



**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 WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, luty 2020

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Analizę wpływu na budżet 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 wpływu na budżet	Imię i nazwisko	Wkład pracy
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza wpływu na budżet 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 WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE	5
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	11
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	11
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA	13
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	19
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY	19
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	25
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	30
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE	52
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU	52
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	56
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	57
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	61
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO	61
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY	62
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	79
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	92
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	96
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	96
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	96
8. OGRANICZENIA ANALIZY	97
9. DYSKUSJA	98
10. WNIOSKI KOŃCOWE	102
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ	103
12. BIBLIOGRAFIA	105
13. SPIS TABEL	112
14. SPIS RYSUNKÓW	114
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	115

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BRCA	ang. <i>Breast cancer susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
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
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
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, 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> ; <i>Polimeraza poli-ADP-rybozy</i>
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
PFS	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
■	■
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z 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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowiły dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, zaawansowanym 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),
- 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; ustalono, że stosowanie olaparybu pod postacią tabletek i olaparybu pod postacią kapsułek wiąże się z takimi samymi efektami zdrowotnymi jeżeli weźmie się pod uwagę różnice w biodostępności tych postaci farmaceutycznych i wynikające z tego różnice w schemacie dawkowania [41] (O),
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentek, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentek z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 6 lat realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

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

W chwili obecnej, większość pacjentek z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania wnioskowanej technologii. W scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentek.

Uwzględniono wnioskowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na [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.

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

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

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

- w przypadku nowo zdiagnozowanego raka:
 - liczby zdiagnozowanych przypadków raka jajnika (C56 wg ICD-10), raka przestrzeni zaotrzewnowej (C48 wg ICD-10) i raka innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57 wg ICD-10) u kobiet w wieku 15 lat i więcej w latach 1999 – 2016 zgodnie z informacjami z Krajowego Rejestru Nowotworów [56];
 - odsetka zaawansowanego raka (rak regionalny lub dystalny) wśród kobiet zdiagnozowanych w 2016 roku [62];
 - odsetka pacjentek z mutacjami germinalnymi genów BRCA określonego na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce [79], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [133], [134];
 - odsetka pacjentek z mutacjami somatycznymi genów BRCA określonego na podstawie informacji przedstawionych w [80];
 - odsetka chorych z rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (G2 lub G3) określonego na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce [127], [128], [131], [132], [133];
 - odsetka chorych otrzymujących chemioterapię w I linii leczenia określonego na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce [127], [131], [133];
 - odsetka chorych z odpowiedzią po chemioterapii I linii określonego na podstawie danych z analizy grupy pacjentek włączanych do badań dla olaparybu;

- odsetka chorych, u których przeprowadzane są testy genetyczne na obecność mutacji genu BRCA określonego na podstawie założeń analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania olaparybu pod postacią kapsułek (od 2. roku horyzontu czasowego analizy dla olaparybu pod postacią kapsułek) [55];
- w przypadku nawrotowego raka:
 - informacji z uchwał Rady NFZ dotyczących liczby chorych stosujących olaparyb w programie B.80. „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” [106], [107], [108],
 - informacji od Wnioskodawcy w zakresie liczby pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem (kapsułki) w latach 2017 – 2019;
 - odsetka pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem, u których w przypadku braku zastosowania olaparybu po I linii chemioterapii, wystąpieniu progresji choroby i odpowiedzi na kolejną linię chemioterapii możliwe jest zastosowanie olaparybu (kapsułki) w leczeniu raka nawrotowego po kolejnej linii chemioterapii.

Na podstawie ww. danych określono liczbę pacjentek, które co roku mogą rozpoczynać leczenie olaparybem w leczeniu nowo zdiagnozowanego (tylko tabletki) lub nawrotowego (kapsułki lub tabletki) raka.

Przy uwzględnieniu danych na temat czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem pochodzących z badań SOLO-1 (nowo zdiagnozowany rak) i SOLO-2 (rak nawrotowy) określono liczebność całkowitą pacjentek, które mogłyby stosować wnioskowaną technologię w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet (pacjentki rozpoczynające leczenie w danym roku oraz pacjentki kontynuujące leczenie rozpoczęte w latach poprzednich).

W analizie uwzględniono również konsekwencje stosowania olaparybu (tabletki) po I linii chemioterapii pod postacią mniejszej liczby pacjentek z rakiem nawrotowym rozpoczynających leczenie olaparybem. Aspekt ten wynika z faktu, iż stosowanie olaparybu (tabletki) po I linii chemioterapii uniemożliwia ponowne stosowanie inhibitora PARP w kolejnej linii leczenia ze względu na brak lub niewielkie efekty takiej terapii i zapisy programu lekowego dla olaparybu stosowanego w raku nawrotowym [37].

Co więcej, leczenie podtrzymujące olaparybem nowo zdiagnozowanego raka wiąże się z mniejszą częstotliwością występowania progresji choroby względem placebo [41], co przekłada się na niższą liczbę pacjentek, u których stwierdza się raka nawrotowego i u których zalecane byłoby stosowanie inhibitora PARP w kolejnej linii (o ile nie byłby stosowany wcześniej).

Liczebność grupy pacjentek, u których leczenie olaparybem po I linii chemioterapii uniemożliwia ponowne stosowanie inhibitora PARP po progresji choroby określono na podstawie oceny liczebności pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem (kapsułki) w 2019 roku (liczebność ta stanowiła ██████████ wszystkich pacjentek, które w 2019 roku po chemioterapii I linii mogłyby rozpocząć stosowanie olaparybu, tabletki w przypadku dostępności tego leczenia i przeprowadzenia testów na obecność mutacji BRCA u wszystkich chorych) oraz czasu do rozpoczęcia leczenia inhibitorem PARP w kolejnej linii leczenia pacjentek z grupy kontrolnej badania SOLO-1 (uwzględniono czas do wystąpienia progresji choroby i odpowiedzi na chemioterapię kolejnej linii przed rozpoczęciem leczenia raka nawrotowego olaparybem).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [151].

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

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.



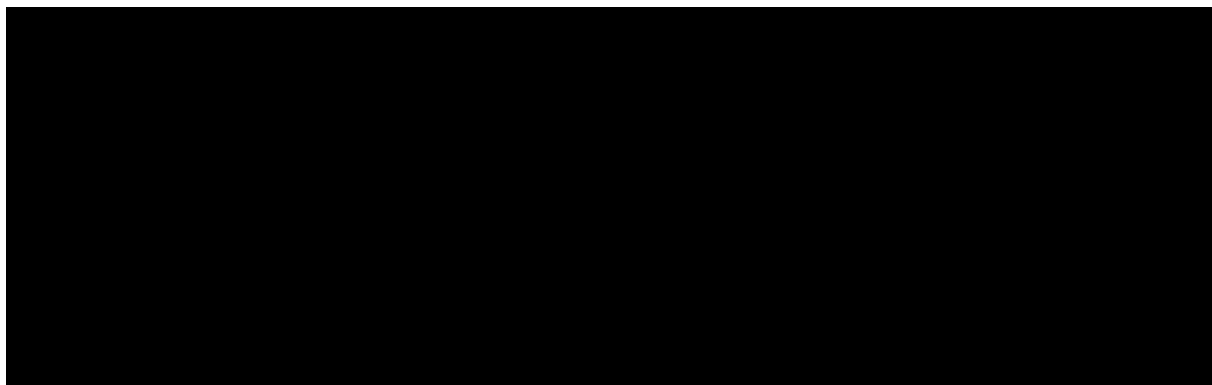
WYNIKI I WNIOSKI

Ustalono, że

Zastosowanie wnioskowanej technologii po I linii chemioterapii (wśród chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem) zmniejszy wykorzystanie olaparybu w kolejnych liniach. Niemniej jednak, ogólna liczba pacjentek stosujących olaparyb wzrosła w horyzoncie czasowym niniejszej analizy ze względu na wcześniejsze rozpoczęcie stosowania olaparybu u niektórych pacjentek oraz możliwości rozpoczęcia leczenia olaparybem u dodatkowych pacjentek, które w chwili obecnej nie dożywają lub tracą możliwość spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia raka nawrotowego olaparybem.

Liczba pacjentek stosujących olaparyb (rozpoczynających i kontynuujących terapię) niezależnie od wskazania wzrosła z:

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



Za obserwowany wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego odpowiada przede wszystkim wyższa liczba pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem w ramach nowego scenariusza (dodatkowe pacjentki, które w chwili obecnej nie dożywają lub tracą możliwość spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia raka nawrotowego olaparybem).

Wynika to z faktu, iż zastosowanie olaparybu w leczeniu raka nawrotowego jest możliwe w chwili obecnej w przypadku [redacted] pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem (po wystąpieniu progresji i uzyskaniu odpowiedzi na kolejną linię chemioterapii); pozostałe pacjentki [redacted] nowo zdiagnozowanych chorych) tracą możliwość stosowania skutecznej opcji terapeutycznej jaką jest wnioskowana technologia (nie dożywają lub tracą możliwość spełnienia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego leczenia raka nawrotowego olaparybem).

Wzrost liczebności grupy pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem co roku przekłada się na wzrost całkowitej liczby pacjentek leczonych olaparybem w danym roku.

Wzrostu wydatków z budżetu płatnika wynikającego z objęcia refundacją leczenia olaparybem dodatkowych pacjentek w przypadku refundacji wnioskowanej technologii na wcześniejszych etapach leczenia [redacted]



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.



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 przeprowadzonego w analizie ekonomicznej [151] świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii w ww. wskazaniu [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]

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, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród chorych z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie wymienione wyżej korzyści kliniczne [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przedstawiona kwota docelowych dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) 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. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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

- populację stanowiły dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym i platynowrażliwym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których potwierdzono obecność mutacji germlinalnej lub somatycznej genu BRCA (P),
- 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”) 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; ustalono, że stosowanie olaparybu pod postacią tabletek i olaparybu pod postacią kapsułek wiąże się z takimi samymi efektami zdrowotnymi jeżeli weźmie się pod uwagę różnice w biodostępności tych postaci farmaceutycznych i wynikające z tego różnice w schemacie dawkowania [41] (O),
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentek, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie chorych z analizowanej populacji

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

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 germinalnej 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 germinalnej 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 schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny) – **zwana dalej subpopulacją pacjentek z rakiem nawrotowym**.

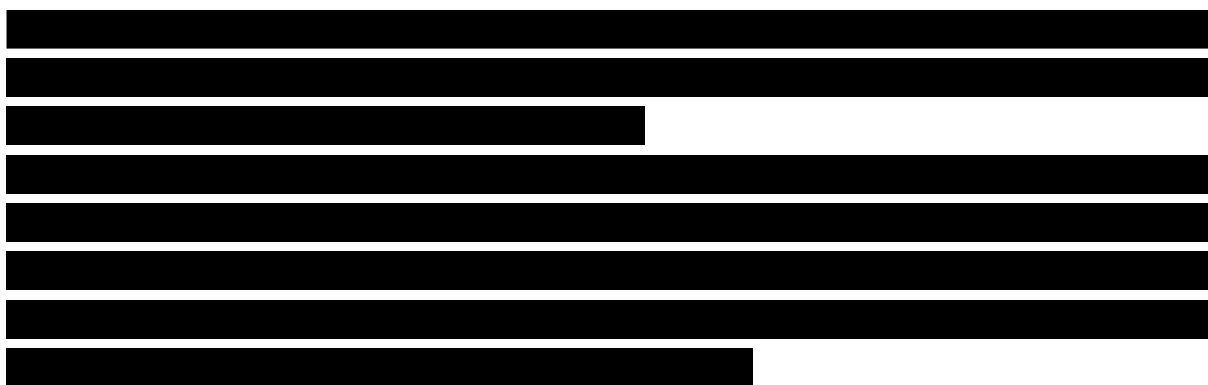
W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentkami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych stosowania wnioskowanej technologii) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.). W chwili obecnej, większość pacjentek z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania wnioskowanej technologii (pacjentki z rakiem nawrotowym mają możliwość stosowania olaparybu pod postacią kapsułek; nieliczna grupa pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem ma możliwość stosowania olaparybu pod postacią tabletek w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej [147]). Mając na uwadze niewielką liczbę pacjentek aktualnie stosujących olaparyb pod postacią tabletki i brak informacji na temat kosztu tego leczenia, w scenariuszu istniejącym konserwatywnie założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentek.

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [151].

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



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

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych po 150 mg lub 100 mg olaparybu w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” [40].

Proponowany program lekowy uwzględnia dwie subpopulacje chorych, różniące się wskazaniem do stosowania wnioskowanej technologii: pierwsza subpopulacja uwzględnia pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem po chemioterapii I linii; druga – pacjentki z nawrotowym i platynowrażliwym rakiem po chemioterapii kolejnych linii (co najmniej wśród pacjentek, u których po chemioterapii I linii wystąpiła progresja/nawrót choroby i które ponownie były leczone schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny).

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [37]. Niemniej jednak, nieliczna grupa pacjentek ma możliwość jej stosowania w ramach ratunkowego dostępu [147] oraz preparaty olaparybu pod postacią kapsułek refundowane są we wskazaniu analogicznym do drugiego wskazania z wyżej wymienionych.

[REDACTED]

Zaobserwowano, że w przypadku uwzględnienia różnic [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.

Aspekt	Wartość
Wnioskowana technologia	
Nazwa handlowa	Lynparza®
Substancja czynna	olaparibum
Kod ATC	L01XX46 [33]
Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu	16 grudnia 2014 roku (olaparyb, kapsułki) 12 czerwca 2019 roku (tabletki we wnioskowanym wskazaniu; nr EU: EU/1/14/959/002 i EU/1/14/959/004)

[†] Refundowany lek olaparybu różni się od wnioskowanej technologii postacią farmaceutyczną (kapsułki vs tabletki powlekane), 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), zarejestrowanymi wskazaniami oraz wskazaniami objętymi refundacją (w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia w odniesieniu do refundacji wnioskowanej technologii).

Aspekt	Wartość
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane
Zawartość opakowania	56 tabletek po 150 mg lub 100 mg
Kod(y) EAN	05000456031318, 05000456031325
DDD	Brak [33]; przyjęto PDD na poziomie 4 tabletek na dobę
Kategoria dostępności leku	Rpz
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca AB
Sugerowany sposób finansowania	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])

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 (taka sama cena obydwu prezentacji, niezależnie od zawartości substancji czynnej) w niniejszym opracowaniu dawkowanie wnioskowanej technologii oparto na liczbie tabletek przyjmowanych przez pacjentki z analizowanej populacji w ciągu doby (4 tabletki, niezależnie od grupy pacjentek i wystąpienia zdarzeń niepożądanych).

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 [151]. W przypadku chorych 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].

