w nawrotowym raku jelita, EQ-5D, do 553 pacjentek/pomiar	Wagi użyteczności przed progresją (stan „PFS2” niniejszego modelu): 0,812 (niraparyb) lub 0,770 (placebo). Wagi użyteczności po progresji (stan „Progresja” niniejszego modelu): 0,728 (niraparyb) lub 0,705 (placebo) [103]. Wagi użyteczności przed progresją (stan „PFS2” niniejszego modelu): 0,849 (niraparyb) lub 0,820 (placebo). Wagi użyteczności po progresji (stan „Progresja” niniejszego modelu): 0,793 (niraparyb) lub 0,775 (placebo) [114]. Waga użyteczności chorych z BRCA+ rakiem jajnika (taryfy US) w zależności od grupy badania oraz typu mutacji: - na początku badania: od 0,815 do 0,838, - przed progresją (stan „PFS2”): od 0,803 do 0,845 , - po progresji: 0,794 do 0,810 [120]	Dotyczy pacjentek z innej populacji, od wystąpienia stanu klinicznego „PFS2” włącznie
7) Tappenden 2015 [104], Hettle 2015 [118]	Wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania 19 dla olaparybu stosowanego w leczeniu nawrotowego raka jajnika, mapowanie FACT-O do EQ-5D, do 247 pacjentek/pomiar	Waga użyteczności stanu przed progresją: 0,77 (w trakcie leczenia) lub 0,71 (po dyskontynuacji leczenia, bez progresji) [104] Wagi użyteczności przed progresją (stan „PFS2” niniejszego modelu): 0,769 . Wagi użyteczności po progresji (stan „Progresja” niniejszego modelu): 0,718 [55], [114]. Algorytm dla wszystkich chorych: 0,745 – 0,0316 (u BRCA+) + 0,0557 (u pacjentek w trakcie leczenia) [118] Algorytm wśród chorych z mutacją BRCA (742 pomiary): = 0,722 + (AE 3–4) x (–0.030) + (both AEs) x (–0.036)	Dotyczy pacjentek z innej populacji, od wystąpienia stanu klinicznego „PFS2” włącznie