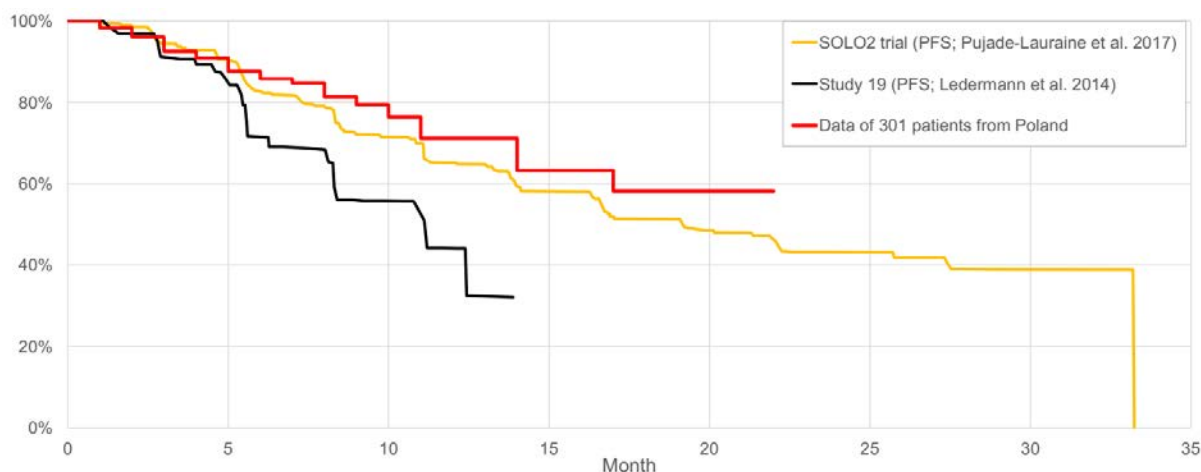
Przy ocenie długości stosowania wnioskowanej technologii wśród chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem po I linii chemioterapii obliczenia oparto na wynikach badania SOLO-1; wśród chorych na nawrotowego raka na podstawie wyników badania SOLO-2 [136] (por. informacje w [151]).

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.

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].

W opracowaniu uwzględniono długość stosowania olaparybu pod postacią kapsułek określoną na podstawie wyników badania SOLO-2.

Dane z badania SOLO-2 odzwierciedlają w większym stopniu długość stosowania olaparybu pod postacią kapsułek w warunkach polskich (por. wykres poniżej uwzględniający zebrane przez Wnioskodawcę dane dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem pod postacią kapsułek wśród pacjentek z Polski).



Rysunek 1. Krzywe Kaplan-Meier dla 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 uczestniczek badania 19 i badania SOLO-2 [144].

Dane dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem (pod postacią odsetka pacjentek kontynuujących leczenie w kolejnych miesiącach okresu obserwacji), uwzględniające dojrzałe dane z badania klinicznego SOLO-1 (tj. bez ekstrapolacji w nowo zdiagnozowanym raku) oraz częściowo ekstrapolowane dane z badania SOLO-2 (por. informacje w [151]), przedstawiono na rysunku poniżej.

Dane dotyczące kontynuacji leczenia olaparybem w badaniu SOLO-1

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

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

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

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30].

Co więcej, w ramach analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [151] nie zidentyfikowano istotnych kategorii kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy.

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytocznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ), która odpowiada jednocześnie perspektywie wspólnej (NFZ + pacjenta).

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu

pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii).

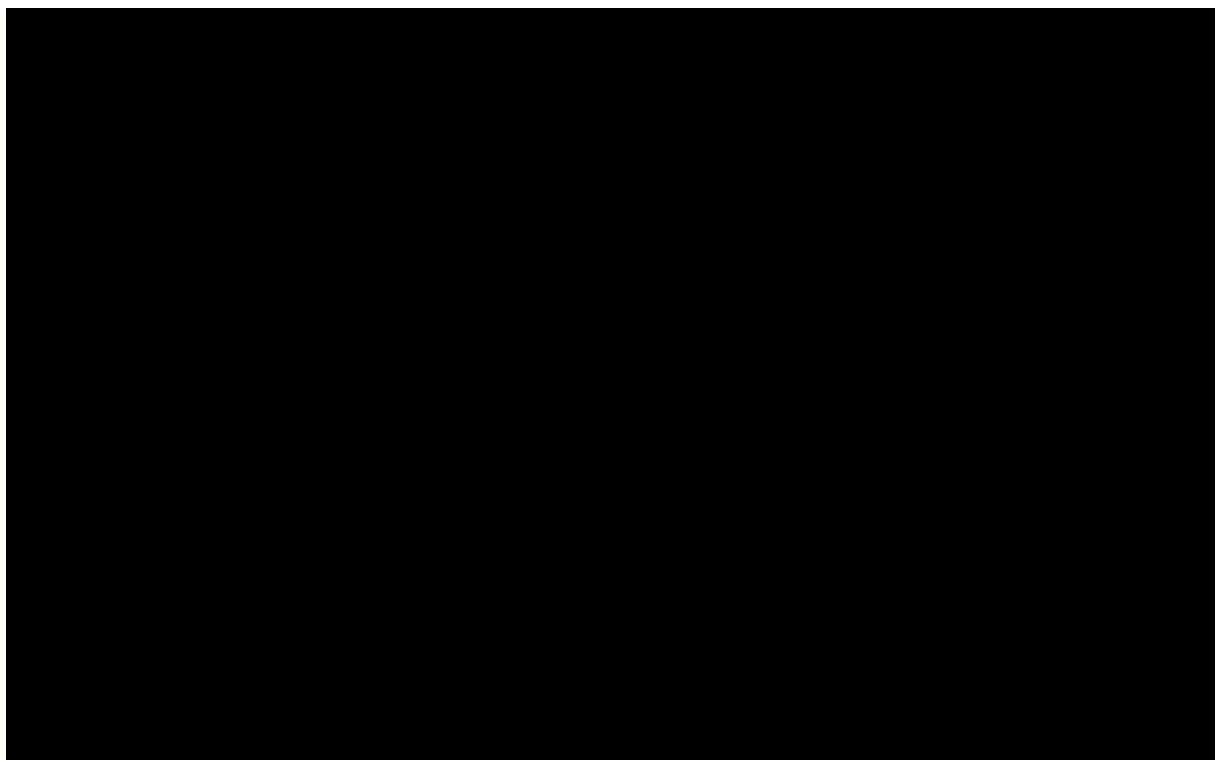
Można przypuszczać, że ze względu na charakter dawkowania wnioskowanej technologii w leczeniu nowo zdiagnozowanych nowotworów (powyżej 2 lat tylko u chorych z częściową odpowiedzią[†]; por. rysunek 2 na stronie 18.) oraz refundację olaparybu pod postacią kapsułek w leczeniu nawrotowego raka (wśród chorych z rakiem nawrotowym, którzy rozpoczynają terapię wnioskowana technologia będzie zastępować lek z tą samą substancją czynną, różniący się wyłącznie postacią farmaceutyczną) moment stabilizacji analizowanego rynku powinien wystąpić szybko – będzie wynosił co najmniej 2 lata w sytuacji stałej liczby pacjentek rozpoczynających leczenie każdego roku.

Zasadność przyjęcia okresu nie krótszego niż 2 lata potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Lynparza® (olaparyb, tabletki), stosowanego w analizowanym wskazaniu, będzie obowiązywać przez okres 2 lat po wydaniu decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia. Niemniej jednak wysoce prawdopodobne jest zdarzenie, że refundacja wnioskowanej technologii będzie przedłużana na kolejne lata.

Potwierdzeniem przyjęcia dłuższego niż 2 lata horyzontu czasowego są również informacje na temat liczby pacjentek stosujących olaparyb pod postacią kapsułek. Ekstrapolacja dostępnych danych NFZ (por. informacje przedstawione w rozdziale [REDACTED])

[REDACTED]

[†] Zgodnie z wynikami badania SOLO-1: 17,3% pacjentek z grupy badanej stosowało wnioskowaną technologię przez okres powyżej 24 miesięcy; 10,4% – powyżej 25 miesięcy; 8,5% – powyżej 26 miesięcy; 7,5% – powyżej 27 miesięcy; 5,4% – powyżej 30 miesięcy; żadna z pacjentek nie stosowała wnioskowanej technologii po 51. miesiącu obserwacji.



[Redacted text block]

Powyższe może wynikać z dwóch aspektów: stale rosnącej liczby pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem (kapsułki) każdego kolejnego roku i/lub długiego czasu leczenia z wykorzystaniem olaparybu pod postacią kapsułek.

[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.

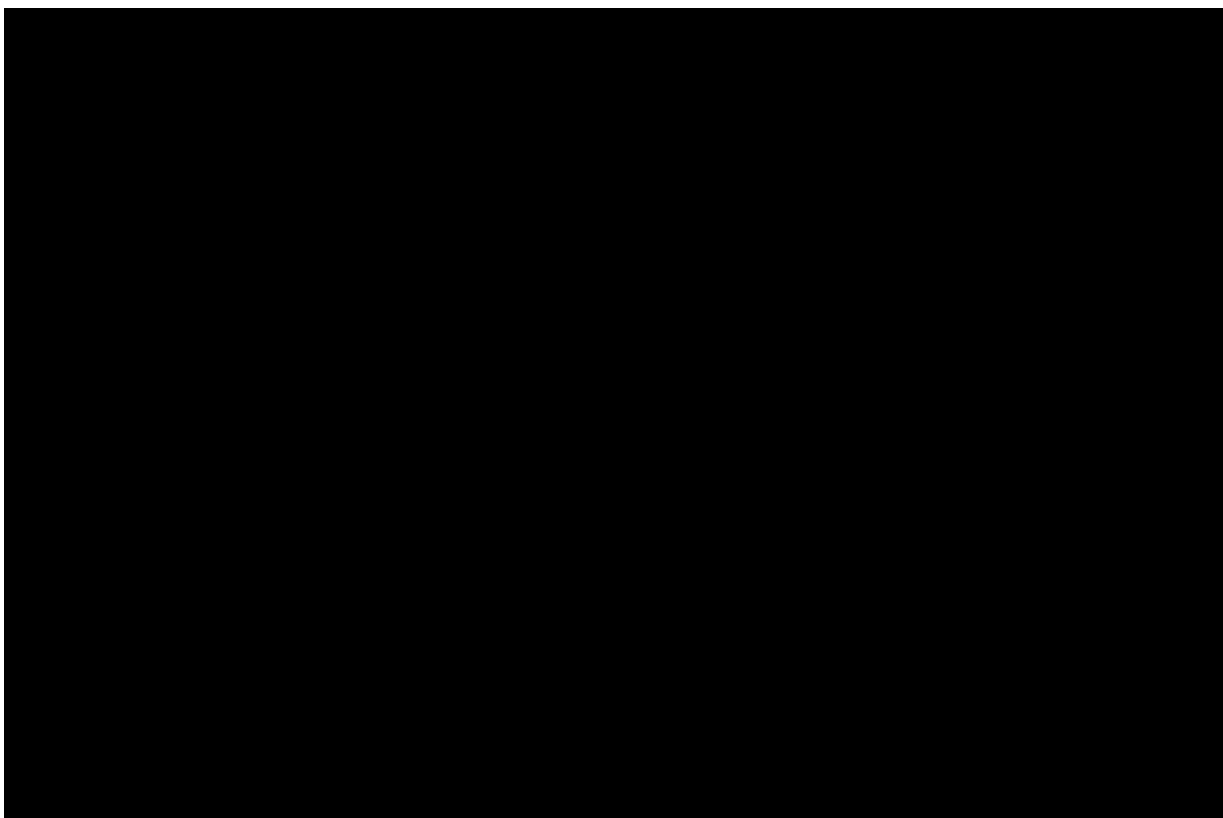


[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

Lek olaparybu pod postacią kapsułek jest pierwszym lekiem celowanym refundowanym w Polsce w leczeniu pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Wnioskowana technologia, jako kolejne leczenie celowane, prawdopodobnie zostanie wdrożona szybciej niż miało to miejsce w przypadku olaparybu pod postacią kapsułek, również biorąc pod uwagę wskazanie do stosowania (ci sami lekarze prowadzą terapię pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem i pacjentek rakiem nawrotowym).

Niemniej jednak konsekwencją zastosowania olaparybu wśród pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jest brak możliwości zastosowania inhibitora PARP na kolejnych liniach leczenia (w przypadku dalszego postępu choroby i uzyskania odpowiedzi na chemioterapię kolejnej linii).

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.



Oznacza to, że w przypadku refundacji wnioskowanej technologii wśród chorych na nowo zdiagnozowanego raka redukcji ulegnie liczba chorych na raka nawrotowego, u których możliwe będzie leczenie olaparybem.

Zgodnie z wynikami badania SOLO-1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentkami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych stosowania olaparybu pod postacią tabletek powlekanych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentek, które mogłyby stosować wnioskowaną technologię w danym roku w Polsce (por. rozdział 2.5.1.). Uwzględniono wszystkie różniące koszty bezpośrednie medyczne w okresie podawania porównywanych technologii oraz po jego zakończeniu (od włączenia do obserwacji do końca horyzontu czasowego BIA).

2.4.1. SUBPOPULACJA PACJENTEK Z RAKIEM NOWO ZDIAGNOZOWANYM

W chwili obecnej, tylko część pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem (chore w okresie od diagnozy choroby do jej progresji lub nawrotu) ma możliwości stosowania olaparybu. W tej grupie chorych stosowanie inhibitorów PARP nie jest powszechnie dostępne w Polsce – nieliczna grupa pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem ma możliwość stosowania olaparybu pod postacią tabletek w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej [147] lub w ramach badań klinicznych czy niepublicznych (finansowanych przez Wnioskodawcę) programów wczesnego dostępu do leku.

Do 12 czerwca 2019 roku (moment rejestracji centralnej wnioskowanej technologii) do programu wczesnego dostępu włączono [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ponieważ wszystkie chore miały całkowitą odpowiedź na leczenie wydaje się wysoce prawdopodobne, że w momencie inicjalizacji proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii, większość chorych zakończy 2-letni okres leczenia finansowanego przez Wnioskodawcę. Tym samym płatnik publiczny nie będzie ponosił kosztu leczenia lub będzie dodatkowo obciążony nieznacznym kosztem kontynuacji leczenia tych pacjentek ([REDAKTOWANE] jeżeli proponowany program lekowy będzie realizowany od 1 stycznia 2021 roku).

Zgodnie z pozytywną opinią Prezesa AOTMiT, jedna pacjentka z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika uzyskała możliwość leczenia olaparybem pod postacią tabletek w ramach ratunkowego dostępu [147]. Na podstawie tej opinii, inne pacjentki cechujące się zbliżonymi charakterystykami choroby będą mogły

stosować wnioskowaną technologię. Niemniej jednak pacjentek tych nie będzie dużo i nie będą one leczone przez długi okres (jednorazowy dostęp uzyskuje się na 3 miesiące), co oznacza, że przy całkowitej liczebności populacji docelowej uwzględnionej w niniejszej analizie (kilkaset pacjentek rocznie), wpływ pacjentek z ratunkowego dostępu do świadczeń na wyniki niniejszej analizy nie będzie istotny. Co więcej nie jest możliwe przewidzenie, ile pacjentek będzie stosować wnioskowaną technologię w ramach tego narzędzia finansowania.

Tym samym w scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem – uwzględniono stosowanie samej obserwacji (schemat „placebo”) [151].

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [151] w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między stosowaniem wnioskowanej technologii w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka a komparatorem w zakresie efektów zdrowotnych. W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe skuteczności klinicznej porównywanych interwencji. Uwzględniono wyniki modelu Analizy ekonomicznej [151] pod postacią rocznego kosztu lub zużycia zasobu medycznego, będącego konsekwencją różnicy w skuteczności porównywanych interwencji.

W analizie przyjęto, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje jej wykorzystanie u wszystkich pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem, u których w danym roku możliwe jest rozpoczęcie jej stosowania (100% „przejęcie” schematu „placebo” w nowym scenariuszu). Wydaje się, że w przypadku braku alternatywy terapeutycznej (obecnie tylko obserwacja wśród pacjentek na nowo zdiagnozowanego raka po chemioterapii I linii) i dostępnych dowodów naukowych potwierdzających wysoką skuteczność wnioskowanej technologii względem placebo [41], stosowanie wnioskowanej technologii dotyczyć będzie wszystkich pacjentek, u których wykazano spełnienie kryteriów realizacji proponowanego programu lekowego.

Na uwagę zasługują fakt, że zgodnie z zapisami programu lekowego, wśród chorych na nowo zdiagnozowanego raka u których zastosowany będzie olaparyb (tabletki) w nowym scenariuszu, nie będzie możliwe ponowne zastosowanie inhibitora PARP w przypadku postępu choroby [37].

Niektóre pacjentki z nowo zdiagnozowanym rakiem, u których nastąpi progresja/nawrót choroby (i zmiana klasyfikacji raka na nawrotowy) mogą się kwalifikować do stosowania olaparybu w raku nawrotowym. Te pacjentki w scenariuszu istniejącym stosują olaparyb pod postacią kapsułek (tj. w przypadku następującej sekwencji zdarzeń: diagnoza raka → chemioterapia I linii → odpowiedź na chemioterapię → brak leczenia podtrzymującego nowo zdiagnozowanego raka olaparybem →

nawrót/progresja choroby po 6 miesiącu od zakończenia leczenia = klasyfikacja do raka nawrotowego → chemioterapia II linii → odpowiedź na chemioterapię → leczenie podtrzymujące olaparybem [37], [135], [136]). Jednak w przypadku wcześniejszego zastosowania olaparybu (w leczeniu raka nowo zdiagnozowanego) te pacjentki nie będą mogły stosować olaparybu w przypadku dalszego postępu choroby (tj. w przypadku następującej sekwencji zdarzeń: diagnoza raka → chemioterapia I linii → odpowiedź na chemioterapię → leczenie podtrzymujące nowo zdiagnozowanego raka olaparybem → brak postępu choroby lub progresja/nawrót choroby i klasyfikacja do raka nawrotowego → chemioterapia II linii → odpowiedź na chemioterapię → brak możliwości ponownego leczenia inhibitorem PARP [37], [135], [136])).

Przedstawiony powyżej aspekt został uwzględniony w niniejszym opracowaniu – w nowym scenariuszu uwzględniono konsekwencje stosowania olaparybu pod postacią tabletek w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka pod postacią redukcji liczby pacjentek z rakiem nawrotowym rozpoczynających leczenie olaparybem pod postacią kapsułek.

Odsetek takich pacjentek określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [151] [REDACTED]

[REDACTED]

2.4.2. SUBPOPULACJA PACJENEK Z RAKIEM NAWROTOWYM

W chwili obecnej, pacjentki z rakiem nawrotowym mają możliwość stosowania olaparybu pod postacią kapsułek w ramach programu lekowego B.80. „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” [37].

Tym samym w przypadku subpopulacji chorych z rakiem nawrotowym uwzględniono stosowanie olaparybu pod postacią kapsułek w scenariuszu istniejącym, zgodnie z istniejącym programem lekowym B.80.

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

zróźnicowania (ang. *high grade*, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej”. Kryterium histologiczne leczenia (rak surowicy) zostało pominięte, co przy konieczności wykazania obecności mutacji w genie BRCA nie spowoduje napływu nowych pacjentek z rakiem nawrotowym do programu leczenia olaparybem – brak lub bardzo niewielka liczba chorych na zaawansowanego raka jajnika o niskim stopniu zróźnicowania, z mutacją w genie BRCA o podtypie innym niż surowicy.

O powyższym świadczą opinie ekspertów [REDACTED]

[REDACTED] oraz dane z badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce.

Co istotne, zgodnie z opiniami ekspertów, [REDACTED]

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

Tym samym w przypadku subpopulacji pacjentek z nawrotowym rakiem, w ramach niniejszego opracowania uwzględniono wyłącznie dwie technologie lekowe: lek olaparybu pod postacią kapsułek (scenariusz istniejący i nowy scenariusz) oraz lek olaparybu pod postacią tabletek powlekanych (nowy scenariusz).

Wyłącznie w ramach analizy wrażliwości uwzględniono potencjalny napływ dodatkowych pacjentek z rakiem nawrotowym do programu lekowego – w ramach tego scenariusza założono wzrost liczebności populacji chorych stosujących olaparyb w leczeniu nawrotowego raka [REDACTED]

Zgodnie z informacjami przedstawionymi wcześniej w tej subpopulacji chorych na raka nawrotowego aktualnie stosowany jest olaparyb pod postacią kapsułek. Ze względu na niewykazanie różnic w skuteczności stosowania olaparybu pod różnymi postaciami farmaceutycznymi (co zostało również potwierdzone przez opinie zagranicznych agencji HTA, w tym brytyjskiej agencji NICE [146] i australijskiej agencji PBAC [94]), pod warunkiem zachowania zalecanego schematu dawkowania, w obrębie tej subpopulacji chorych uwzględniono wyłącznie koszt olaparybu jako jedyny bezpośredni medyczny koszt różniący porównywane schematy leczenia (por. informacje przedstawione w Analizie ekonomicznej [151]).

W przypadku subpopulacji chorych z rakiem nawrotowym założono, że zmiana farmakoterapii na olaparyb pod postacią tabletek w nowym scenariuszu dotyczyć będzie wyłącznie pacjentek rozpoczynających stosowanie olaparybu w horyzoncie czasowym analizy. Założenie to przyjęto, gdyż

zmiana reżimu dawkowania skutecznej terapii może pogorszyć wyniki terapii, jeżeli pacjentka jest przyzwyczajona do aktualnego schematu podawania. Tym samym uznano, że pacjentki kontynuujące leczenie olaparybem pod postacią kapsułek, rozpoczęte w latach poprzednich, nadal będą kontynuować stosowanie tej postaci farmaceutycznej w nowym scenariuszu, nawet pomimo dostępności olaparybu pod postacią tabletek.

Na uwagę zasługują, że ze względu na podobne warunki finansowania olaparybu pod postacią kapsułek i olaparybu pod postacią tabletek ww. założenie nie będzie miało istotnego wpływu na wyniki inkrementalne niniejszej analizy.

2.4.3. SUBPOPULACJA PACJENEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM RAKIEM I SUBPOPULACJA PACJENEK Z RAKIEM NAWROTOWYM

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący (<i>status quo</i>)	Nowy scenariusz
Schematy leczenia: nowo zdiagnozowany rak	„placebo” (100%)	Olaparyb pod postacią tabletek (100%)
Schematy leczenia: rak nawrotowy	Olaparyb pod postacią kapsułek	Olaparyb pod postacią kapsułek; Olaparyb pod postacią tabletek (100% u pacjentek rozpoczynających leczenie w horyzoncie czasowym BIA)

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, *status quo*),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu

refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),

- oszacowanie różnicy między ww. prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3],
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

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

2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

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

- leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny (wskazanie numer 1);
- 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) [57].

Niniejsza analiza dotyczy pacjentek, u których wnioskowana technologia może być stosowana w ramach wskazania 1. lub wskazania 2, dlatego nie przedstawiano oszacowań populacyjnych odnoszących się do wskazania nr 3. Ze względu na charakter wnioskowanej technologii, wskazanie 2. zostało dodatkowo zawężone do pacjentek z mutacją dziedziczną lub somatyczną w genie BRCA.

W chwili obecnej wnioskowana technologia (Lynparza[®], olaparyb, tabletki) nie jest finansowana ze środków publicznych [37]. Zgodnie z pozytywną opinią Prezesa AOTMiT, jedna pacjentka z nowo zdiagnozowanym rakiem uzyskała możliwość leczenia olaparybem pod postacią tabletek w ramach ratunkowego dostępu [147]. Na podstawie tej opinii, inne pacjentki cechujące się zbliżonymi charakterystykami choroby będą mogły stosować wnioskowaną technologię. Niemniej jednak pacjentek tych nie będzie dużo i nie będą one leczone przez długi okres (jednorazowy dostęp uzyskuje się na 3 miesiące), co oznacza, że przy całkowitej liczebności populacji docelowej uwzględnionej w niniejszej analizie (██████████) wpływ pacjentek z ratunkowego dostępu do świadczeń na wyniki niniejszej analizy nie będzie istotny. Co więcej nie jest możliwe przewidzenie, ile pacjentek będzie stosować wnioskowaną technologię w ramach tego narzędzia finansowania.

Produkt leczniczy Lynparza[®] pod postacią kapsułek refundowany jest w chwili obecnej we wskazaniu analogicznym do wskazania 2. (por. rozdział 2.4.).

W opracowaniu wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [151]. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentek zgodne z założeniami i wynikami tego modelu.

W przypadku subpopulacji chorych na nowo zdiagnozowanego raka uwzględniono dane dotyczące uczestników badania o akronimie SOLO-1 [84] (średni wiek około 53 lata wśród wszystkich uczestników; średnia powierzchnia ciała 1,7 m²; średnia masa ciała 67,2 kg).

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentek – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentek od potencjalnego momentu zastosowania pierwszej dawki wnioskowanej technologii w horyzoncie czasowym analizy do zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy.

Nie poddawano obserwacji każdej pacjentki osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku każdego roku (liczbę pacjentek mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [151].

Wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [151] pod postacią rocznego zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjentkę rozpoczynającą leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

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

- w przypadku nowo zdiagnozowanego raka:
 - liczby zdiagnozowanych przypadków raka jajnika (C56 wg ICD-10), raka przestrzeni zaotrzewnowej (C48 wg ICD-10) i raka innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57 wg ICD-10) u kobiet w wieku 15 lat i więcej w latach 1999 – 2016 zgodnie z informacjami z Krajowego Rejestru Nowotworów [56];
 - odsetka zaawansowanego raka (rak regionalny lub dystalny) wśród kobiet zdiagnozowanych w 2016 roku [62];
 - odsetka pacjentek z mutacjami germinalnymi genów BRCA określonego na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce [79], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [133], [134];
 - odsetka pacjentek z mutacjami somatycznymi genów BRCA określonego na podstawie informacji przedstawionych w [80];
 - odsetka chorych z rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (G2 lub G3) określonego na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce [127], [128], [131], [132], [133];
 - odsetka chorych otrzymujących chemioterapię w I linii leczenia określonego na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce [127], [131], [133];
 - odsetka chorych z odpowiedzią po chemioterapii I linii określonego na podstawie danych z analizy grupy pacjentek włączanych do badań dla olaparybu;
 - odsetka chorych, u których przeprowadzane są testy genetyczne na obecność mutacji genu BRCA określonego na podstawie założeń analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania olaparybu pod postacią kapsułek (od 2. roku horyzontu czasowego analizy dla olaparybu pod postacią kapsułek) [55];
- w przypadku nawrotowego raka:
 - informacji z uchwał Rady NFZ dotyczących liczby chorych stosujących olaparyb w programie B.80. „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” [106], [107], [108],
 - informacji od Wnioskodawcy w zakresie liczby pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem (kapsułki) w latach 2017 – 2018;

- o odsetka pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem, u których w przypadku braku zastosowania olaparybu po I linii chemioterapii, wystąpieniu progresji choroby i odpowiedzi na kolejną linię chemioterapii możliwe jest zastosowanie olaparybu (kapsułki) w leczeniu raka nawrotowego po kolejnej linii chemioterapii.

Na podstawie ww. danych określono liczbę pacjentek, które co roku mogą rozpoczynać leczenie olaparybem w leczeniu nowo zdiagnozowanego (tylko tabletki) lub nawrotowego (kapsułki lub tabletki) raka.

Przy uwzględnieniu danych na temat czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem pochodzących z badań SOLO-1 (nowo zdiagnozowany rak) i SOLO-2 (rak nawrotowy) określono liczebność całkowitą pacjentek, które mogłyby stosować wnioskowaną technologię w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet (pacjentki rozpoczynające leczenie w danym roku oraz pacjentki kontynuujące leczenie rozpoczęte w latach poprzednich).

W analizie uwzględniono również konsekwencje stosowania olaparybu (tabletki) po I linii chemioterapii pod postacią mniejszej liczby pacjentek z rakiem nawrotowym rozpoczynających leczenie olaparybem. Aspekt ten wynika z faktu, iż stosowanie olaparybu (tabletki) po I linii chemioterapii uniemożliwia ponowne stosowanie inhibitora PARP w kolejnej linii leczenia ze względu na brak lub niewielkie efekty takiej terapii i zapisy programu lekowego dla olaparybu stosowanego w raku nawrotowym [37].

Co więcej, leczenie podtrzymujące olaparybem nowo zdiagnozowanego raka wiąże się z mniejszą częstotliwością występowania progresji choroby względem placebo [41], co przekłada się na niższą liczbę pacjentek, u których stwierdza się rak nawrotowy i u których zalecane byłoby stosowanie inhibitora PARP w kolejnej linii (o ile nie byłby stosowany wcześniej).

Liczebność grupy pacjentek, u których leczenie olaparybem po I linii chemioterapii uniemożliwia ponowne stosowanie inhibitora PARP po progresji choroby określono na podstawie oceny liczebności pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem (kapsułki) w 2019 roku [redacted] [redacted] które w 2019 roku po chemioterapii I linii mogłyby rozpocząć stosowanie olaparybu, tabletki w przypadku dostępności tego leczenia i przeprowadzenia testów na obecność mutacji BRCA u wszystkich chorych) oraz czasu do rozpoczęcia leczenia inhibitorem PARP w kolejnej linii liczenia pacjentek z grupy kontrolnej badania SOLO-1 (uwzględniono czas do wystąpienia progresji choroby i odpowiedzi na chemioterapię kolejnej linii przed rozpoczęciem leczenia raka nawrotowego olaparybem).

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

W ramach niniejszej analizy uwzględniono dwie subpopulacje pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej:

- subpopulację pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem, które w chwili obecnej nie mają możliwości stosowania inhibitora PARP w leczeniu podtrzymującym oraz
- subpopulację pacjentek z nawrotowym rakiem, które w chwili obecnej mają możliwość stosowania olaparybu pod postacią kapsułek (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.4. i rozdziale 2.5.1.).

Liczebność populacji chorych na raka piersi nie była szacowana w ramach niniejszego opracowania, gdyż populacja ta nie stanowi przedmiotu oceny w analizach przedkładanych AOTMiT.