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi
		+ (no AEs) x 0.032 + (ongoing treatment = Y) x 0.042	
8) Calhoun 2004 [105]	Ocena wag użyteczności metodą TTO stanów klinicznych dokonana przez 39 pacjentek z rakiem jajnika (CH), 15 kobiet z grupy wysokiego ryzyka (WR), 39 kobiet zdrowych (ZD) i 11 onkologów (ON)	Łagodne vs poważne problemy (CH): - ototoksyczność: 0,95 vs 0,42; - nefrotoksyczność: 0,94 vs 0,40; - neurotoksyczność: 0,92 vs 0,34.	Brak danych dotyczących pacjentek z analizowanej populacji
9) Duong 2016 [109]	Wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania klinicznego GOG 218; konwersja FACT-O TOI do TTO	Waga użyteczności w okresie leczenia: od 0,79 do 0,86 (cykl 21.); Waga użyteczności 6 miesięcy po zakończeniu leczenia: 0,84-0,85 w zależności od leczenia	Dane dotyczą również pacjentek przed stanem klinicznym wskazanym we wniosku dla Lynparza® (przed i w trakcie chemioterapii I linii) oraz pacjentek z innej populacji (również bez odpowiedzi na chemioterapię)
10) Friedlander 2017 [111]	Wagi użyteczności (EQ-5D) zbierane podczas badania AGO-OVAR 16 (pazopanib w leczeniu podtrzymującym pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, I linia), ogółem 883 pacjentek	Waga użyteczności stanu przed progresją (stan „PFS”): 0,79 (pazopanib) lub 0,81 (placebo) Waga użyteczności stanu po progresji (stan „PFS2”): 0,69 (pazopanib) lub 0,77 (placebo)	Dane dotyczą również pacjentek z innej populacji (również bez odpowiedzi na chemioterapię – z chorobą stabilną)
11) Fujiwara 2016 [112]	Wagi użyteczności (EQ-5D) wśród pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika włączonych do badania TRINOVA-1 oceniającego skuteczność trebananib jako terapii dodanej do paklitakselu	Wagi użyteczności w badaniu: od 0,74-0,75 (na początku badania) do 0,72-0,77 w 25 tygodniu badania.	Dotyczy pacjentek z innej populacji, od wystąpienia stanu klinicznego „PFS2” włącznie
12) Gordon 2010 [113]	Badanie obserwacyjne 75 pacjentek z rakiem jajnika z Australii, 884 pomiary SF-6D przez okres >2,5 lat; 79% z nowo zdiagnozowaną chorobą	Wagi użyteczności: - stadium I lub II: 0,74 - stadium III: 0,68 - stadium IV: 0,69 - ogółem: 0,69	Dotyczy szerszej populacji od wnioskowanej; brak wyodrębnienia stanów klinicznych
13) Havrilesky 2012 [115]	Wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania klinicznego dotyczącego porównania schematów chemioterapii wśród pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika; konwersja FACT-G do TTO	Wagi użyteczności w okresie badania (stosowania chemioterapii): od 0,79 do 0,87	Dotyczy pacjentek z innej populacji, od wystąpienia stanu klinicznego „PFS2” włącznie
14) Havrilesky 2009 [116]	Wagi użyteczności określone na podstawie preferencji chorych na raka jajnika oraz ochotników, metoda TTO (podano wartości średnie)	Waga użyteczności: - w momencie testów przesiewowych: od 0,83 do 0,90 - rak w remisji: 0,83 - rak nowo zdiagnozowany: 0,81 - rak nowo zdiagnozowany w trakcie chemioterapii ze zdarzeniami niepożądanymi (AE) stopnia I lub II: 0,60 - rak nawrotowy, odpowiedź na chemioterapię, AE stopnia I lub II: 0,50 - rak nawrotowy, odpowiedź na chemioterapię, AE stopnia III lub IV: 0,61	Dotyczy szerszej populacji od wnioskowanej; brak wyodrębnienia stanów klinicznych

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi
		- zaawansowany rak, nowo zdiagnozowany: 0,55 - nawrotowy rak jajnika: 0,47-0,40	