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

2.5.2.1.1.1. SUBPOPULACJA PACJENEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM RAKIEM, KTÓRE W CHWILI OBECNEJ NIE MAJĄ MOŻLIWOŚCI STOSOWANIA INHIBITORA PARP W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM

W celu oceny liczby pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem wykorzystano dane dotyczące zapadalności (liczby zachorowań na raka), gdyż rozpatrywany stan kliniczny dotyczy krótkiego okresu od diagnozy i może wystąpić u danej pacjentki tylko raz w życiu (pacjentka może być poddawana chemioterapii I linii tylko raz w życiu).

Tym samym na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [56] ustalono liczbę zachorowań na raka jajnika (C56 wg ICD-10), raka przestrzeni zaotrzewnowej (C48 wg ICD-10) i raka innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57 wg ICD-10) u kobiet w wieku 15 lat i więcej w latach 1999 – 2016.

Ekstrapolacja tych danych pozwoliła określić liczbę zachorowań na raka (liczbę pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem) każdego roku horyzontu czasowego niniejszej analizy (rysunek poniżej).

W tym celu uwzględniono informacje dotyczące odsetka raka regionalnego lub dystalnego wśród kobiet z diagnozą raka jajnika w Polsce w 2016 roku [redacted] – uwzględniono najnowsze dostępne dane dotyczące chorych z całej Polski [62]. Zbliżony odsetek obserwowano również w województwie podkarpackim w latach 1990-2015 [63] [redacted]

Informacje przedstawione w badaniach Blecharz 2012 [131], Brożek 2008 [132], Ratajska 2015 [79] i Synowiec 2016 [133] wskazują, że stadium III lub IV wg FIGO dotyczy średnio 88,3% pacjentek z rakiem jajnika i mutacją w genie BRCA (zakres: 81% – 100%). Niemniej jednak wśród pacjentek z mutacją w genie BRCA rozpowszechnienie zaawansowanego raka jest wyższe niż wśród wszystkich pacjentek zgłaszanych do Krajowego Rejestru Nowotworów. W niniejszym opracowaniu wykorzystano to samo źródło danych co do oceny liczby zachorowań na raka – wykorzystane dane bezpośrednio dotyczą wszystkich pacjentek raportowanych do Krajowego Rejestru Nowotworów.

Przy ocenie nowotworów o niskim zróżnicowaniu (stopień G2 lub G3) założono, że kryterium to dotyczy wyłącznie raka jajnika, podczas gdy rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej są wskazaniem do stosowania wnioskowanej technologii ocenianymi niezależnie od stopnia zróżnicowania. W tym celu, na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [56] określono odsetek zachorowań na raka jajnika (C56) w grupie zachorowań raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, łącznie (C48, C56 lub C57). Na podstawie danych z lat 1999-2016 ustalono, że odsetek ten jest stosunkowo stały i wynosi średnio [redacted]

Odsetek zachorowań na raka jajnika w grupie zachorowań raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej został uwzględniony w analizie w celu określenia liczby pacjentek z rakiem jajnika o niskim zróżnicowaniu (stopień G2 lub G3). Tylko w przypadku raka jajnika uwzględniono kryterium niskiego zróżnicowania przy ocenie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii.

W pierwszej kolejności określono liczbę pacjentek z rakiem jajnika (iloczyn wartości prognozy liczby zachorowań na zaawansowanego raka sklasyfikowanego jako C48, C56 i C57 i odsetka zachorowań na raka sklasyfikowanego jako C56). Obliczoną liczebność grupy następnie pomniejszono o liczebność grupy chorych z nowotworem w stopniu innym niż G2 i G3. Odsetek chorych z rakiem jajnika (C56 wg ICD-10) o niskim stopniu zróżnicowania (G2 lub G3 wg FIGO) określono na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce [127], [128], [131], [132], [133] – [redacted]

Następnie zsumowano liczebność populacji z zaawansowanym (FIGO III-IV) rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej oraz liczebność populacji z zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania w stopniu (G2-G3).

W następnej kolejności określono odsetek pacjentek, u których przeprowadzane są testy genetyczne w celu identyfikacji mutacji BRCA.

Na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy [REDACTED]

Mając na uwadze brak jakichkolwiek danych pozwalających ocenić docelowe rozpowszechnianie przeprowadzenia testów na obecność mutacji BRCA wśród chorych na nowo zdiagnozowanego raka, w opracowaniu wykorzystano założenia analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania olaparybu pod postacią kapsułek [55]. Wychodząc od aktualnego odsetka pacjentek z testami na obecność mutacji BRCA [REDACTED] założono, że w pierwszym roku realizacji proponowanego programu lekowego testom na obecność mutacji BRCA poddawanych [REDACTED]

W analizie wrażliwości rozpatrywano scenariusz w których testy na obecność mutacji BRCA przeprowadzane są u wszystkich pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem.

Rozpowszechnienie dziedzicznych mutacji w genie BRCA określono na podstawie agregacji wyników badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce [79], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [133], [134]. [REDACTED]

Ze względu na brak danych dotyczących rozpowszechnienia mutacji somatycznych genu BRCA w Polsce, wykorzystano informacje przedstawione w [80] [REDACTED]

Odsetek chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem otrzymujących chemioterapię I linii określono na podstawie wyników badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce [127], [131], [133]. [REDACTED]

W ramach analizy podstawowej odsetek chorych z odpowiedzią na chemioterapię I linii został określony na podstawie danych z analizy pacjentek włączanych do badań dla [REDACTED] W

analizie wrażliwości uwzględniono dane z Polski przedstawione w badaniu Blecharz 2012 [131] (92,4%; dane dotyczące szerszej populacji niż populacja docelowa).

Na podstawie przedstawionych powyżej parametrów oceniono liczbę pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem, które w horyzoncie czasowym analizy mogą rozpocząć leczenie olaparybem w ramach proponowanego programu lekowego. Obliczenia przeprowadzono zgodnie z algorytmem:

$$Ln_i = A \times B \times (C \times D + 1 - C) \times E \times (F1 + F2) \times G \times H$$

Gdzie: Ln_i – to liczba pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem rozpoczynających leczenie olaparybem w roku i .

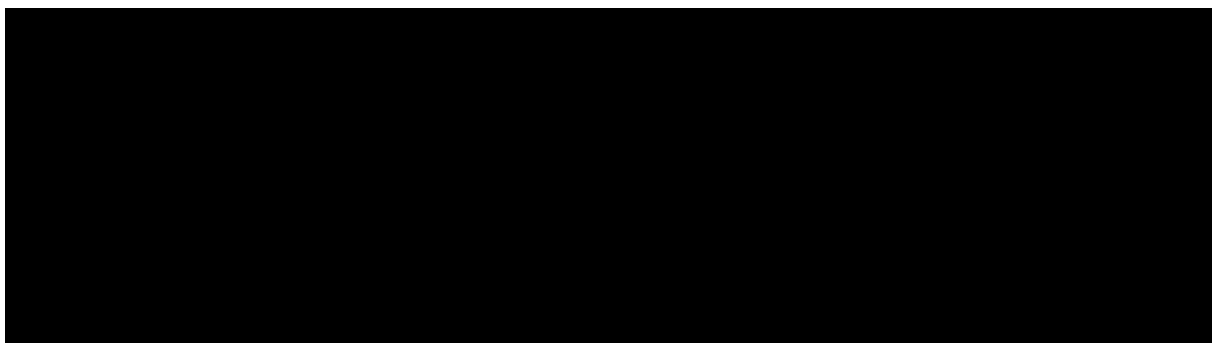


W następnej kolejności wykorzystując dane dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem z badania SOLO-1 (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.1.) określono liczebność całkowitą pacjentek, które mogłyby stosować wnioskowaną technologię w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet wg wzoru:

$$Lc_n = \sum_{i=1}^n Ln_i \times S_{n-i}$$

Gdzie: n – to dany rok analizy ([redacted]); Lc_n – to liczba całkowita pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem leczonych w roku n (pacjentki rozpoczynające leczenie i pacjentki kontynuujące leczenie); Ln_i – to liczba pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem rozpoczynających leczenie w roku i ; S_{n-i} to odsetek pacjentek kontynuujących leczenie po $n-i$ latach od jego rozpoczęcie (dane w rozdziale 2.1., przy czym: $S_0 = 1$). Szczegóły obliczeń w arkuszach „Population size” i „Calculations” modelu dołączonego do opracowania.

Ustalono, że całkowita liczba pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem stosująca olaparyb po I linii chemioterapii (pacjentki rozpoczynające leczenie oraz kontynuujące leczenie rozpoczęta w latach poprzednich) wyniesie:




2.5.2.1.1.2. SUBPOPULACJA PACJENEK Z NAWROTOWYM RAKIEM, KTÓRE W CHWILI OBECNEJ MAJĄ MOŻLIWOŚĆ STOSOWANIA OLAPARYBU POD POSTACIĄ KAPSUŁEK

Mając na uwadze informacje przedstawione w rozdziale 2.4.2. (analogiczne wskazania w raku nawrotowym do stosowania wnioskowanej technologii i olaparybu pod postacią kapsułek), w niniejszym opracowaniu liczebność subpopulacji pacjentek z rakiem nawrotowym, u których możliwe będzie stosowanie wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji określono na podstawie liczebności populacji pacjentek z rakiem nawrotowym rozpoczynających leczenie olaparybem pod postacią kapsułek w ramach programu B.80.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w załącznikach do uchwał Rady NFZ [106], [107], [108], [149], [150] olaparyb pod postacią kapsułek stosowało w Polsce (całkowita liczba pacjentek, którym w danym okresie wydano olaparyb pod postacią kapsułek – łącznie pacjentki rozpoczynające leczenie w danym okresie oraz pacjentki kontynuujące leczenie rozpoczęte w poprzednich okresach):

- 11 pacjentek w 2016 roku (olaparyb, kapsułki refundowany od września 2016 roku),
- 215 pacjentek w 2017 roku,
- 234 pacjentek w pierwszej połowie 2018 roku
- 314 pacjentek w 2018 roku oraz
- 312 pacjentek w pierwszej połowie 2019 roku.

Zgodnie z wewnętrznymi informacjami sprzedażowymi Wnioskodawcy 



Roczną liczebność tych pacjentek w latach 2020 – 2026 określono na podstawie liczby chorych kwalifikujących się do leczenia olaparybem po I linii chemioterapii (bez uwzględnienia odsetka pacjentek

u których przeprowadzane są testy na obecność mutacji BRCA – założono, że testy te przeprowadzane są aktualnie przed rozpoczęciem leczenia olaparybem zgodnie z rekomendacjami klinicznymi oraz zaleceniami Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych (gdzie wskazano, że ze względu na dziedziczenie mutacji należy badać mutację przy diagnozie; szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego [40]) i przy uwzględnieniu odsetka pacjentek po I linii, które w chwili obecnej stosują olaparyb, kapsułki w kolejnej linii leczenia (tj. bez wcześniejszego stosowania inhibitora PARP, po progresji i odpowiedzi na kolejną linię chemioterapii).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej w 2019 roku leczenie olaparybem pod postacią kapsułek rozpoczęło [REDAKTOWANE]

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.5.2.1.1.1. liczba pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem, które mogłyby rozpocząć leczenie olaparybem po I linii chemioterapii w przypadku przeprowadzenia testów genetycznych na obecność mutacji BRCA oraz refundacji wnioskowanej technologii [REDAKTOWANE]

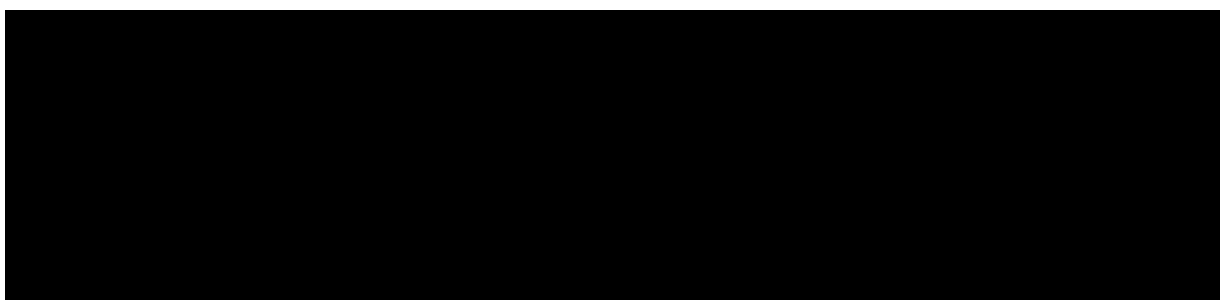
Na tej podstawie można w przybliżeniu określić, że odsetek pacjentek, które w przypadku braku leczenia olaparybem po I linii chemioterapii stosują olaparyb pod postacią kapsułek po nawrocie choroby i spełnieniu kryteriów realizacji programu lekowego B.80. [37] [REDAKTOWANE]

Przedstawione obliczenia zakładają, że w chwili obecnej nie ma pacjentek, które rozpoczynają leczenie olaparybem pod postacią kapsułek na późniejszych etapach leczenia, tj. po co najmniej 3 linii chemioterapii. Oznacza to, że takie pacjentki uzyskały dostęp do leczenia w latach 2016 – 2019, a od 2020 roku pacjentki kwalifikowane są do programu lekowego B.80. [37] na najwcześniejszym z możliwych etapów leczenia (po II linii chemioterapii).

Co więcej wskazane powyżej obliczenia można traktować jako konserwatywne, gdyż zaniżają obliczony odsetek. W 2019 roku włączono do leczenia olaparybem pod postacią kapsułek pacjentki, które mogłyby być zdiagnozowane w 2019 roku lub w latach poprzednich.

Przyjmując dystrybucję momentu rozpoczęcia leczenia olaparybem raka nawrotowego z badania SOLO-1 (dane z modelu wykorzystanego na potrzeby Analizy ekonomicznej [151]) można określić, że wśród pacjentek z grupy placebo (brak stosowania inhibitora PARP po I linii chemioterapii) rozpoczynających leczenie inhibitorem PARP po kolejnej progresji choroby:

[REDAKTOWANE]

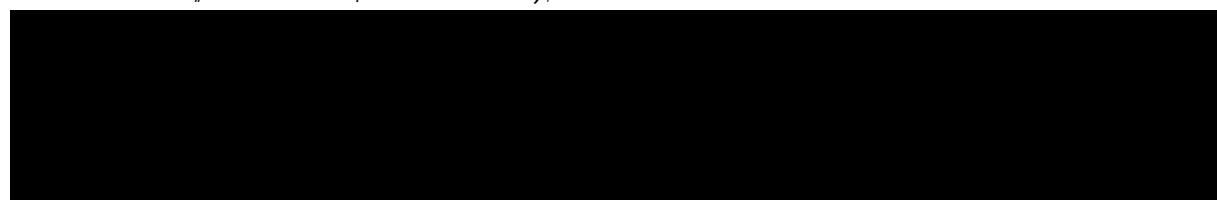


Oznacza to, że pacjentki które włączono do leczenia olaparybem pod postacią kapsułek w 2019 roku mogły zostać zdiagnozowane nawet w 2016. Uwzględniając ww. dystrybucję czasu momentu rozpoczęcia leczenia olaparybem raka nawrotowego z badania SOLO-1 oraz liczbę pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem, które mogłyby rozpocząć leczenie olaparybem po I linii chemioterapii w latach 2016 – 2019 w przypadku przeprowadzenia testów genetycznych na obecność mutacji BRCA oraz refundacji wnioskowanej technologii, odsetek pacjentek, które w przypadku braku leczenia olaparybem po I linii chemioterapii stosują olaparyb pod postacią kapsułek po nawrocie choroby i spełnieniu kryteriów realizacji programu lekowego B.80. [37] może wynieść [REDACTED]

Realizując konserwatywne podejście w opracowaniu uwzględniono ten odsetek na [REDACTED]

Dysponując informacjami na temat:

- liczby pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem, które mogłyby rozpocząć leczenie olaparybem po I linii chemioterapii w przypadku przeprowadzenia testów genetycznych na obecność mutacji BRCA oraz refundacji wnioskowanej technologii w latach 2017 - 2026 (obliczenia zgodnie z algorytmem przedstawionym w rozdziale 2.5.2.1.1.1. z pominięciem odsetka pacjentek, u których przeprowadzane są testy na obecność mutacji BRCA, tj. z pominięciem parametru E; por. obliczenia w arkuszu „Calculations”, wiersze 70-81);



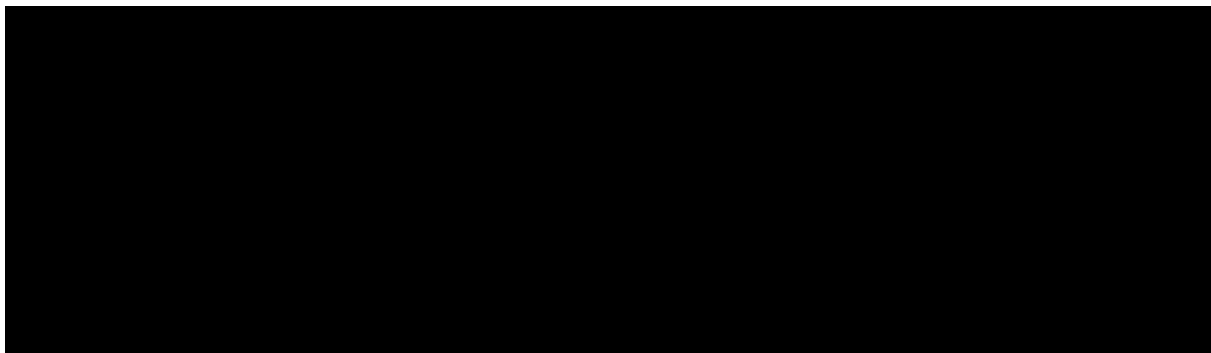
określono liczebność pacjentek z rakiem nawrotowym, które w latach 2020 – 2026 mogą rozpocząć leczenie olaparybem pod postacią kapsułek. Wykorzystano w tym celu algorytm:

$$L_n = \sum_{i=n-3}^n LN_i \times I \times J_{n-i+1}$$

Gdzie: n – to dany rok kalendarzowy [REDACTED]; L_n – to liczba pacjentek z rakiem nawrotowym rozpoczynających leczenie olaparybem pod postacią kapsułek w roku n ; LN – to liczba pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem, które mogłyby rozpocząć leczenie olaparybem po I linii

chemioterapii w roku i w przypadku przeprowadzenia testów genetycznych na obecność mutacji BRCA. Szczegóły obliczeń w arkuszach „Population size” i „Calculations” modelu dołączonego do opracowania.

Na podstawie opisanych przekształceń określono, że liczba pacjentek z rakiem nawrotowym kwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego po II linii chemioterapii wyniesie (wartości zaokrąglone):



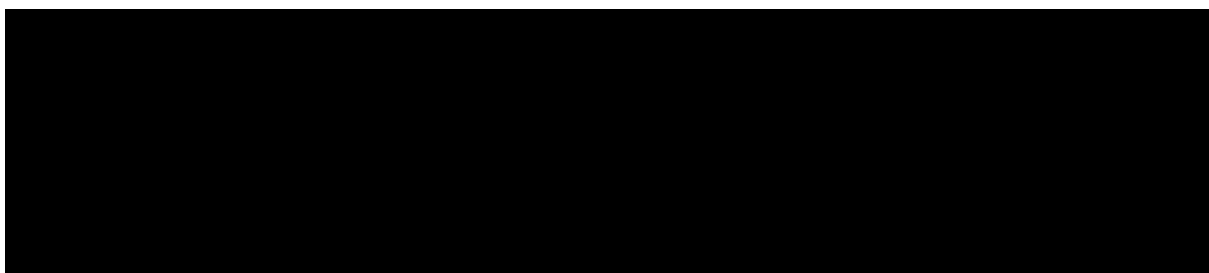
W następnej kolejności wykorzystując ww. dane, liczbę rozpoczynających leczenie olaparybem po postacią kapsułek w latach 2016 – 2019 (wewnętrzne informacje sprzedażowe Wnioskodawcy przedstawione na początku rozdziału) i dane dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem z badania SOLO-2 (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.1.) określono liczebność całkowitą pacjentek z rakiem nawrotowym, które mogłyby stosować olaparyb w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet (w przypadku brak stosowania olaparybu po I linii chemioterapii) wg wzoru:

$$Lc2_n = \sum_{i=1}^n Ln2_i \times S_{n-i}$$

Gdzie: n – to dany rok analizy [redacted] $Lc2_n$ – to liczba całkowita pacjentek z rakiem nawrotowym leczonych w roku n (pacjentki rozpoczynające leczenie i pacjentki kontynuujące leczenie); $Ln2_i$ – to liczba pacjentek z rakiem nawrotowym rozpoczynających leczenie w roku i ; S_{n-i} to odsetek pacjentek kontynuujących leczenie po $n - i$ latach od jego rozpoczęcie (dane w rozdziale 2.1., przy czym: $S_0 = 1$). Szczegóły obliczeń w arkuszach „Population size” i „Calculations” modelu dołączonego do opracowania.

Ustalono, że całkowita liczba pacjentek z rakiem nawrotowym stosująca olaparyb w przypadku braku jego stosowania na wcześniejszych etapach leczenia (pacjentki rozpoczynające leczenie oraz kontynuujące leczenie rozpoczęta w latach poprzednich; wartości dotyczą scenariusza istniejącego) wyniesie:

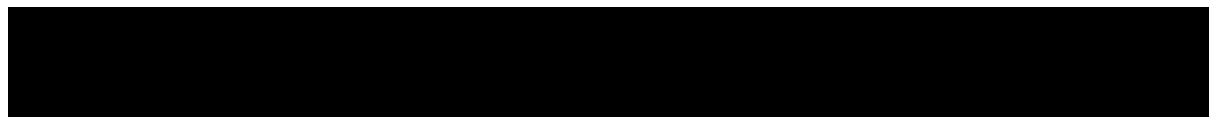


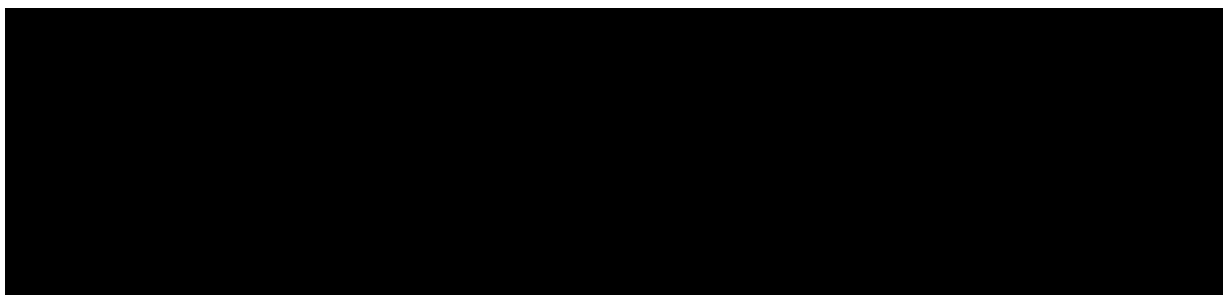


Za obserwowane drobne rozbieżności odpowiada przede wszystkim różny sposób kwalifikacji pacjentki (w przypadku NFZ uwzględniono liczby pacjentek, którym wydano lek; dane Wnioskodawcy mogą odzwierciedlać liczbę pacjentek zgłoszonych jako kwalifikujących się do leczenia, którym lek wydano później np. na początku 2017 roku) oraz uwzględnienie średniego czasu do dyskontynuacji leczenia z badania SOLO-2 (średni odsetek pacjentów kontynuujących leczenie przypisano wszystkim pacjentkom rozpoczynającym leczenie; w praktyce każda pacjentka cechuje się odmiennym czasem do dyskontynuacji leczenia).

Jak opisano w rozdziale 2.4. konsekwencją stosowania olaparybu w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego raka po chemioterapii I linii będzie redukcja liczby pacjentek z rakiem nawrotowym rozpoczynających leczenie olaparybem (po kolejnych liniach leczenia).

Liczebność grupy chorych na raka nawrotowego u których uniemożliwione będzie stosowanie olaparybu w scenariuszu nowy obliczono w analogiczny sposób jak liczebność populacji pacjentek z rakiem nawrotowym kwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego olaparybem po II linii chemioterapii, wykorzystując:





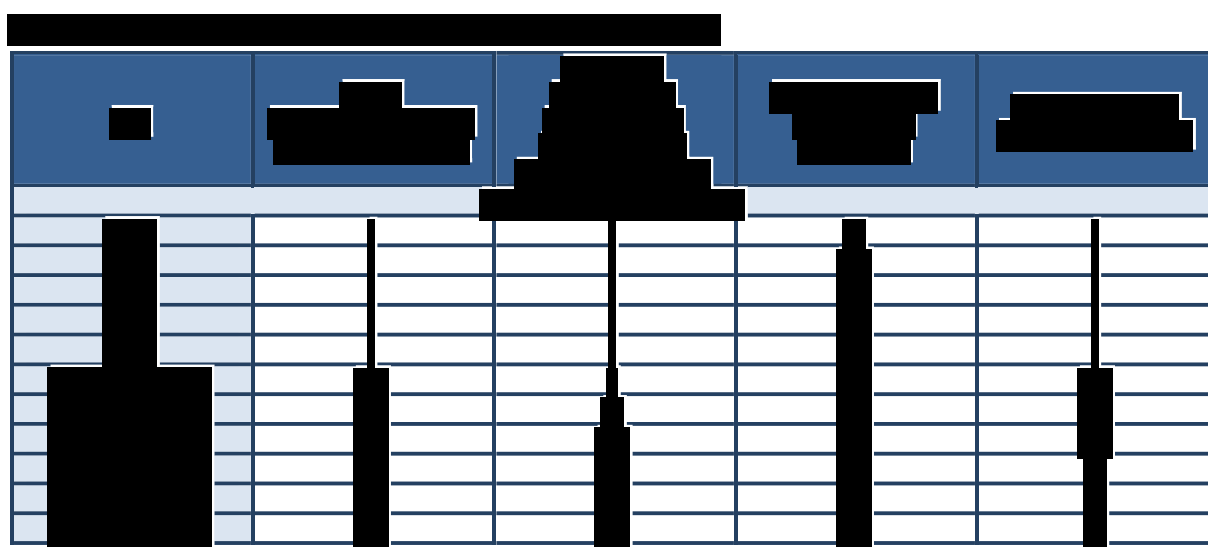
określono liczebność pacjentek z rakiem nawrotowym, które [redacted] mogą rozpocząć leczenie olaparybem pod postacią kapsułek. Wykorzystano w tym celu algorytm:

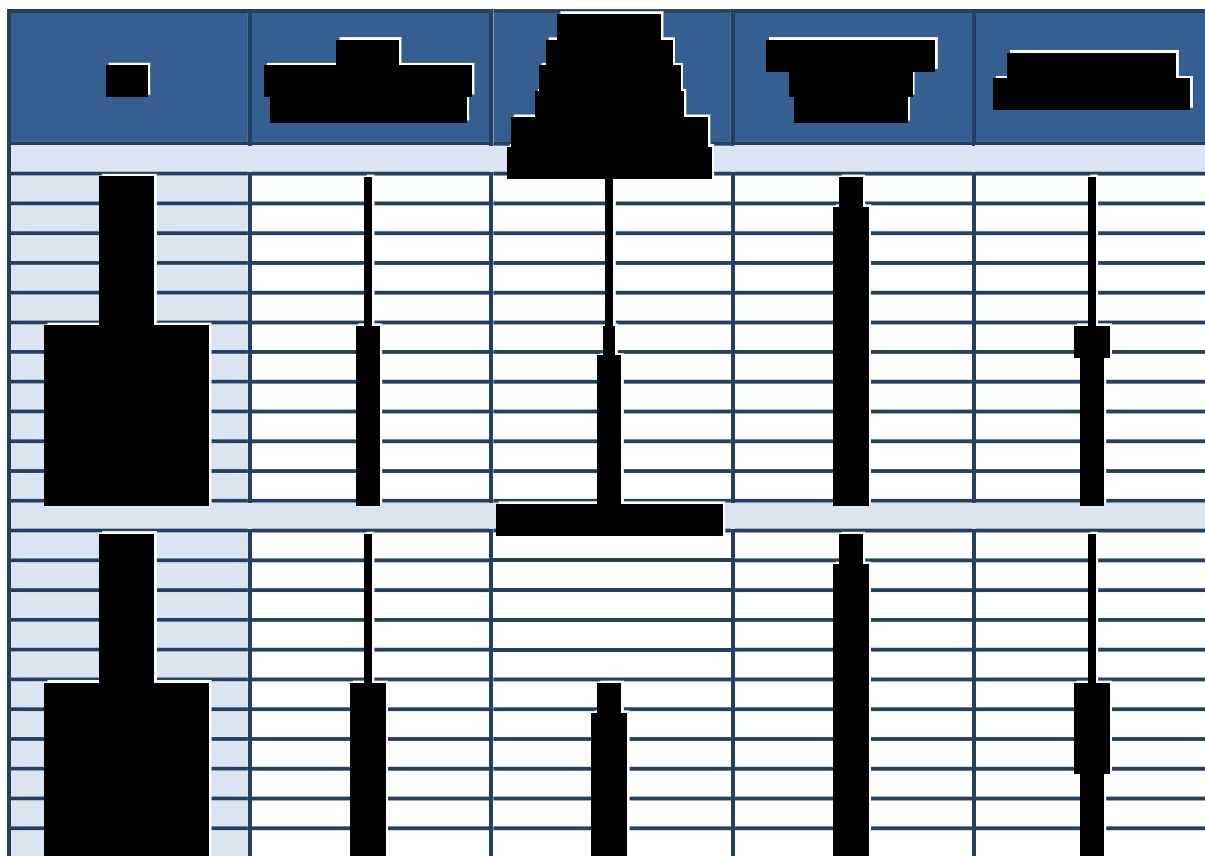
$$U_n = \sum_{i=n-3}^n Ln_i \times I \times J_{n-i+1}$$

Gdzie: n – to dany rok kalendarzowy [redacted] U_n – to liczba pacjentek u których nie będzie możliwe rozpoczęcie leczenia olaparybem w kolejnych liniach w roku n ze względu na stosowanie tego leku po I linii chemioterapii. Ln_i – to liczba pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem rozpoczynających leczenie olaparybem w roku i . Szczegóły obliczeń w arkuszach „Population size” i „Calculations” modelu dołączonego do opracowania.