15) Hess 2010 [117]	Wagi użyteczności określone na podstawie preferencji 41 chorych na raka jajnika oraz 34 onkologów, metoda SG dla 6 stanów klinicznych opisujących chore na zaawansowanego raka jajnika w trakcie chemioterapii	Wagi użyteczności w zakresie od około 0,25 do 0,7 w zależności od liczby i stopnia zaawansowania zdarzeń niepożądanych, skuteczności klinicznej oraz samopoczucia chorego	Dotyczy szerszej populacji od wnioskowanej; brak wyodrębnienia stanów klinicznych
16) Pickard 2016 [121]	Wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania przekrojowego pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika z USA, EQ-5D, 51 pacjentek z rakiem jajnika	Średnia waga użyteczności na poziomie 0,77	Dotyczy szerszej populacji od wnioskowanej; brak wyodrębnienia stanów klinicznych
17) Sackeyfio 2018 [122]	Abstrakt konferencyjny opisujący wyniki badania SOLO2 (olaparyb, tabletki w leczeniu nawrotowego raka jajnika), EQ-5D	Oceniono wpływ progresji i kolejnych linii leczenia na wagi użyteczności. Obniżenie wag użyteczności: - progresja wg komisji centralnej: od 0,042 do 0,050 w zależności od metody konwersji indeksów EQ-5D - progresja wg badacza: od 0,057 do 0,067 w zależności od metody konwersji indeksów EQ-5D - kolejna linia leczenia: od 0,067 do 0,086 w zależności od metody konwersji indeksów EQ-5D Tylko wyniki dla kolejnej linii leczenia przekroczyły minimalne kryterium istotnej zmiany wagi użyteczności Wagi użyteczności (materiał uzyskane od Wnioskodawcy): 0,802 przed progresją i 0,739 po progresji	Dotyczy pacjentek z innej populacji, od wystąpienia stanu klinicznego „PFS2” włącznie
18) Stein 2007 [123]	Wagi użyteczności określone w ramach badania preferencji osób z populacji generalnej US, SG, 38 respondentów. Wagi użyteczności dla chorych na zaawansowanego raka jajnika	Waga użyteczności w zakresie od 0,694 do 0,977 w zależności od wartości podstawowych komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30	Dotyczy szerszej populacji od wnioskowanej; brak wyodrębnienia stanów klinicznych
19) Rowland 2015 [124]	Waga użyteczności określona na podstawie wyników badania klinicznego GOG 152 oceniającego skuteczność drugiej cytoredukcji wśród pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika	Waga użyteczności: - w trakcie chemioterapii: 0,791 - szybki poprawa: 0,779 - długotrwała poprawa (6+ miesięcy): 0,840	Dotyczy szerszej populacji od wnioskowanej; brak wyodrębnienia stanów klinicznych
20) Sun 2002 [125]	Wagi użyteczności określona w ramach oceny preferencji 40 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, TTO, oceniono wpływ zdarzeń niepożądanych w trakcie chemioterapii na	Od braku wpływu (np. łysienie) poprzez zmęczenie (od -0,10 do -0,05) do nudności/wymiotów (od -0,50 do -0,30)	Dotyczy szerszej populacji od wnioskowanej; brak wyodrębnienia stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi
	wagi użyteczności w dwóch momentach leczenia oddzielonych o kilka tygodni,		
21) Van de Vrie 2017 [126]	Wagi użyteczności określone wśród chorych włączonych do badania klinicznego oceniającego skuteczność laparoskopii przed zabiegiem chirurgicznym wśród chorych z podejrzeniem zaawansowanego raka jajnika, EQ-5D, do 201 pacjentek/pomiar	Waga użyteczności chorych: - przy randomizacji: od 0,63 do 0,69 - w trakcie leczenia: od 0,69 do 0,72 - po zakończeniu leczenia: od 0,69 do 0,71	Dotyczy szerszej populacji od wnioskowanej; brak wyodrębnienia stanów klinicznych