Liczbę pacjentek z rakiem nawrotowym rozpoczynających leczenie olaparybem w nowym scenariuszu określono jako różnica liczby pacjentek z rakiem nawrotowym rozpoczynających leczenie olaparybem w scenariuszu istniejącym oraz liczby pacjentek, u których nie będzie możliwe rozpoczęcie leczenia olaparybem w kolejnych liniach ze względu na stosowanie tego leku po I linii chemioterapii (określona na podstawie powyższego algorytmu), tj. jako $Lc2_n - U_n$.

Wyniki obliczeń liczby pacjentek z rakiem nawrotowym rozpoczynających leczenie olaparybem w ramach porównywanych scenariuszy zostały przedstawione w tabeli poniżej.





Liczebność całkowita populacji pacjentek z rakiem nawrotowym leczonych olaparybem w nowym scenariuszu została obliczona analogicznie jak w przypadku scenariusza istniejącego, wychodząc od liczby pacjentek z rakiem nawrotowym rozpoczynających leczenie olaparybem w nowym scenariuszu. Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej. W obliczeniach założono, że w przypadku refundacji wnioskowanej technologii (nowy scenariusz) pacjentki z rakiem nawrotowym u których wcześniej nie stosowano inhibitora PARP rozpoczynać będą leczenie tylko z wykorzystaniem wnioskowanej technologii; pacjentki, które rozpoczęły stosowanie olaparybu pod postacią kapsułek przed 2021 roku nadal będą mogły kontynuować leczenie z wykorzystaniem tej postaci farmaceutycznej (szczegóły w rozdziale 2.4.2.).



[REDACTED]

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

Na podstawie obliczeń przedstawionych w poprzednim rozdziale ustalono, że liczebność całkowita (łącznie pacjentki rozpoczynające leczenie i kontynuujące leczenie) subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego po I linii chemioterapii w proponowanym programie wyniesie (wartości zaokrąglone):

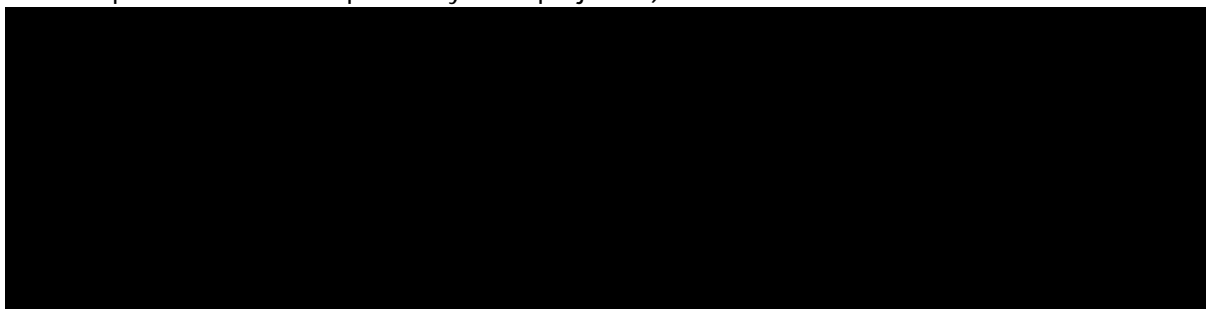
[REDACTED]

Liczebność całkowita (łącznie pacjentki rozpoczynające leczenie i kontynuujące leczenie) subpopulacji pacjentek z nawrotowym rakiem, u których w nowym scenariuszu możliwe byłoby stosowanie wnioskowanej technologii zamiast olaparybu pod postacią kapsułek wyniosła (po odrzuceniu pacjentek stosujących wcześniej olaparyb):

[REDACTED]



Ustalono także, że liczebność całkowita (łącznie pacjentki rozpoczynające leczenie i kontynuujące leczenie) subpopulacji pacjentek z nawrotowym rakiem, u których w scenariuszu istniejącym możliwe będzie stosowanie olaparybu pod postacią kapsułek wyniosła (brak stosowania olaparybu pod postacią tabletek po I linii chemioterapii u wszystkich pacjentek):



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

W chwili obecnej, większość pacjentek z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania olaparybu pod postacią tabletek. Tylko nieliczna grupa pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem ma możliwość stosowania olaparybu pod postacią tabletek w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej [147] (od 1 do kilku pacjentek przez krótki okres) lub w ramach badań klinicznych czy niepublicznych (finansowanych przez Wnioskodawcę) programów wczesnego dostępu do leku ([redacted] przez krótki okres).

Pacjentki z rakiem nawrotowym mają możliwość stosowania olaparybu pod postacią kapsułek w ramach istniejącego programu lekowego [37]. Mając na uwadze obecność alternatywy terapeutycznej (olaparyb, kapsułki) w scenariuszu istniejącym przyjęto brak wykorzystania wnioskowanej technologii wśród chorych na raka nawrotowego.

Nieliczna grupa pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem ma możliwość stosowania olaparybu pod postacią tabletek w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (co najmniej jedna pacjentka w 2020 roku ma możliwość 3-miesięcznej terapii) [147].

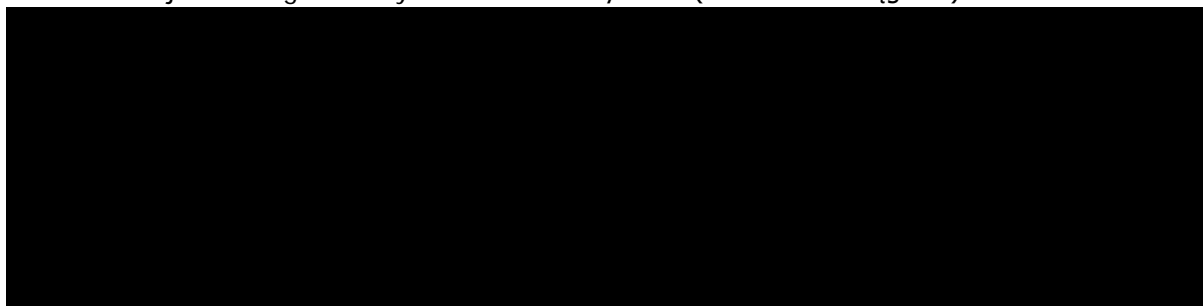
Mając na uwadze niewielką liczbę pacjentek aktualnie stosujących olaparyb pod postacią tabletki i brak informacji na temat kosztu tego leczenia, w scenariuszu istniejącym konserwatywnie założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentek.


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

Wnioskowana technologia nie posiada alternatywy terapeutycznej w subpopulacji chorych na nowo zdiagnozowanego raka. Dodatkowo cechuje ją wyższa wygoda pacjentki związana z mniejszą liczbą jednostek przyjmowanych dziennie względem olaparybu pod postacią kapsułek.

Na tej podstawie w niniejszej analizie założono, że wnioskowana technologia będzie stosowana u wszystkich chorych na nowo zdiagnozowanego raka kwalifikujących się do jej stosowania oraz u wszystkich chorych na nawrotowego raka, którzy rozpoczynają leczenie w horyzoncie analizy wpływu na budżet – założono, że pacjentki które już rozpoczęły skuteczne leczenie olaparybem pod postacią kapsułek nie zmienią formy terapii na stosowanie olaparybu pod postacią tabletek (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.4.).

Tym samym ustalono, że liczebność całkowita (łącznie pacjentki rozpoczynające leczenie i kontynuujące leczenie) subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem leczona z wykorzystaniem wnioskowanej technologii w nowym scenariuszu wyniesie (wartości zaokrąglone):



Liczebność całkowita (łącznie pacjentki rozpoczynające leczenie i kontynuujące leczenie) subpopulacji pacjentek z nawrotowym rakiem leczona z wykorzystaniem wnioskowanej technologii w nowym scenariuszu wyniesie (po odrzuceniu pacjentek stosujących wcześniej olaparyb; 



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.



2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT WIELKOŚCI POPULACJI PACJENEK

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

Tabela 8. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentek, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane typu chorobowość (łącznie pacjentki rozpoczynające leczenie i kontynuujące leczenie olaparybem w przypadku refundacji). W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.

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

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne. Niemniej jednak, w opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w porównaniu do schematu „placebo”, przejawiające się m.in. dłuższym okresem życia pacjentki i tym samym dłuższym okresem generowania przez nią kosztów opieki.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie leczenia pacjentek z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano w lutym 2020 roku i są one aktualne na dzień złożenia przez Wnioskodawcę wniosku refundacyjnego.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [151]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [151] określono średnie koszty i zużycie zasobów w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji (tabele poniżej).



[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></table>	[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><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr><tr><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td><td>[REDACTED]</td></tr><tr><td>[REDACTED]</td><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]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]												

■	■	■
■	■	■
■	■	■

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

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację rocznej liczby pacjentek, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym.

W uproszczeniu, iloczyn liczby pacjentek w danym roku oraz rocznego zużycia danego zasobu medycznego i jego kosztu jednostkowego pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentek mogących rozpoczynać leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego roku należącego do horyzontu czasowego analizy i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [151].

Wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [151] pod postacią rocznego zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjentkę rozpoczynającą leczenie z wykorzystaniem porównywanych

interwencji. Przykładowo koszt wnioskowanej technologii określono dla pierwszych 12 miesięcy (Z_{1-12}) oraz między 13 a 24 miesiącem (Z_{13-24}) na podstawie modelu Analizy ekonomicznej [151]. Ww. dane przedstawiono w przeliczeniu na pacjentkę rozpoczynającą leczenie na początku horyzontu czasowego analizy (dane uwzględniają zdarzenia wykluczające z leczenia, tj. rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych, progresja choroby lub zgon).

Następnie dysponując informacjami na temat liczby pacjentek rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią każdego roku horyzontu czasowego analizy ($P_{Rok\ 1}$, $P_{Rok\ 2}$) określono sumaryczny koszt stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich chorych zgodnie z algorytmem (na przykładzie obliczeń dla roku 1 i roku 2):

- w roku 1.: $P_{Rok\ 1} \cdot Z_{1-12}$
- w roku 2.: $P_{Rok\ 1} \cdot Z_{13-24} + P_{Rok\ 2} \cdot Z_{1-12}$, itd.

Analogiczne obliczenia przeprowadzono dla kolejnych lat analizy i pozostałych kategorii kosztów.

Na uwagę zasługuje fakt, że przedstawione obliczenia zakładają włączenie wszystkich pacjentek do programu na początku każdego kolejnego roku (w praktyce pacjentka może być włączana do programu w każdym momencie). Brak uwzględnienia możliwości włączenia pacjentek do programu w każdym momencie roku zawiąza wykorzystanie wnioskowanej technologii i tym samym może zawiązać obserwowane wydatki z budżetu NFZ na realizację scenariusza nowego w początkowych latach jego realizacji. Zastosowana metoda odzwierciedla więc konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego.

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

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

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

LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM 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.



- 3.1. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego
- 3.2. Wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny



■	■	■	■
■	■	■	■

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentkami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje. Wnioskowana technologia może być wydawana niektórym pacjentom z analizowanej populacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych [147]. Niemniej jednak brakuje wiarygodnych informacji na temat kosztu terapii u tych pacjentek.

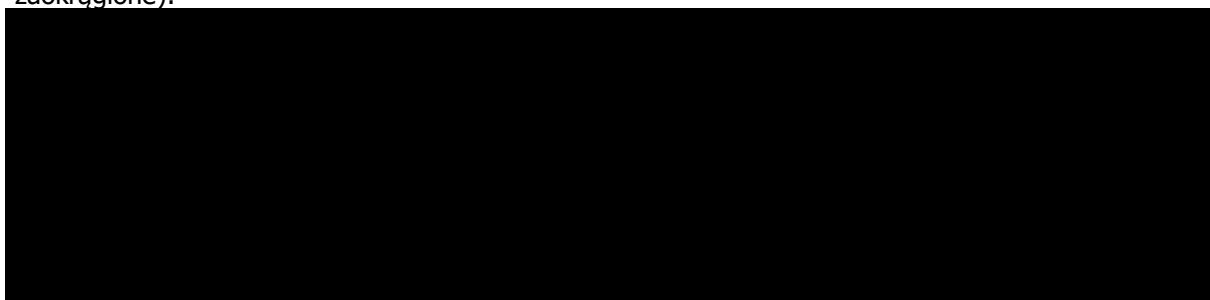
Produkt leczniczy Lynparza® pod postacią kapsułek finansowany jest ze środków publicznych w leczeniu pacjentek z nawrotowym rakiem. Zgodnie z komunikatami DGL NFZ w 2018 roku oraz w okresie styczeń – listopad 2019 kwota refundacji ceny olaparybu pod postacią kapsułek wyniosła w tych okresach odpowiednio 29 285 523,04 PLN i 34 739 806,07 PLN (■). Prognozy aktualnych wydatków na lata następne przedstawiono w kolejnym rozdziale (scenariusz istniejący).

Na uwagę zasługuje, że przyjęty w analizie sposób kalkulacji kosztów leków (liczba pacjentów mogących rozpocząć leczenie w danym roku pomnożona przez zużycie leku w całym roku, skorygowane o dyskontynuacje leczenia w danym roku) powoduje, że koszty leczenia pacjentek rozpoczynających leczenie w danym roku będą zawyżone (pacjentki będą włączane do leczenia w całym roku nie tylko na jego początku). Oznacza to, że przedstawione w kolejnym rozdziale wyniki mogą zawyżać obserwowane koszty obydwu postaci farmaceutycznych olaparybu, ale w większym stopniu olaparybu pod postacią tabletek (więcej pacjentek rozpoczynających leczenie w początkowych latach analizy; por. informacje przedstawione w rozdziale 8.).

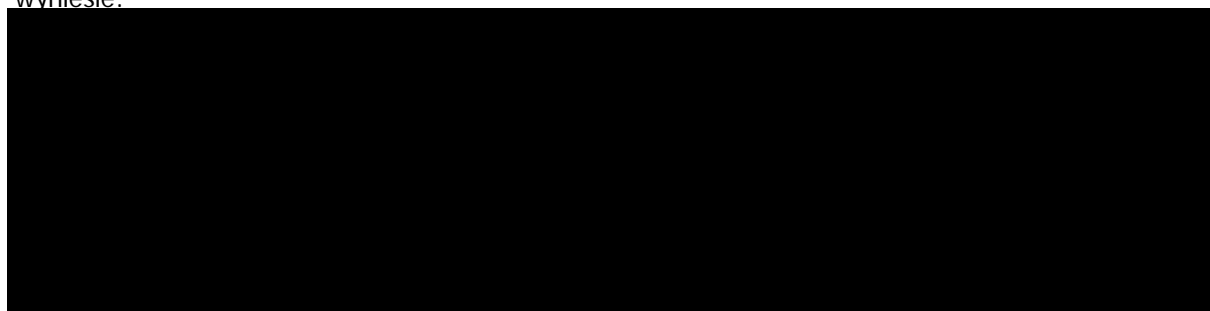
Nie są dostępne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

Ustalono, że w horyzoncie analizy liczba chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem kwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego olaparybem po I linii chemioterapii wyniesie (wartości zaokrąglone):



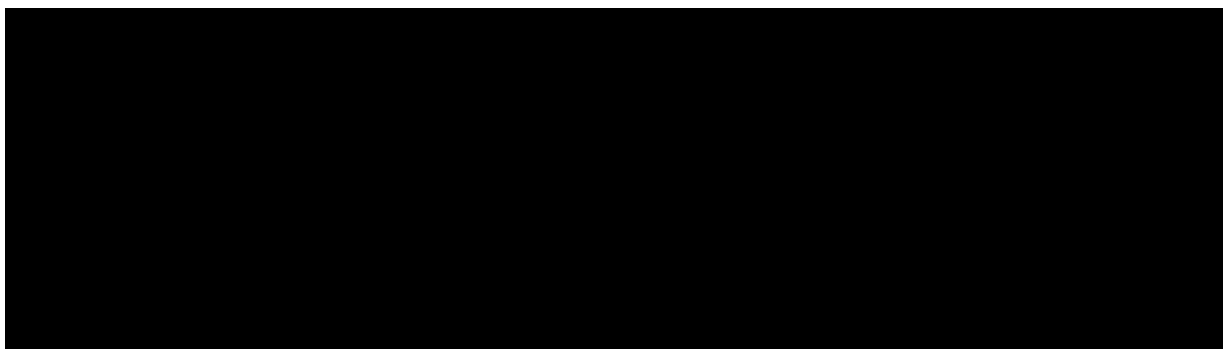
Całkowita liczba pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem stosująca olaparyb po I linii chemioterapii (pacjentki rozpoczynające leczenie oraz kontynuujące leczenie rozpoczęta w latach poprzednich) wyniesie:



Zastosowanie wnioskowanej technologii po I linii chemioterapii (wśród chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem) zmniejszy wykorzystanie olaparybu w kolejnych liniach. Niemniej jednak, ogólna liczba pacjentek stosujących olaparyb wzrośnie w horyzoncie czasowym niniejszej analizy ze względu na wcześniejsze rozpoczęcie stosowania olaparybu u niektórych pacjentek oraz możliwości rozpoczęcia leczenia olaparybem u dodatkowych pacjentek, które w chwili obecnej nie dożywają lub tracą możliwość spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia raka nawrotowego olaparybem.

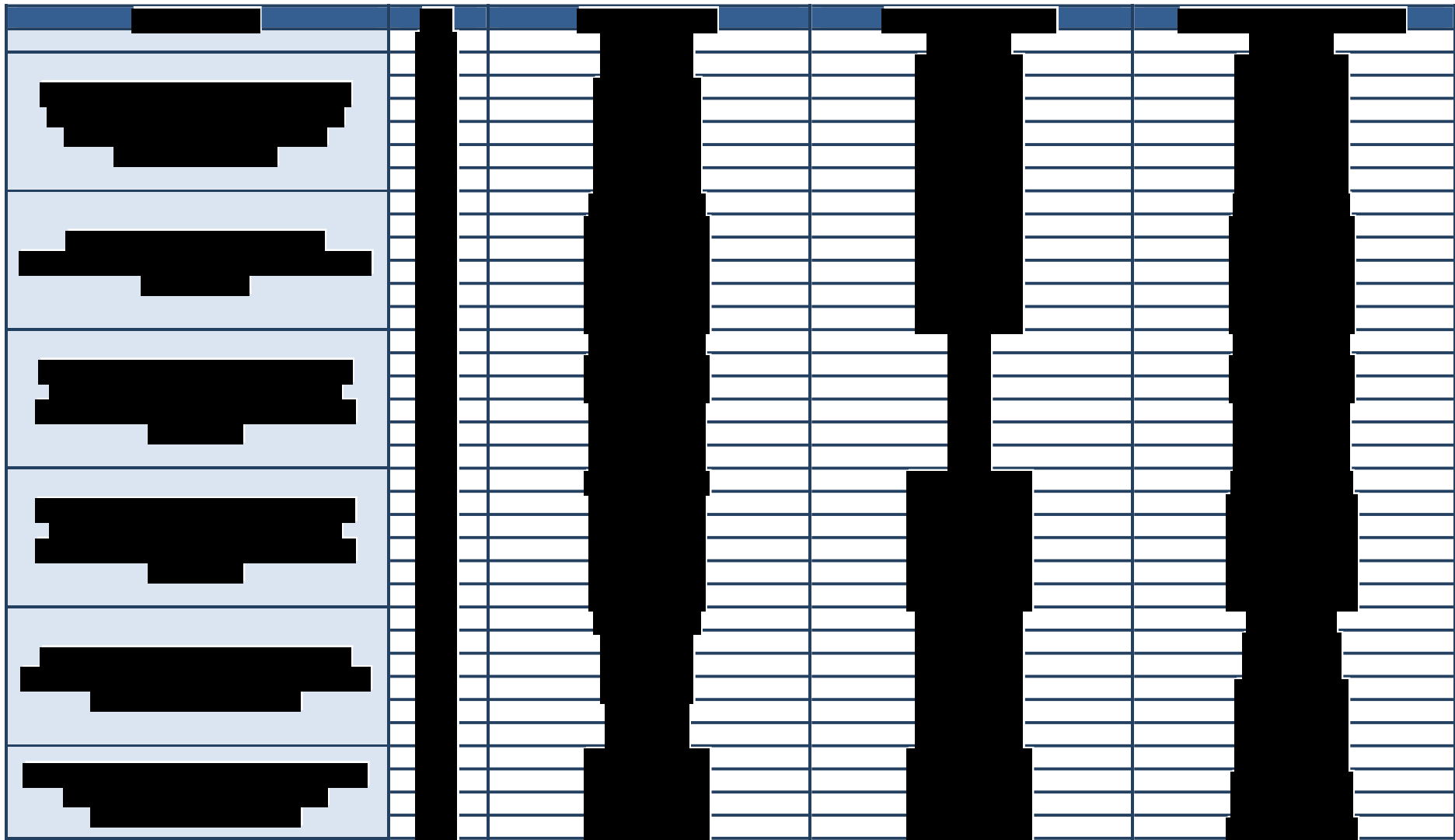
Liczba pacjentek stosujących olaparyb niezależnie od wskazania wzrośnie z:

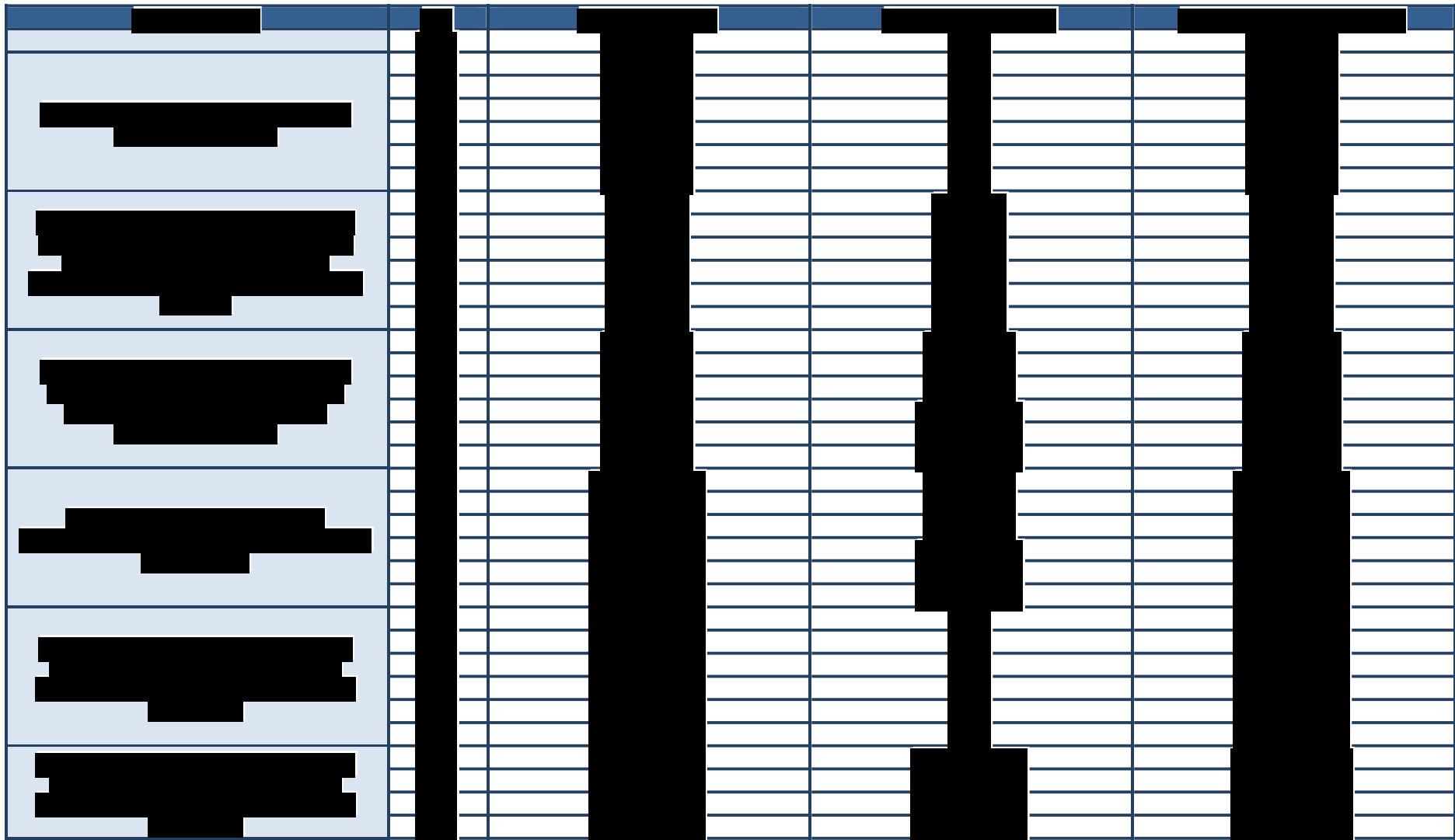




[151]. Po uzyskaniu stabilizacji w zakresie liczby pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem rozpoczynających leczenie olaparybem każdego roku, istotnej redukcji ulega liczba pacjentek z rakiem nawrotowym, u których rozpoczynane jest leczenie olaparybem. W tej sytuacji obserwowane jest zwiększenie liczby chorych rozpoczynających terapię cechującą się krótszym średnim okresem podawania olaparybu. W kolejnych latach, przy zmniejszonym napływie pacjentek z rakiem nawrotowym do leczenia olaparybem, który cechuje się dłuższym okresem stosowania, obserwowane jest obniżenie całkowitej liczebności pacjentek stosujących olaparyb niezależnie od wskazania.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.





Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) we wnioskowanych wskazaniach będzie związane ze [REDACTED]

W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację ceny produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) wśród nowo zdiagnozowanych pacjentek wyniosą (tylko koszt leku stosowanego po I linii chemioterapii – wśród chorych na nowo zdiagnozowanego raka):

[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]

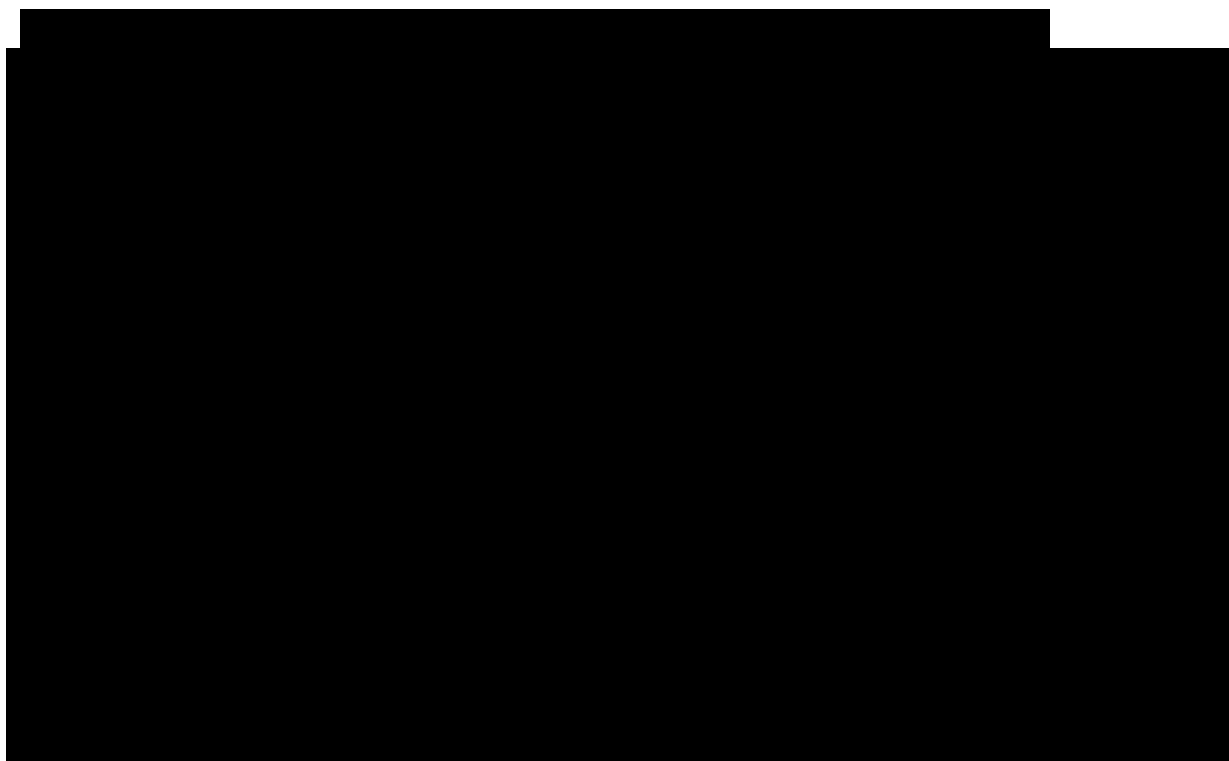
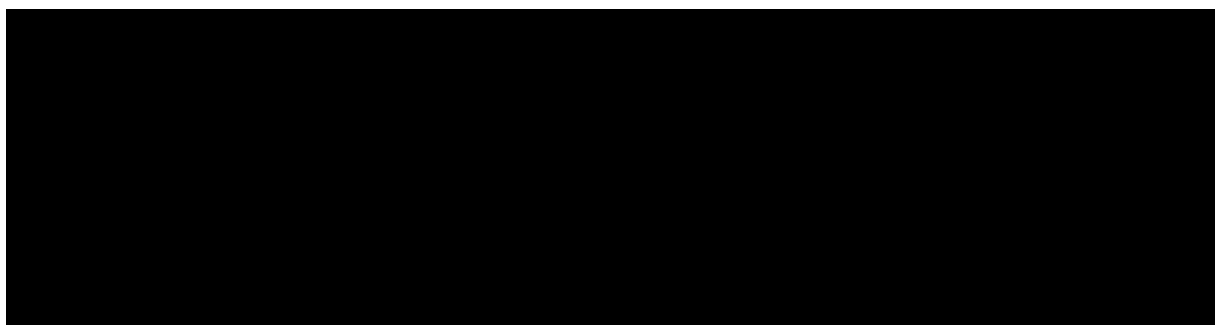
[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]



3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

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



Lp.	Leczenie						Leczenie						Leczenie					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
2	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
3	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
4	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
5	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
6	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
7	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
8	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
9	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
10	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
11	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
12	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
13	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
14	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
15	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T

№	[REDACTED]						[REDACTED]						[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
T	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	
T	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	
T	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	
T	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	
T	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	
T	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	
T	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	
T	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	
T	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	
T	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	

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.