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania olaparybu (tabletki) w leczeniu podtrzymującym BRCA-dodatniego raka jajnika (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania olaparybu (tabletki) w leczeniu podtrzymującym raka jajnika,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentki z istotnie innej populacji od wnioskowanej (np. leczenie raka piersi),
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak olaparybu w tabletkach, np. olaparyb w kapsułkach w leczeniu nawrotowego raka),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Tabela 39. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
Łącznie	-	Łącznie	<i>((((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT ((humans[mesh] AND animals[mesh:noexp]))</i>	Łącznie	<i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i>

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

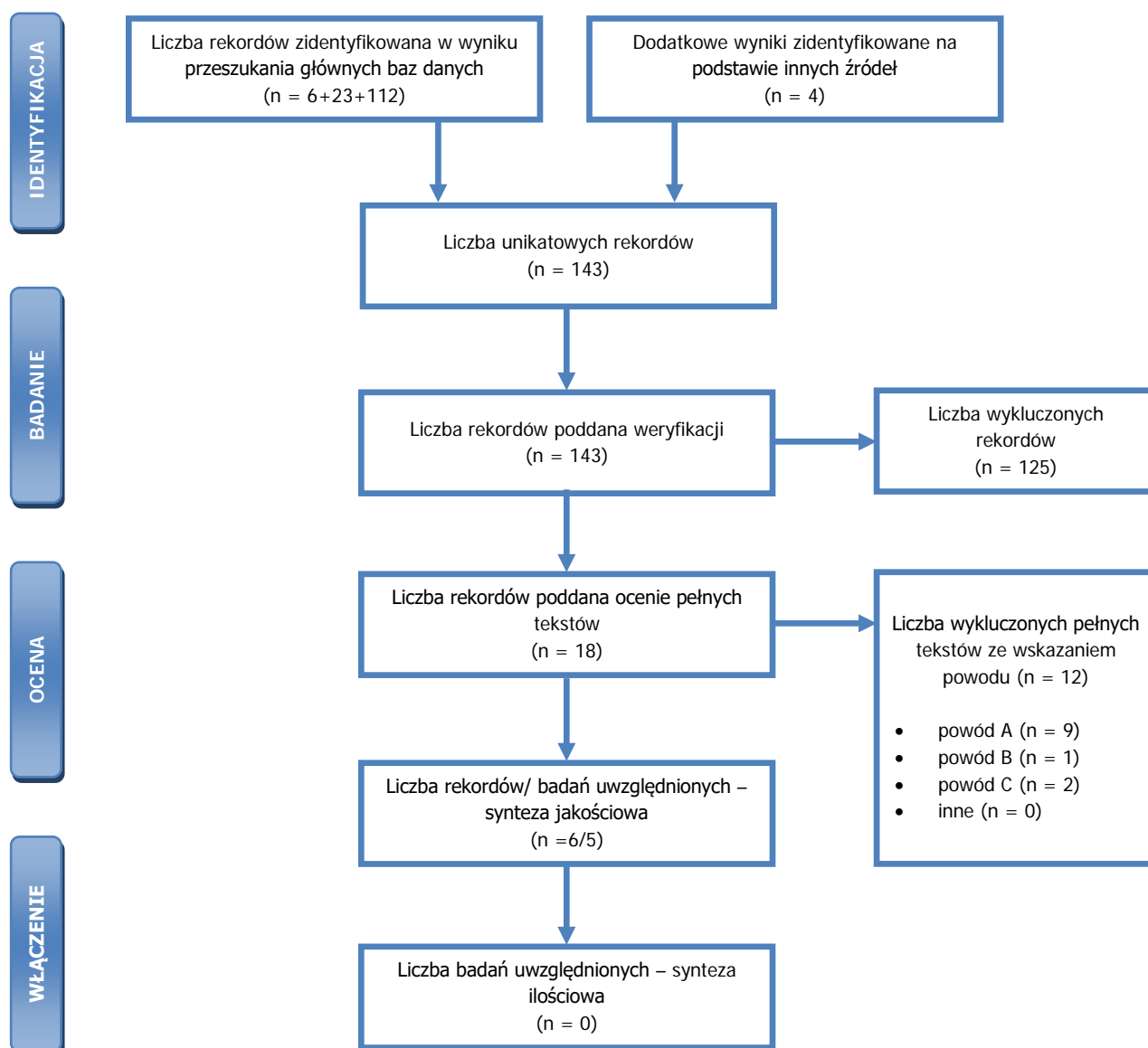
Tabela 40. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 18.11.2019).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>olaparib OR lynparza</i>	6	1 177	4 478
#2	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	807 826	1 125 345

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR ((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT (humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>			
#3	<p>Podsumowanie CRD: #1 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	6	23	112
	Suma rekordów		141	
	Liczba unikatowych rekordów:		139	
	Dodatkowe źródła informacji*:		4	
	Summaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		143	

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		143	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		18	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:		12	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		9 (olaparyb w kapsułkach w leczeniu nawrotowego raka jajnika)	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		1	
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		2	
	• inne:		0	
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		6 (5) [88], [89], [94], [95], [96], [97]	

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 37. selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 5 badań opisanych w 6 rekordach.

12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 43. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	Luty 2020
	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 3.6.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 stycznia 2020
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje listopad 2019
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 30- Tabela 31.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 30- Tabela 31.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	TAK	Tabela 30- Tabela 31.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	TAK	Tabela 30- Tabela 31.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? 	TAK	Tabela 30- Tabela 31.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 29.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 29.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast 	TAK	Tabela 30- Tabela 31.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

	oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Tabela 30- Tabela 31.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	[REDAKOWANE]			
pkt 1	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	-
pkt 2	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których 	TAK	Rozdział 4.2.	-

	ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabela 39., Tabela 40	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Tabela 37.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie 	TAK	Rysunek 37.	-

	selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rysunek 36.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są 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 przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z 	TAK	Rozdział 9.	

	zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono

Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)

4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-

4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-

4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne kliniczne vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytucznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono	TAK	Rozdział 3.8.	-

	rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?			
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) 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;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.