Lp.	Leczenie						Leczenie						Leczenie					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
2	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
3	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
4	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
5	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
6	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
7	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
8	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
9	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
10	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
11	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
12	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
13	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
14	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
15	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T

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.



Lp.	Leczenie						Leczenie						Leczenie					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
2	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
3	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
4	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
5	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
6	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
7	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
8	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
9	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
10	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
11	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
12	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
13	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
14	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
15	T	■	■	■	■	■	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T

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



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

4. Analiza zużytych zasobów



5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Stosowanie produktu leczniczego Lynparza® pod postacią tabletek w analizowanych wskazaniach nie nakłada szczególnych wymogów na pacjentkę czy świadczeniodawcę. Leczenie pacjentek z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne w Polsce obejmujące opieką medyczną pacjentki z analizowanej populacji.

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

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

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

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

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

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

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

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

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

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

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

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

8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [151]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [151] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentek.

W ramach analizy wykorzystano dotychczasowe informacje na temat liczebności populacji pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem pod postacią kapsułek w programie B.80. w latach 2016 - 2019. Pomimo, iż wskazane źródło jest bardziej wiarygodne od danych epidemiologicznych, ponieważ wskazuje realną liczbę pacjentek stosujących dany lek, nie uwzględnia dokładnych danych na temat zużycia leku w grupie chorych leczonych w programie w danym roku. Obliczone dane dotyczące liczebności całkowitej populacji pacjentek leczonych olaparybem w scenariuszu istniejącym zgodne były z danymi NFZ (dane z uchwał Rady NFZ za lata 2016 – 2018). Prezentowane przez NFZ liczebności populacji chorych odzwierciedlają liczebność całkowitą uwzględniającą zarówno pacjentek leczonych w programie przez cały rok (zużycie leku przez 12 miesięcy) jak i pacjentek stosujących dany lek w programie przez niepełny rok (pacjentki włączane do programu w danym roku i/lub pacjentki kończący leczenie w programie w danym roku). W drugiej grupie chorych zużycie danego leku jest mniejsze i u niektórych pacjentek (rozpoczynających leczenie i kończących to leczenie w jednym roku) może wynosić średnio 25% zużycia leku w odniesieniu do pacjentek leczonych przez cały rok (rozpoczęcie leczenia średnio w połowie roku oraz zakończenie tak rozpoczętego leczenia w połowie pozostałego okresu). W opracowaniu uwzględniono korektę zużycia zasobów medycznych (w tym leków) względem dyskontynuacji leczenia w danym roku – wykorzystano wyniki modelowania [151] (por. rozdział 2.8.). Niemniej jednak, nie uwzględniono niższego zużycia zasobów medycznych wśród pacjentek rozpoczynających leczenie w danym roku.

Analogiczne założenia poczyniono w odniesieniu do subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem (por. rozdział 2.8.) – założono, że wszystkie pacjentki generować będą zużycie leku od początku każdego roku, bez korekty względem okresu obecności pacjentek w programie. Takie konserwatywne założenie zawyża koszty leków raportowane w analizie, szczególnie w pierwszych latach realizacji programu lekowego.

Co więcej, realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, w ramach oceny liczebności populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem przyjęto szereg założeń zwiększających tą liczebność. Założono, że wszystkie przypadki raka sklasyfikowanego jako C48 i C57 wg ICD-10 dotyczą pacjentek z rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej oraz wykorzystano wysoki wskaźnik przeprowadzania testów diagnostycznych na obecność mutacji w genie BRCA. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez analityków AOTMiT w Analizie weryfikacyjnej dotyczącej olaparybu pod postacią kapsułek [55], tak wysoki wskaźnik przeprowadzania testów genetycznych może nie być obserwowany w praktyce.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania 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 wykorzystano opublikowane źródła informacji. Niektóre założenia poparto opiniami ekspertów klinicznych uzyskanymi metodą bezpośrednią.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [151] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

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 będzie słabszy i będzie dotyczył tylko części pacjentek z analizowanej populacji.

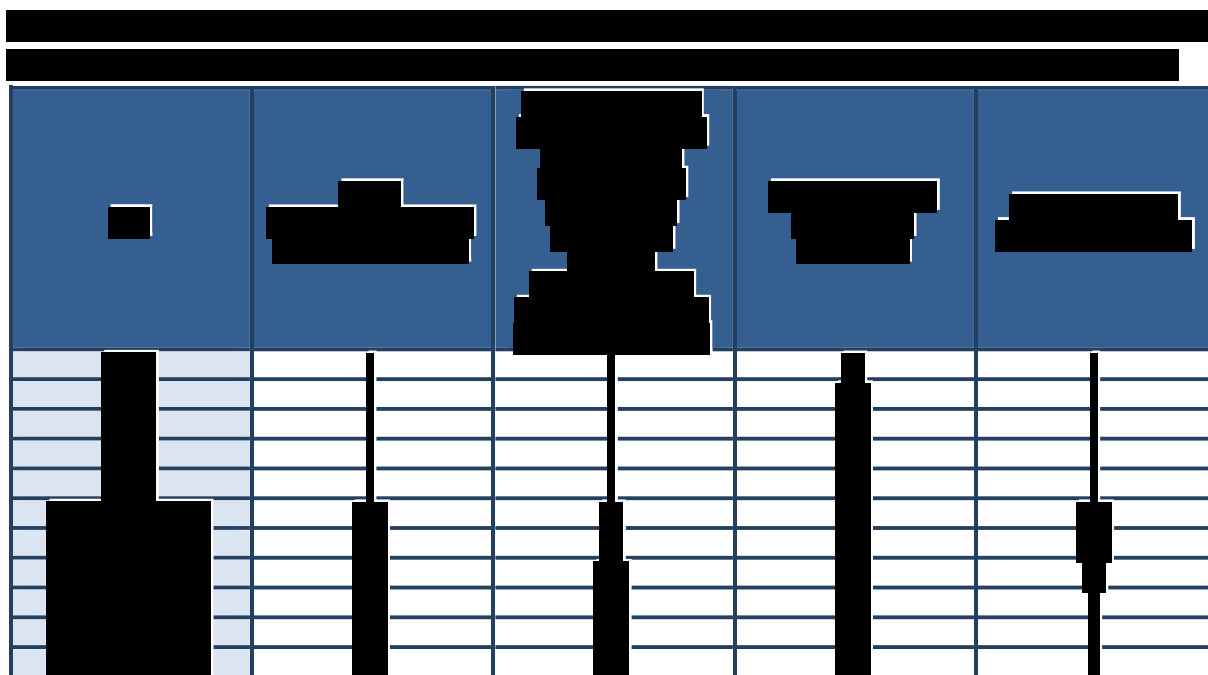
Realizacja proponowanego programu lekowego zapewni wcześniejsze zastosowanie olaparybu u większości pacjentek. Spowoduje to, że stopniowo coraz mniej pacjentek rozpoczynać będzie leczenie olaparybem w kolejnej linii, gdyż stosowany będzie u nich olaparyb wcześniej. Ponieważ docelowo więcej pacjentek stosować będzie olaparyb w ramach niniejszego opracowania zaobserwowano wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego. Wzrost ten wynika z faktu, iż możliwość zastosowania olaparybu w leczeniu raka nawrotowego ma w chwili obecnej około [REDACTED] z nowo zdiagnozowanym rakiem (po progresji i uzyskania odpowiedzi na kolejną linię chemioterapii); pozostałe pacjentki ([REDACTED] nowo zdiagnozowanych, u których możliwe byłoby zastosowanie olaparybu po chemioterapii I linii w przypadku dostępności tego leczenia) umierają lub tracą platyno-wrażliwość w trakcie dalszego postępu choroby (tracą możliwość stosowania skutecznej opcji terapeutycznej jaką jest wnioskowana technologia).

O powyższym świadczą m.in. wyniki analizy wrażliwości. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Za wzrost wydatków odpowiada przede wszystkim wyższa liczba pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem w ramach nowego scenariusza (dodatkowe pacjentki, które w chwili obecnej nie dożywają lub nie spełniają kryteriów kwalifikacji do leczenia olaparybem nawrotowego raka). Ten wzrost przekłada się na wzrost liczby całkowitej pacjentek leczonych olaparybem w danym roku (rozpoczynających i kontynuujących leczenie, łącznie).

Uwzględnione w niniejszym opracowaniu informacje na temat czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem [151] wskazują, że średni okres stosowania olaparybu wśród chorych na nowo zdiagnozowanego raka wynosi [redacted] (dane z badania SOLO-1), podczas gdy średni okres stosowania olaparybu wśród chorych z rakiem nawrotowym wynosi około [redacted] (dane z badania SOLO-2; dane z modelu ekonomicznego opracowanego na potrzeby analizy ekonomicznej [151]). Różnica w długości stosowania olaparybu w poszczególnych wskazaniach przekłada się na istotną różnicę w średnim koszcie terapii olaparybem (tabletki) 1 pacjenta, który wynosi:

[redacted]

Tak istotna różnica w średnim koszcie terapii olaparybem w przeliczeniu na 1 pacjentkę [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted] Niemniej jednak, niższy średni koszt terapii 1 pacjentki oraz stopniowa

redukcja liczby pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem na późniejszych etapach choroby (rak nawrotowy) sprawia, że wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego wynikający z refundacji wnioskowanej technologii (olaparyb, tabletki) jest coraz mniejszy w miarę upływu horyzontu czasowego.

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 przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej [151] świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii w ww. wskazaniu spowoduje przedłużenie życia bez progresji i/lub nawrotu choroby średnio [REDACTED]

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.

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie wymienione wyżej korzyści kliniczne wymagać [REDACTED]

10. WNIOSKI KOŃCOWE

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



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

Za obserwowany wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego odpowiada wyższa liczba pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem po I linii chemioterapii w ramach nowego scenariusza (dodatkowe pacjentki, które w chwili obecnej nie dożywają lub tracą możliwość spełnienia kryteriów kwalifikacji do leczenia raka nawrotowego olaparybem).

Wynika to z faktu, iż możliwość zastosowania olaparybu w leczeniu raka nawrotowego istnieje w chwili obecnej w przypadku około ■■■■ pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem (po wystąpieniu progresji i uzyskaniu odpowiedzi na kolejną linię chemioterapii); pozostałe pacjentki (około ■■■■ nowo zdiagnozowanych chorych) tracą możliwość stosowania skutecznej opcji terapeutycznej jaką jest wnioskowana technologia.

Wzrost liczebności grupy pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem co roku przekłada się na wzrost całkowitej liczby pacjentek leczonych olaparybem w danym roku.

Wzrostu wydatków z budżetu płatnika wynikającego z objęcia refundacją leczenia olaparybem dodatkowych pacjentek w przypadku refundacji wnioskowanej technologii na wcześniejszych etapach leczenia [REDACTED]

Niemniej jednak, krótszy okres stosowania olaparybu i wynikający z niego niższy średni koszt terapii 1 pacjentki, oraz stopniowa redukcja liczby pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem na późniejszych etapach choroby (rak nawrotowy) sprawia, [REDACTED]

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]. [REDACTED]

11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

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

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania Lynparza® (tabletki) we wnioskowanych wskazaniach będzie [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]

12. 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 z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] 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, Bingefors 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. (tekst ujednolicony).
- [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 OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ) udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/I/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: luty 2020).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, luty 2020 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA 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 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 (chemioterapia). 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 ryczałtów 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_plciowego_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 (SchARR), 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. SchHARR, 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 (SchHARR), 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

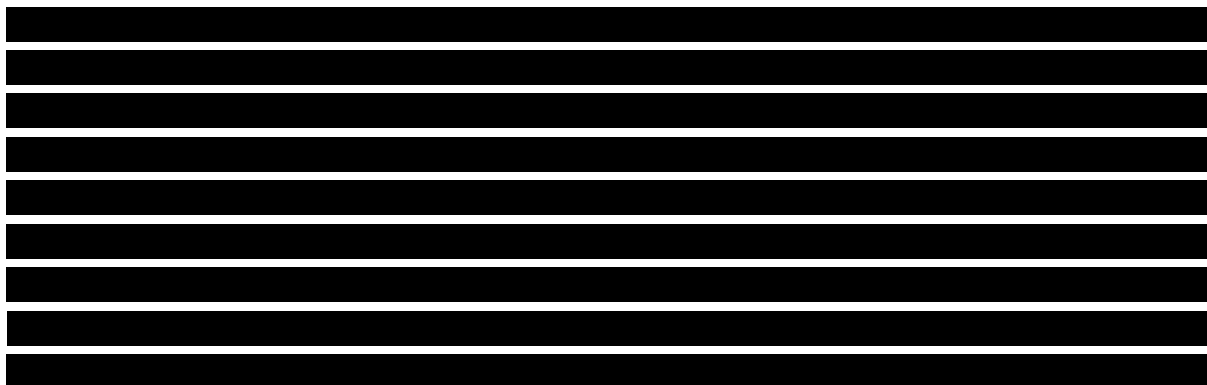
- [118] Hettle R, Borrill J, Suri G, Wulff J. Estimating health-state utility values for patients with recurrent ovarian cancer using Functional Assessment of Cancer Therapy - General mapping algorithms. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015 Nov 26;7:615-27. doi: 10.2147/CEOR.S92078.
- [119] Hinde S, Epstein 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, Jasiówska 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, Łuczyńska E. Cechy kliniczne i przebieg choroby u chorych na BRCA1/zależnego raka jajnika. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 353-356
- [132] Brożek 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, Siółek 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)“.
- [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 ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, luty 2020 roku.



14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Krzywe Kaplan-Meier dla 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 uczestniczek badania 19 i badania SOLO-2 [144].17



15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 25. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet 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 wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	Luty 2020; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.1. i 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 sty 2020 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentek, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie) 	TAK	w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? 	TAK	Rozdział 3.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicę w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	• [REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3 (aktualne wydatki), przedstawiono w następujących wariantach:		[REDAKTOWANE]	
	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:		[REDAKTOWANE]	
	• [REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:		[REDAKTOWANE]	
	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
§ 6. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 12.	-
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	Rozdział 2.;	-
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentek, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.5.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.	Por. informacje w Analizie racjonalizacyjnej
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentek z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> faworyzowania niektórych grup pacjentek na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach? 	TAK	Rozdział 7.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentek z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych) 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie? 	TAK	Rozdział 6. i 7.	-
5.2. W.AOTM	Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?	Nie dotyczy	-	-
5.3. W.AOTM	Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?	TAK	Rozdział 10.	-
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

^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 i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia