

Produkt leczniczy Zejula (niraparyb)  
w monoterapii podtrzymującej  
u dorosłych pacjentek  
z platynowrażliwym nawrotowym  
niskozróżnicowanym  
(ang. *high grade*) surowiczym rakiem  
jajnika, jajowodu lub pierwotnym  
rakiem otrzewnej, u których uzyskano  
częściową lub pełną odpowiedź na  
chemioterapię pochodnymi platyny  
- analiza wpływu na system ochrony  
zdrowia

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

Kraków, kwiecień 2020

## SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY .....	3
INDEKS SKRÓTÓW .....	4
<b>1. ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA .....</b>	<b>8</b>
1.1. CEL ANALIZY .....	8
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO ZEJULA® .....	8
1.3. UZASADNIENIE UTWORZENIA ODRĘBNEJ GRUPY LIMITOWEJ DLA PRODUKTU LECZNICZEGO ZEJULA® .....	9
1.4. METODYKA I ZAŁOŻENIA .....	9
1.4.1. Perspektywa .....	10
1.4.2. Horyzont czasowy .....	10
1.4.3. Źródła danych .....	10
1.4.4. Porównywane scenariusze .....	10
1.4.5. Dyskontowanie .....	11
1.5. OSZACOWANIE POPULACJI .....	11
1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	11
1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku .....	19
1.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	21
1.6. UDZIAŁY W RYNKU .....	21
1.6.1. Scenariusz „istniejący” .....	21
1.6.2. Scenariusz „nowy” .....	22
1.7. DANE KLINICZNE .....	23
1.8. KOSZTY .....	23
1.9. [REDAKOWANE] .....	35
1.10. WYNIKI ANALIZY WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA .....	35
1.10.1. Zużycie zasobów .....	35
1.10.2. Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na terapię podtrzymującą raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej .....	36
1.10.3. Analiza podstawowa .....	36
1.10.4. Analiza wrażliwości .....	38
1.11. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPLYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH .....	42
1.12. DYSKUSJA I WNIOSKI KOŃCOWE .....	42
<b>2. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>45</b>
<b>3. SPIS TABEL .....</b>	<b>47</b>
<b>4. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>49</b>

## DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	GSK Services Sp. z o. o.	ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa <a href="https://pl.gsk.com/pl/">https://pl.gsk.com/pl/</a>
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	kwiecień 2020 r.	

### AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### EKSPERCI KLINICZNI

#### Miejsce pracy / Zakres merytoryczny konsultacji

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę GSK Services Sp. z o. o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AUC	Powierzchnia pod krzywą (ang. <i>area under curve</i> )
BRCA	Gen podatności na raka piersi (ang. <i>breast cancer susceptibility gene</i> )
gBRCAmut	Mutacja dziedziczna w obrębie genu <i>BRCA</i> (ang. <i>germinal mutation</i> )
non-gBRCAmut	Brak mutacji dziedzicznej w obrębie genu <i>BRCA</i>
sBRCAmut	Mutacja somatyczna w obrębie genu <i>BRCA</i> (ang. <i>somatic mutation</i> )
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>Body Surface Area</i> )
CA 125	Antygen nowotworowy stosowany jako marker raka jajnika
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – rewizja dziesiąta (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
mg	Miligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIR	Niraparyb (produkt leczniczy Zejula)
OLP	Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PARP	Polimeraza poli(ADP-rybozy)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD	Progresja choroby (ang. <i>Progressive Disease</i> )
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i> )
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparison</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
pw	Powikłania
RCT	Badanie z grupą kontrolną i randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> )

RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RS	Brak leczenia podtrzymującego (ang. <i>routine surveillance</i> )
SMC	Scottish Medicine Consortium
TTD	Czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i> )
USG	Badanie ultrasonograficzne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch poprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związek platyny, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.

### Metodyka i założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego. Oszacowano w niej koszty generowane przez dwa scenariusze:

- scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy Zejula® stosowany w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, nie podlega refundacji. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna: dostępna w ramach programu lekowego terapia olaparybem w populacji z obecnością mutacji w genie BRCA oraz brak leczenia podtrzymującego w populacji z brakiem obecności mutacji w genie BRCA.
- scenariusz „nowy”, w którym produkt leczniczy Zejula® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentek bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową. Finansowanie obejmie zarówno grupę pacjentek z obecnością mutacji w genie BRCA, jak i grupę bez obecności takiej mutacji.

Populacja docelowa w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

W oszacowaniach kosztów uwzględniono koszty substancji czynnych: niraparybu, olaparybu substancji stosowanych w chemioterapii po progresji choroby, koszty hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leków, koszty monitorowania terapii, koszty monitorowania pacjentek pozostających bez leczenia podtrzymującego, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, oraz koszty opieki paliatywnej. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel® 2013*.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi HTA [2] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [24].

### Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

#### Wyniki łączne

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Zejula® jest związane z następującymi inkrementalnymi wydatkami płatnika publicznego:

#### Populacja z obecnością mutacji w genie BRCA

[Redacted text block]

#### Populacja bez obecności mutacji w genie BRCA

[Redacted text block]

#### Wnioski końcowe

W populacji dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 aktualnym standardem postępowania w leczeniu podtrzymującym jest zastosowanie olaparybu (inhibitor PARP), dostępnego w ramach istniejącego programu lekowego. Uzyskanie finansowania ze środków płatnika publicznego przez niraparyb zwiększy liczbę dostępnych opcji terapeutycznych w populacji docelowej.

Pacjentki niebędące nosicielami mutacji *BRCA1/2* są pozbawione dostępu do aktywnego leczenia. Aktualna polska praktyka kliniczna w tej grupie pacjentek polega na obserwacji chorych (brak aktywnego leczenia podtrzymującego). Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tej populacji jest produkt leczniczy Zejula® zawierający substancję czynną niraparyb, inhibitor enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP).

Związana z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego refundacja niraparybu w ramach proponowanego programu lekowego stanowi dla pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej bez obecności mutacji w genie BRCA1 i/lub BRCA2 szansę na dostęp do jedynej skutecznej terapii podtrzymującej, która istotnie wydłuża czas do progresji choroby.

## 1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskorzóżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związki platyny, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” [23].

### 1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Zejula®

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Zejula®.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Zejula® (niraparyb)

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej	
Nazwa handlowa <sup>1</sup>	Zejula®	
Nazwa międzynarodowa <sup>1</sup>	niraparyb	
Postać i dawka produktu leczniczego <sup>1</sup>	Kapsułka twarda 100 mg	
Zawartość opakowania jednostkowego <sup>1</sup>	Opakowanie jednostkowe zawiera 56 kapsułki twarde	Opakowanie jednostkowe zawiera 84 kapsułki twarde
EAN	05909991425487	05909991425494
DDD	Niezdefiniowane przez WHO	
Wnioskowane wskazanie	W leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskorzóżnicowanym (ang. <i>high grade</i> ) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związki platyny	
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego	
Czy lek stanowi podstawę limitu? <sup>2</sup>	Tak. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Zejula® <sup>2</sup>	
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy <sup>1</sup>	Bezpłatnie. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Zejula® w ramach programu lekowego <sup>3</sup> .	



Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej

<sup>1</sup> Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zejula®.

<sup>2</sup> Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Zejula® przedstawiono w rozdziale 1.3.

<sup>3</sup> Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [29] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

### 1.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Zejula®

Niraparyb nie podlega aktualnie finansowaniu ze środków publicznych w Polsce (nie figuruje w obowiązującym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [20]). Niraparyb nie spełnia kryteriów kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej wskazanych w art. 15. ust. 2 Ustawy o refundacji [29]. Nie istnieje program lekowy dotyczący całości rozważanej w niniejszej analizie populacji. Obecny program lekowy B.80: „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” [20] obejmuje wyłącznie populację z obecnością mutacji w genie BRCA1 i/lub BRCA2 (dziedzicznej i/lub somatycznej)). W związku z powyższym wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Zejula® w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie się wiązało z utworzeniem nowej, odrębnej grupy limitowej. Równocześnie produkt leczniczy Zejula® we wnioskowanej prezentacji (opakowanie jednostkowe zawierające 56 kapsułki twarde, 100 mg) stanie się podstawą limitu w nowej grupie.

Analiza efektywności klinicznej [10] wykazała istnienie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem niraparybu. Zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z populacji *non-gBRCAmut* w porównaniu z brakiem leczenia podtrzymującego pozwoliło na:

- Istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu powodu raka jajnika o 55%; HR=0,45 (95% CI: 0,34; 0,61),
- Istotną statystycznie redukcję ryzyka konieczności podjęcia pierwszej kolejnej linii terapii raka jajnika o 45% [HR=0,55 (95% CI: 0,41; 0,72)],
- Zmniejszenie konieczności wprowadzenia kolejnej (linii) chemioterapii (mediana czasu bez konieczności wdrożenia chemioterapii w grupie pacjentek leczonych niraparybem wynosiła 12,7 miesięcy, a w grupie RS 8,6 miesięcy co oznacza odroczenie terapii przeciwnowotworowej o 4,1 miesiąca; wartość HR wynosiła 0,50 (95% CI: 0,37; 0,67)).

### 1.4. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na budżet oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wynikające z refundacji dostępnego w ramach programu lekowego produktu leczniczego Zejula® w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [24] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości.

Obliczenia wykonano w modelu globalnym wykorzystanym również w analizie ekonomicznej [27] (arkusz kalkulacyjny programu *Microsoft® Office Excel® 2013*, który został dołączony do wniosku refundacyjnego. Wszystkie parametry wejściowe modelu nieodnoszące się do oszacowań populacji oraz udziałów w rynku poszczególnych interwencji zostały przedstawione w dokumencie opisującym założenia analizy ekonomicznej.

W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice między wartościami w nim przedstawionymi, a wartościami widocznymi w arkuszu kalkulacyjnym. Różnice te nie wpływają jednak na poprawność przeprowadzanych obliczeń.

W dalszych podrozdziałach przedstawiono szczegółowy opis metodyki przeprowadzenia analizy wpływu na budżet.

#### **1.4.1. Perspektywa**

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na to, iż substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent).

#### **1.4.2. Horyzont czasowy**

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii ze środków publicznych [2].

Niniejszą analizę przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego.

#### **1.4.3. Źródła danych**

W opracowaniu korzystano z danych, których zastosowanie wiązać się będzie z najmniejszym błędem oszacowań. Polskie dane epidemiologiczne uzyskano w ramach konsultacji przeprowadzonych z ekspertami klinicznymi [15]. Przeprowadzono również alternatywne oszacowania populacyjne oparte na danych epidemiologicznych z dostępnych publikacji naukowych. Dane dotyczące kosztów jednostkowych zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia MZ [20], Zarządzeń Prezesa NFZ [36], komunikatów DGL NFZ [14].

Zaletą wykorzystanych źródeł jest fakt, że odzwierciedlają one polskie warunki i praktykę kliniczną. Wszelkie niepewności testowano w ramach analizy wrażliwości.

#### **1.4.4. Porównywane scenariusze**

W analizie wpływu na budżet oszacowano koszty generowane przez dwa scenariusze sytuacyjne:

- scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy Zejula® stosowany w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskoróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, nie podlega refundacji. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna: dostępna w ramach programu lekowego

terapia olaparybem w populacji z obecnością mutacji w genie BRCA oraz brak leczenia podtrzymującego w populacji z brakiem obecności mutacji w genie BRCA.

- scenariusz „nowy”, w którym produkt leczniczy Zejula® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentek bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową. Finansowanie obejmie zarówno grupę pacjentek z obecnością mutacji w genie BRCA, jak i grupę bez obecności takiej mutacji.

#### 1.4.5. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [2].

### 1.5. Oszacowanie populacji

W niniejszym podrozdziale przedstawiono oszacowania populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, populacji docelowej wskazanej we wniosku oraz populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

#### 1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Zejula® [7] niraparyb jest wskazany do stosowania w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika (ang. *high grade*), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny.

W celu wyznaczenia liczebności populacji dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania (w stanie aktualnym tj. w roku 2020 oraz w latach 2021-2023) w pierwszej kolejności wyznaczono prognozowaną liczbę nowych chorych (zapadalność) na raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej w Polsce. W tym celu posłużono się danymi Krajowego Rejestru Nowotworów na temat liczby zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwie o rozpoznaniach wg kodów ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 1999-2017 [16].

Tabela 2. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe o rozpoznaniach wg ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 1999-2016 [16]

Rok	Liczba zachorowań ogółem (C56, C57, C48)	C56 Nowotwór złośliwy jajnika	C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej*
1999	3 463	3 151	131	181
2000	3 493	3 157	153	183
2001	3 553	3 193	174	186
2002	3 536	3 267	120	149
2003	3 644	3 371	140	133
2004	3 539	3 264	135	140

Rok	Liczba zachorowań ogółem (C56, C57, C48)	C56 Nowotwór złośliwy jajnika	C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej*
2005	3 565	3 355	130	80
2006	3 506	3 291	113	102
2007	3 418	3 214	130	74
2008	3 511	3 280	136	95
2009	3 705	3 474	112	119
2010	3 797	3 587	114	96
2011	3 753	3 527	119	107
2012	3 777	3 544	126	107
2013	3 894	3 639	124	131
2014	4 004	3 722	178	104
2015	3 981	3 735	148	98
2016	3 955	3 717	115	123
2017	4 090	3 775	136	179

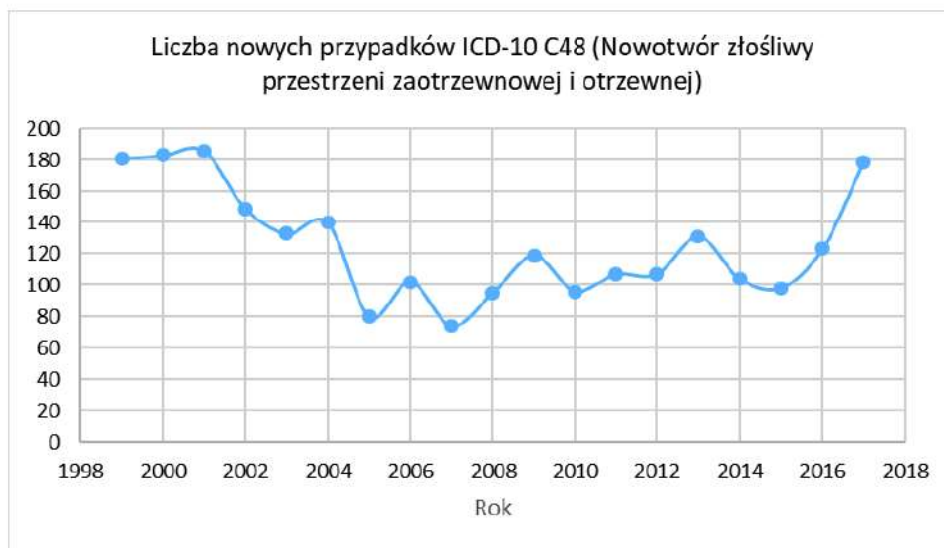
\* tylko populacja kobiet

W oparciu o dane KRN z lat 1999-2017 oraz opinie 6 ekspertów klinicznych, reprezentujących największe ośrodki w całej Polsce [15] dokonano prognozy liczby zachorowań na raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej w Polsce w latach 2018-2023. Oszacowanie przeprowadzono w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym:

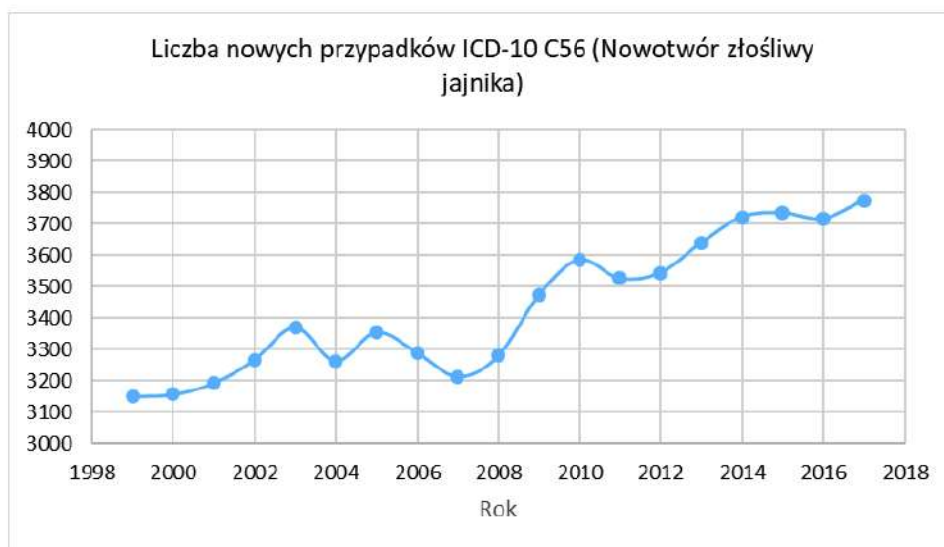
W wariantcie podstawowym, po analizie dotychczasowych danych dla rozpoznań ICD-10 C56, C57 i C48 przyjęto następujące założenia:

- Liczba pacjentek z rozpoznaniem ICD-10 C56 (nowotwór złośliwy jajnika) będzie wzrastać liniowo zgodnie z trendem obserwowanym w latach 1999-2017 (estymacja metodą najmniejszych kwadratów).
- Liczba pacjentek z rozpoznaniem ICD-10: C48 (nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) oraz C57 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych) w latach 2018-2023 będzie stała; w analizie przyjęto, że będzie ona równa średniej arytmetycznej z liczby nowych przypadków w latach 1999-2017.

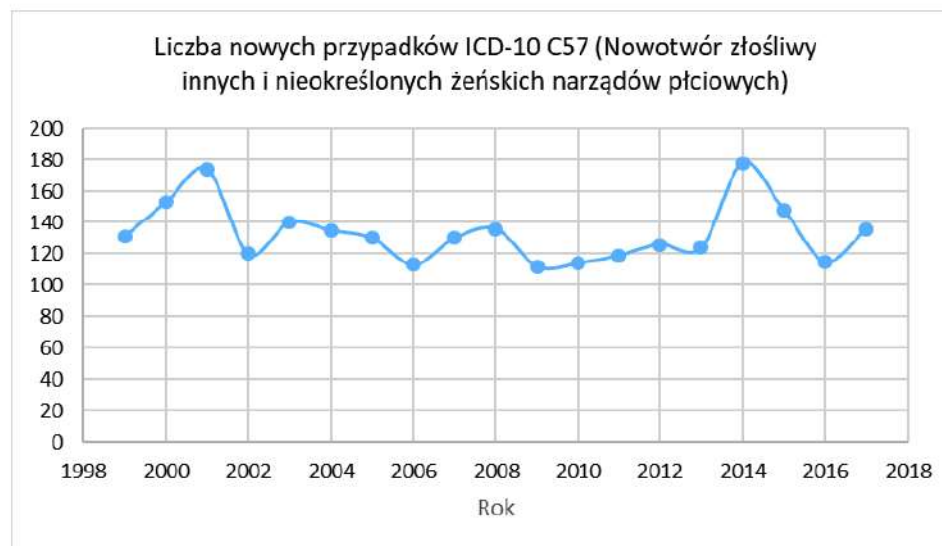
Rysunek 1. Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnej i otrzewnej – zapadalność 1999-2017 (kobiety)



Rysunek 2. Nowotwór złośliwy jajnika – zapadalność 1999-2017



Rysunek 3. Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych – zapadalność 1999-2017



Wyniki oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Prognoza liczby zachorowań na nowotwory złośliwe o rozpoznaniach wg ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 2018-2023 – wariant podstawowy

Rok	Liczba zachorowań ogółem (C56, C57, C48)	C56 Nowotwór złośliwy jajnika	C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej
2018	4053	3794	133	126
2019	4089	3830	133	126
2020	4124	3865	133	126
2021	4160	3901	133	126
2022	4196	3937	133	126
2023	4232	3973	133	126

W wariantcie minimalnym liczbę pacjentek w każdym rozpatrywanym rozpoznaniu wyznaczono w oparciu o linie trendu dla danego rozpoznania w latach 1999-2017 (estymacja metodą najmniejszych kwadratów). Wyniki oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Prognoza liczby zachorowań na nowotwory złośliwe o rozpoznaniach wg ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 2018-2023 – wariant minimalny

Rok	Liczba zachorowań ogółem (C56, C57, C48)	C56 Nowotwór złośliwy jajnika	C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej
2018	4023	3794	129	101
2019	4056	3830	128	98
2020	4089	3865	128	96
2021	4122	3901	127	93
2022	4155	3937	127	91
2023	4188	3973	127	88

W wariancie maksymalnym liczbę pacjentek w każdym rozpatrywanym rozpoznaniu wyznaczono w oparciu o linię trendu dla danego rozpoznania w ostatnich dziesięciu latach, dla których były dostępne statystyki KRN, tj. 2008-2017 (estymacja metodą najmniejszych kwadratów). Wyniki oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5. Prognoza liczby zachorowań na nowotwory złośliwe o rozpoznaniach wg ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 2018-2023 – wariant maksymalny**

Rok	Liczba zachorowań ogółem (C56, C57, C48)	C56 Nowotwór złośliwy jajnika	C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej
2018	4138	3853	143	143
2019	4191	3898	145	148
2020	4244	3944	147	153
2021	4298	3990	150	158
2022	4351	4036	152	162
2023	4404	4082	154	167

W celu oszacowania liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oparto się na opinii eksperta klinicznego [redacted] pozyskanej w ramach przeprowadzonego badania ankietowego [15]. Równocześnie przeprowadzono oszacowanie populacji opierając się na dostępnych publikacjach z obszaru onkologii ginekologicznej (rekomendacje i badania kliniczne [4, 3]).

W kolejnych tabelach zamieszczono wartości parametrów, które posłużyły do estymacji liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia podtrzymującego niraparybem w obu przeprowadzonych wariantach oszacowań.

**Tabela 6. Parametry wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia niraparybem-wariant I (na podstawie opinii eksperta klinicznego)**

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba nowych przypadków z kodami ICD-10: C56; C57; C48	Tabela 3	[16], prognoza
Odsetek surowiczych raków jajnika o niskim stopniu zróżnicowania	[redacted]	[15]
Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie I linii (całkowita lub częściowa; CR / PR)	[redacted]	[15]
Odsetek pacjentek ze wznową choroby	[redacted]	[15]
Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie II linii (całkowita lub częściowa; CR / PR)	[redacted]	[15]

[redacted] W kolejnych krokach oszacowania ekspert zidentyfikował odsetki pacjentek:

- z odpowiedzią na leczenie I linii (aby uwzględnić chore platynowrażliwe lub częściowo platynowrażliwe dla tego etapu leczenia),
- u których wystąpi wznowa choroby, co jest związane z koniecznością wdrożenia leczenia drugiej linii (chemioterapia),
- z odpowiedzią na leczenie II linii (aby uwzględnić chore platynowrażliwe lub częściowo platynowrażliwe, które mogą otrzymać terapię podtrzymującą inhibitorem BRCA).

**Tabela 7. Parametry wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia niraparybem- wariant II (na podstawie publikacji z obszaru onkologii ginekologicznej)**

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba nowych przypadków z kodami ICD-10: C56; C57; C48	Tabela 3	[16], prognoza
Odsetek pacjentek z rozpoznaniem nowotworu w wyższych stopniach zaawansowania (III i IV)	70%	[4]
Odsetek pacjentek z całkowitą lub częściową platynowrażliwością po leczeniu I linii	59,9%	[4]
Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie II linii (całkowita lub częściowa; CR / PR)	49,5%	[4]

Zgodnie z Zaleceniami PTGO [4] raka jajnika rozpoznaje się w wyższych stopniach zaawansowania (III i IV) u 70% pacjentek. Efekt leczenia pierwszego rzutu i czas, jaki upłynął od zakończenia pierwszej linii leczenia pozwalają podzielić pacjentki uwzględniając występowanie lub brak platynowrażliwości. Częściowa platynowrażliwość, tj. nawrót w okresie 6-12 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszej linii występuje u 22,7% pacjentek, platynowrażliwość tj. nawrót po 12 miesiącach od zakończenia leczenia u 33,5% pacjentek, a u niewielkiego odsetka chorych (3,7%) wznowa ma miejsce w okresie 60-120 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu. [4] W kalkulacjach wykorzystano sumę podanych odsetków równą 59,9%.

Po nawrocie choroby (druga linia leczenia) odsetek uzyskanych odpowiedzi wzrasta wraz z czasem wolnym od choroby wynosi 29–70% [4]. Do oszacowań przyjęto średnią z podanego w Zaleceniach przedziału.

Kalkulacja liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana została zaprezentowana poniżej.

**Tabela 8. Oszacowanie liczebności populacji rejestracyjnej produktu Zejula®: wariant I (na podstawie opinii eksperta klinicznego)**

Parametr	2020	2021	2022	2023
Liczba nowych przypadków (ICD-10: C56; C57; C48)	4 124	4 160	4 196	4 232
Surowicze raki jajnika o niskim stopniu zróżnicowania	■	■	■	■
Liczba pacjentek z odpowiedzią na leczenie I linii	■	■	■	■
Liczba pacjentek ze wznową choroby	■	■	■	■
Liczba pacjentek z odpowiedzią na leczenie II linii	■	■	■	■

Liczba **nowych przypadków** choroby w kolejnych latach spełniających wskazania do stosowania produktu leczniczego Zejula® w wariantcie oszacowań I (na podstawie opinii eksperta klinicznego) wynosi ■ osób w latach 2020-2023.

**Tabela 9. Oszacowanie liczebności populacji rejestracyjnej produktu Zejula®: wariant II (na podstawie publikacji z obszaru onkologii ginekologicznej)**

Parametr	2020	2021	2022	2023
Liczba nowych przypadków (ICD-10: C56; C57; C48)	4 124	4 160	4 196	4 232
Liczba pacjentek z rozpoznaniem nowotworu w wyższych stopniach zaawansowania	2 887	2 912	2 937	2 962
Liczba pacjentek z całkowitą lub częściową platynowrażliwością po leczeniu I linii	1 729	1 744	1 759	1 774
Liczba pacjentek z odpowiedzią na leczenie II linii	856	863	871	878



Liczba **nowych przypadków** choroby w kolejnych latach spełniających wskazania do stosowania produktu leczniczego Zejula® w wariancie oszacowań II (na podstawie publikacji z obszaru onkologii ginekologicznej) wynosi 856-878 osób w latach 2020-2023.

Oszacowania przedstawione w powyższych tabelach obejmują pacjentki platynowrażliwe po drugiej linii leczenia. Realna całkowita liczba pacjentek będzie wyższa, gdyż może objąć także chore po trzeciej i kolejnej linii leczenia. Przeprowadzono zatem uzupełnienie kalkulacji, z wykorzystaniem parametrów opisanych poniżej, dodatkowo w celu finalnej prezentacji wyników w podziale na populację z obecnością mutacji w genie BRCA i bez takiej mutacji uwzględniono odpowiedni parametr:

**Tabela 10. Parametry wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia niraparybem po trzeciej linii leczenia**

Wariant	Parametr	Wartość	Źródło
Wariant I (na podstawie opinii eksperta klinicznego)	Liczba pacjentek kwalifikujących się do leczenia: trzecia linia i kolejne	■	[15]
	Odsetek pacjentek z obecnością mutacji BRCA	■	[15]
Wariant II (na podstawie publikacji z obszaru onkologii ginekologicznej)	Odsetek pacjentek z odpowiedzią na trzecią linię leczenia	44,5%	[3]
	Odsetek pacjentek z obecnością mutacji BRCA	20%	[4]

■
■
■
■

Zalecenia PTGO [4] nie podają odsetka pacjentek z odpowiedzią na leczenie po trzeciej i/lub kolejnych liniach terapii, dlatego zdecydowano się na przyjęcie parametru na podstawie wyników badań klinicznych opisujących efekty leczenia raka jajnika. W literaturze można spotkać dosyć duży rozrzut wskazań dla odsetka pacjentek odpowiadających na leczenie po trzeciej i kolejnych liniach chemioterapii. W publikacji Bruchim 2012 [6] odsetek chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią po trzeciej linii oszacowano na zaledwie 11,9%, z kolei w badaniu Alsop 2012 [3] na 44,5%, podobną wartość raportowano w Domchek [9] (46,1%, grupa platynowrażliwych). W analizie przyjęto wartość w oparciu o badanie Alsop 2012 [3], gdyż przedstawiono w nim wyniki dla relatywnie dużej populacji (ogółem 1 001 osób, przy czym dane dla trzeciej linii dotyczyły 30 pacjentek z obecnością mutacji w genie BRCA oraz 98 pacjentek bez obecności mutacji BRCA).

Zgodnie z Zaleceniami PTGO [4] nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 dotyczy około 16–20% wszystkich przypadków raka jajnika. W analizie przyjęto maksymalną wartość z podanego zakresu (20%), biorąc pod uwagę wyniki badania ankietowego ■ jak również fakt rosnącej liczby przeprowadzanych testów genetycznych diagnozujących obecność mutacji BRCA.

Finalne oszacowania zaprezentowano w formie tabelarycznej:

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

Tabela 12. Oszacowanie liczebności populacji rejestracyjnej produktu Zejula® z uwzględnieniem kolejnych linii leczenia: wariant II (na podstawie publikacji z obszaru onkologii ginekologicznej)

Parametr	2020	2021	2022	2023
Populacja ogólna				
Liczba pacjentek z odpowiedzią na leczenie II linii	856	863	871	878
Liczba pacjentek z odpowiedzią na leczenie III linii	381	385	388	391
<b>Razem</b>	<b>1 237</b>	<b>1 248</b>	<b>1 259</b>	<b>1 270</b>
Populacja z obecnością mutacji w genie BRCA				
Liczba pacjentek z odpowiedzią na leczenie II linii	171	173	174	176
Liczba pacjentek z odpowiedzią na leczenie III linii	76	77	78	78
<b>Razem</b>	<b>247</b>	<b>250</b>	<b>252</b>	<b>254</b>
Populacja bez obecności mutacji w genie BRCA				
Liczba pacjentek z odpowiedzią na leczenie II linii	685	691	697	703
Liczba pacjentek z odpowiedzią na leczenie III linii	305	308	310	313
<b>Razem</b>	<b>990</b>	<b>998</b>	<b>1 007</b>	<b>1 016</b>

Liczba pacjentek w latach 2020-2023 spełniających wskazania do stosowania produktu leczniczego Zejula® w wariantach oszacowań II (na podstawie publikacji z obszaru onkologii ginekologicznej) wynosi 1 237-1 270, z czego 247-254 osób z obecnością mutacji w genie BRCA oraz 990-1 016 osób bez obecności mutacji w genie BRCA.

Podsumowując, zgodnie z wynikami przeprowadzonych oszacowań w latach 2020-2023 populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana obejmie około **1 270** osób.

W analizie uwzględniono także III wariant oszacowania populacji w oparciu o wyniki badania ankietowego (wartości średnie z opinii sześciu polskich ekspertów klinicznych) [15]. Roczna liczba pacjentek spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego w latach 2021-2023 zgodnie ze wskazaniami ekspertów będzie kształtować się następująco:

Wariant III oszacowania populacji				
Wariant	2021	2022	2023	Suma
I	247	247	247	741
II	247	247	247	741
III	247	247	247	741
Suma	741	741	741	2 223

Wartości wskazane przez ekspertów klinicznych zawierają się w przedziale wyznaczonym we wcześniejszych dwóch wariantach.

### 1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym oraz proponowanymi zapisami programu lekowego [23] produkt leczniczy Zejula® będzie stosowany w leczeniu raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada kryteriom kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [23], które przedstawiono poniżej. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie:

- 1) histologiczne rozpoznanie surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;
- 2) nawrót w okresie >6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny;
- 3) chore, które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (np. karboplatynę, cisplatynę);
- 4) obiektywna odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1);

4a) w przypadku pacjentek po kompletnej wtórnej cytoredukcji wymagane potwierdzenie braku wznowy po leczeniu zawierającym pochodne platyny

- 5) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG;
- 6) wiek powyżej 18 roku życia;
- 7) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
  - a) stężenie hemoglobiny większe lub równe 9,0 g/dl (5,6 mmol/l);
  - b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa  $1,5 \times 10^9/l$ ;

- c) liczba płytek krwi większa lub równa  $100 \times 10^9/l$ ;
- 8) wskaźniki czynności wątroby i nerek:
  - a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta);
  - b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (5-krotnie u chorych z przerzutami do wątroby);
  - c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;
- 9) wykluczenie ciąży (dotyczy kobiet w okresie prokreacyjnym, u których nie wykonano radykalnego wycięcia narządu rodneho).

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego pozostają spójne z Charakterystyką produktu leczniczego Zejula® [7] (por. punkty 1-4 oraz 6 z definicją wskazania do stosowania produktu w ChPL, a większość pozostałych kryteriów ma charakter doprecyzowujący). Zatem populacja docelowa wskazana we wniosku o refundację pozostaje zbieżna z populacją pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Roczną liczbę pacjentek spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego w latach 2021-2023 oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego (wartości średnie z opinii sześciu polskich ekspertów klinicznych, ostatni wariant oszacowań przedstawiony w poprzednim rozdziale). [15] Wykorzystanie w oszacowaniu populacji docelowej tego źródła danych umożliwiło:

1. Zachowanie zgodności z zapisami wnioskowanego programu lekowego,
2. Uwzględnienie polskiej praktyki klinicznej, w szczególności następujących uwarunkowań:
  - W populacji pacjentek z obecnością mutacji BRCA dostępne jest leczenie olaparybem w ramach istniejącego programu lekowego B.80: „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”[20]. W pierwszych latach funkcjonowania programu dużą grupę pacjentek rozpoczynających leczenie stanowiły chore po trzeciej i kolejnych liniach terapii. Wraz z upływem czasu wielkość tej grupy ulega stopniowemu zmniejszeniu, a kandydatkami do otrzymania terapii pozostają (w znaczącym odsetku lub wyłącznie) chore po drugiej linii leczenia. [REDACTED]
  - Oparcie oszacowań na wskaźnikach epidemiologicznych (liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek w kolejnych latach na podstawie danych KRN) nie pozwoliłoby na uwzględnienie opisanej sytuacji (obliczenia przedstawione w poprzednim rozdziale pokazują coroczny wzrost liczby pacjentek z populacji mogącej zostać objętej leczeniem),
  - W populacji pacjentek bez obecności mutacji BRCA w związku z aktualną sytuacją, tj. brakiem możliwości otrzymania leczenia podtrzymującego należy się spodziewać znacznej liczby pacjentek kwalifikujących się do objęcia terapią w pierwszych latach funkcjonowania programu lekowego, a następnie liczba ta będzie spadać. Związane jest to z analogiczną sytuacją jaka miała miejsce w populacji z obecnością mutacji BRCA (z funkcjonującym programem lekowym): w ciągu pierwszych lat od dostępności do leczenia terapią zostaną objęte nie tylko chore po dwóch liniach leczenia, lecz także grupa pacjentek po trzeciej i kolejnych liniach.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze: minimalny i maksymalny, w których liczbę pacjentek obliczono jako średnią z odpowiedzi dwóch ekspertów klinicznych, którzy wskazali odpowiednio najmniejszą oraz największą liczebność populacji docelowej.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono również wyniki uzyskane przy przyjęciu liczby pacjentek leczonych na podstawie dwóch pierwszych oszacowań liczebności populacji rejestracyjnej produktu Zejula® przedstawionych w rozdziale 1.5.1.

### 1.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie produkt leczniczy Zejula® nie jest finansowany ze środków płatnika publicznego w Polsce. Liczba pacjentek stosujących obecnie wnioskowaną interwencję w ramach refundacji z budżetu NFZ jest równa 0.

Tabela 14. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Wartość
Liczebność pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (refundacja z budżetu NFZ)	0

## 1.6. Udziały w rynku

### 1.6.1. Scenariusz „istniejący”

Produkt leczniczy Zejula® nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, dlatego nie został uwzględniony w ramach scenariusza „istniejącego”. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna: dostępna w ramach programu lekowego terapia olaparybem w populacji z obecnością mutacji w genie BRCA oraz brak leczenia podtrzymującego w populacji z brakiem obecności mutacji w genie BRCA.

W poniższej tabeli przedstawiono udziały w rynku w scenariuszu „istniejącym” w populacji *BRCAmut*.

Tabela 15. Udziały w rynku –scenariusz „istniejący”, populacja z obecnością mutacji BRCA

Lata od objęcia finansowaniem niraparybu	Udziały w rynku	
	Olaparyb	Niraparyb
I rok	100%	0%
II rok	100%	0%
III rok	100%	0%

W poniższej tabeli przedstawiono udziały w rynku w scenariuszu „istniejącym” w populacji *non-BRCAmut*.

Tabela 16. Udziały w rynku –scenariusz „istniejący”, populacja z brakiem obecności mutacji BRCA

Lata od objęcia finansowaniem niraparybu	Udziały w rynku	
	Brak leczenia podtrzymującego	Niraparyb
I rok	100%	0%
II rok	100%	0%
III rok	100%	0%

### 1.6.2. Scenariusz „nowy”

W scenariuszu „nowym” założono, że produkt leczniczy Zejula® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.

W populacji pacjentek z obecnością mutacji BRCA udziały w rynku oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego (wartości średnie z opinii sześciu polskich ekspertów klinicznych). [15] W poniższej tabeli przedstawiono udziały w rynku w scenariuszu „nowym”.

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

W analizie wrażliwości udziały w rynku w populacji pacjentek z obecnością mutacji BRCA obliczono jako średnią z odpowiedzi dwóch ekspertów klinicznych, którzy wskazali najniższy bądź najwyższy odsetek przejścia rynku przez niraparab (wartości zostały przedstawione w rozdziale 1.10.4).

W populacji pacjentek bez obecności mutacji BRCA obecnie brak jest w Polsce możliwości otrzymania leczenia podtrzymującego raka jajnika, istnieje także niepewność związana z przyszłym poziomem przejścia rynku przez terapię podtrzymującą. [REDACTED]

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

W poniższej tabeli przedstawiono udziały w rynku w scenariuszu „nowym”.

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

W analizie wrażliwości udziały w rynku w populacji pacjentek bez obecności mutacji BRCA w wariancie maksymalnym przyjęto zgodnie z modelem globalnym, natomiast w wariancie minimalnym założono niższy docelowy poziom udziałów niraparabu [REDACTED] korygując proporcjonalnie przyjęcie rynku w pierwszych dwóch latach refundacji w stosunku do wariantu podstawowego (wartości zostały przedstawione w rozdziale 1.10.4).

## 1.7. Dane kliniczne

Dane kliniczne wykorzystane w analizie wpływu na budżet zaczerpnięto z modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej [13] (parametry wejściowe modelu nieodnoszące się do oszacowań populacji oraz udziałów w rynku poszczególnych interwencji zostały przedstawione w dokumencie opisującym założenia analizy ekonomicznej).

W oparciu o krzywe TTD (ang. *time to treatment discontinuation*) oszacowano całkowite koszty leczenia podtrzymującego. Średni niezdyktowany czas, w którym pacjentka pozostaje na leczeniu podtrzymującym oszacowano jako pole powierzchni pod parametryczną krzywą przeżycia TTD w kolejnych latach od rozpoczęcia leczenia. Przyjęte wartości zostały przedstawione w tabeli poniżej.



## 1.8. Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie istotne z przyjętej perspektywy płatnika publicznego:

- koszty substancji czynnych: niraparybu, olaparybu oraz substancji stosowanych w chemioterapii (po progresji choroby);
- koszty porady ambulatoryjnej związanej z podaniem leków (niraparybu, olaparybu);
- koszty monitorowania terapii i diagnostyki w ramach programu lekowego;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty RS;
- koszty monitorowania pacjentek pozostających bez leczenia podtrzymującego;
- koszty podania chemioterapii po nawrocie choroby;
- koszty monitorowania chemioterapii;
- koszt opieki paliatywnej.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegóły oszacowania kosztów jednostkowych przyjętych w analizie. Wszystkie wymienione koszty występujące w modelu ekonomicznym uwzględniono także w analizie ekonomicznej. [27]

### 1.8.1.1. Koszt jednostkowy niraparybu

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat wnioskowanych warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Zejula® (niraparyb).

**Tabela 20. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Zejula® (niraparyb)**

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej	
Nazwa handlowa <sup>1</sup>	Zejula®	
Nazwa międzynarodowa <sup>1</sup>	Niraparibum	
Postać i dawka produktu leczniczego <sup>1</sup>	Kapsułka twarda 100 mg	
Zawartość opakowania jednostkowego <sup>1</sup>	Opakowanie jednostkowe zawiera <b>56</b> kapsułki twarde	Opakowanie jednostkowe zawiera <b>84</b> kapsułki twarde
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe <sup>2</sup>	Niezdefiniowane przez WHO	
Czy lek stanowi podstawę limitu? <sup>2</sup>	Tak. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Zejula®	
Cena detaliczna (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną) <sup>1</sup>	Nie dotyczy. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Zejula® w ramach programu lekowego.	
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy <sup>1</sup>	Bezpłatnie. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Zejula® w ramach programu lekowego <sup>3</sup> .	
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	0,00 PLN	0,00 PLN

<sup>1</sup> Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zejula®.

<sup>2</sup> W bazie WHO nie podano DDD dla niraparybu (stan na dzień 16.12.2019) [30].

<sup>3</sup> Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [29] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

Średnią całkowitą dawkę niraparybu przypadającą na cykl modelu (28 dni) na pacjenta zaczerpnięto z badania ENGOT-OV16/NOVA [17]. Zgodnie z protokołem badania, dostępne były dane w podziale na grupy: *gBRCAmut* oraz *non-gBRCAmut*. W analizie wpływu na budżet dane dla podgrupy *gBRCAmut* wykorzystano w oszacowaniu kosztów w populacji z obecnością mutacji w genie BRCA, natomiast dane dla grupy *non-gBRCAmut* w populacji z brakiem obecności w genie mutacji BRCA.



W celu wyznaczenia kosztu całkowitego terapii z udziałem niraparybu (produkt leczniczy Zejula®) przypadającego na pacjenta na cykl modelu posłużono się następującymi danymi:

- Oszacowanym kosztem 1 mg substancji czynnej niraparyb, zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji (w wariantach z i bez uwzględnienia RSS), uwzględniającym podatek VAT i marżę hutową;
- Średnią całkowitą dawką niraparybu przypadającą na cykl modelu (28 dni) na pacjenta zgodnie z wynikami badania ENGOT-OV16/NOVA [17].

Wyniki kalkulacji zawiera tabela poniżej.

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

Wyniki przedstawione w tabeli powyżej pozwoliły na oszacowanie całkowitego rocznego kosztu terapii niraparybem w kolejnych latach terapii.

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

### 1.8.1.2. Koszt jednostkowy olaparybu

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe (za 1 mg oraz za 1 opakowanie) olaparybu w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ [20]. Produkt leczniczy Lynparza jest refundowany w ramach istniejącego programu lekowego B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” i jest dostępny dla pacjentek bezpłatnie [20].

**Tabela 23. Koszty jednostkowe olaparybu – Obwieszczenie MZ**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg w opakowaniu	Koszt za mg [PLN]
Olaparibum	Lynparza, kaps. twarde, 50 mg; 448 szt.; EAN: 5902135480052	21 172,32	22 230,94	22 230,94	22 400	0,9925

Dodatkowo, w celu oszacowania efektywnego kosztu z 1 mg olaparybu wykorzystano komunikaty DGL NFZ na temat wielkości i wartości zrefundowanych opakowań za okres styczeń-marzec 2019 rok [14] (były to ostatecznie dostępne komunikaty zawierające liczbę sprzedanych opakowań, a więc pozwalające w sposób spójny oszacować koszt jednostkowy rozpatrywanej substancji czynnej).

**Tabela 24. Koszty jednostkowe olaparybu – komunikat DGL NFZ**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Miesiąc	Liczba zrefundowanych opakowań	Wydatki NFZ na refundację [PLN]	Średni koszt za opakowanie [PLN]	Efektywny koszt za mg [PLN]
Olaparibum	Lynparza, kaps. twarde, 50 mg; 448 szt.; EAN: 5902135480052	Styczeń 2019	110,25	2 078 168,40	18 849,60	0,8415
		Luty 2019	135,75	2 558 749,05	18 849,60	0,8415
		Marzec 2019	113,06	2 131 182,90	18 849,60	0,8415

Pomimo, że dane z komunikatów DGL NFZ obejmują dane z początku poprzedniego roku, to biorąc pod uwagę, że jednostkowy koszt olaparybu oszacowany w oparciu o omawiane źródło jest niższy, niż koszt obliczony na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ, a okres obowiązywania decyzji refundacyjnej obejmuje przedział czasowy od 01.09.2018 do 01.09.2020 (małe prawdopodobieństwo zmiany funkcjonującego instrumentu ryzyka), w wariantach podstawowych analizy przyjęto efektywny koszt olaparybu za mg (0,8415), a koszt obliczony zgodnie z Obwieszczeniem MZ rozpatrywano w ramach analizy wrażliwości. Powyższe dane z komunikatów DGL NFZ wykorzystano również w opracowaniu AOTMiT z grudnia 2019 roku (*Lynparza (olaparyb) we wskazaniu zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych*) [1].

Wielkość średniej dawki dziennej olaparybu oszacowano zgodnie ze wskazaniami polskich ekspertów klinicznych (██████████, wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w ramach prac nad raportem HTA [15]). W ramach analizy wrażliwości testowano wartości zaczerpnięte z publikacji przedstawiających wyniki badania Study19: *Public Summary Document PBAC dla olaparybu (681,20 mg, [21]) oraz Appraisal Committee 2 Response w procesie oceny olaparybu przez NICE (662 mg, TA381 [19])*.

**Tabela 25. Koszt terapii z udziałem produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) na cykl modelu**

Wariant	Średnia dawka dzienna [mg]	Średni koszt / cykl modelu z RSS [PLN]	Średni koszt / cykl modelu bez RSS [PLN]	Średni koszt / rok z RSS [PLN]	Średni koszt / rok bez RSS [PLN]	Źródło danych
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	[15]
Analiza wrażliwości	681,2	16 050,43	18 929,65	208 655,65	246 085,39	[21]
Analiza wrażliwości	662,0	15 598,04	18 396,10	202 774,57	239 149,34	[19]

### 1.8.1.3. Koszty podania niraparybu i olaparybu

Leczenie niraparybem będzie prowadzone w ramach wnioskowanego programu lekowego [23]. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego [7], podobnie jak w wypadku olaparybu – dostępnego w istniejącym programie lekowym [20], zalecana dawka produktu leczniczego Zejula® jest podawana doustnie (przy czym niraparyb wymaga podania jedynie raz na dobę). W niniejszej analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci przyjmują lek w warunkach domowych (po wcześniejszym wydaniu leku w trybie ambulatoryjnym). W modelu założono, iż pacjent otrzymujący leczenie niraparybem lub olaparybem będzie wymagał porady ambulatoryjnej raz na trzy cykle modelu (tj. co 12 tygodni). Koszt porady związanej z leczeniem niraparybem i olaparybem w ramach programu lekowego wyznaczono w oparciu o *Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe* [12].

Tabela 26. Koszty jednostkowe porady ambulatoryjnej związanej z leczeniem niraparybem lub olaparybem w ramach programu lekowego

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa /osobodzień	Średnia cena/punkt*	Koszt	Źródło
03.0000.380.02 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 pkt	1,00 PLN/pkt	108,16 PLN	[12]

\* przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

### 1.8.1.4. Koszty monitorowania terapii i diagnostyki w ramach programu lekowego

Zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego [23] przy kwalifikacji do leczenia niraparybem wykonywane są następujące badania:

- 1) potwierdzenie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenia schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny zastosowanym w fazie nawrotu (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1)
  - a) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych;
- 2) morfologia krwi z rozmazem;
- 3) oznaczenie w surowicy stężenia:
  - a) kreatyniny,
  - b) bilirubiny;
  - c) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT),
  - d) oznaczenie stężenia CA125;
- 4) test ciążowy (u kobiet w okresie prokreacyjnym, u których nie wykonano radykalnego wycięcia narządu rodowego);
- 5) inne badania w razie wskazań klinicznych.

Zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego [23] monitorowanie bezpieczeństwa leczenia niraparybem polega na wykonywaniu następujących badań nie rzadziej niż 1 raz w miesiącu:

- 1) morfologia krwi z rozmazem (w pierwszym miesiącu leczenia zaleca się kontrolę morfologii krwi raz na tydzień i w razie konieczności modyfikację dawkowania. Po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia zaleca się kontrolę morfologii raz na miesiąc, a następnie w regularnych odstępach czasu);

- 2) oznaczenie stężenia w surowicy:
  - a) kreatyniny,
  - b) bilirubiny;
  - c) oznaczenie stężenia CA125;
  - d) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT),
  - e) inne badanie w razie wskazań klinicznych.

Monitorowanie skuteczności leczenia niraparybem polega na (zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego [23]) wykonaniu:

- 1) badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych co 3 miesiące;
- 2) oznaczenia stężenia CA125 nie rzadziej niż raz w miesiącu;
- 3) innych badań w razie wskazań klinicznych.

Poza powyższym schematem badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wykonuje się:

- 1) przy wzroście stężenia CA125 - stwierdzonym w dwóch kolejnych oznaczeniach w odstępie minimum 7 dni, przekraczającym 2-krotną wartości nadiru (u chorych z wartością wyjściową poza zakresem normy) lub 2-krotnie górną granicę normy;
- 2) w razie wskazań klinicznych.

Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. [23]

Zakres badań wymienionych we wnioskowanym programie lekowym pokrywa się z zakresem badań wskazanych w istniejącym programie dla olaparybu [20]. Projektowany program lekowy zawiera kilka odmiennych zapisów w stosunku do obecnego, lecz mają one głównie charakter doprecyzowujący częstotliwość wykonywanych badań.

W związku z powyższym koszty związane z monitorowaniem terapii niraparybem przyjęto na podstawie rocznego ryczałtu za diagnostykę w istniejącym programie lekowym leczenia podtrzymującego olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (3 046 PLN [37]). Koszt jednostkowy przedstawiono w poniższej tabeli. Przyjęto wartość punktu na poziomie 1 PLN.

**Tabela 27. Oszacowanie kosztu badań diagnostycznych i monitorujących w ramach programu lekowego dla niraparybu i olaparybu**

Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [punkty]	Średnia cena/punkt*	Koszt [PLN]	Koszt na cykl modelu [PLN] <sup>1</sup>
Diagnostyka w programie leczenia podtrzymującego olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej	3 046	1,00 PLN/pkt	3 046	233,67

\* przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

#### 1.8.1.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane, które zostały przedstawione w dokumencie opisującym analizę ekonomiczną [27]. W celu identyfikacji kosztów leczenia tych zdarzeń, w ramach badania ankietowego przeprowadzonego w związku z pracami nad raportem HTA 6 ekspertów klinicznych wskazało tryb leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych. [REDACTED]

Koszty hospitalizacji związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o koszty grup JGP:

- Leczenie zachowawcze nowotworów złośliwych układu rozrodczego z pw > 4 dni (M28),
- Leczenie zachowawcze nowotworów złośliwych układu rozrodczego bez pw (M29).

W wariancie podstawowym analizy przyjęto średni koszt z obu wymienionych grup (uwzględniono także grupę dedykowaną leczeniu nowotworów złośliwych układu rozrodczego bez powikłań, mając na uwadze, że część zdarzeń niepożądanych takich jak trombocytopenia, neutropenia, nudności czy leukopenia została zakwalifikowana jako zdarzenia 3 stopnia), natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano warianty z kosztem leczenia równym wycenie wyłącznie grupy M28 oraz wyłącznie grupy M29.

**Tabela 28. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych**

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa hospitalizacja	Średnia cena/punkt*	Koszt	Źródło
Leczenie zachowawcze nowotworów złośliwych układu rozrodczego z pw > 4 dni (grupa JGP M28) (5.51.01.0012028)	4 568 pkt	1,00 PLN/pkt	4 568 PLN	Katalog grup [32]
Leczenie zachowawcze nowotworów złośliwych układu rozrodczego bez pw (grupa JGP M29) (5.51.01.0012029)	1 894 pkt	1,00 PLN/pkt	1 894 PLN	

\* przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

W analizie założono, że koszt leczenia zmęczenia zawiera się w koszcie porady ambulatoryjnej 1-go typu:

**Tabela 29. Koszty jednostkowe leczenia zmęczenia**

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena/punkt*	Koszt	Źródło
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (grupa W11) (5.30.00.0000011)	34 pkt	1,00 PLN/pkt	34 PLN	Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [35]

\* przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przyjętych w analizie zawiera kolejna tabela:

**Tabela 30. Koszty leczenia działań niepożądanych**

Zdarzenie niepożądane	Koszt [PLN]		
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Anemia	3 231	1 894	4 568
Trombocytopenia	3 231	1 894	4 568
Neutropenia	3 231	1 894	4 568
Zmęczenie	34	34	34
Nadciśnienie	3 231	1 894	4 568
Nudności	3 231	1 894	4 568
Wymioty	3 231	1 894	4 568
Leukopenia	3 231	1 894	4 568
Podwyższone stężenie GGTP	3 231	1 894	4 568
Wodonercze	3 231	1 894	4 568

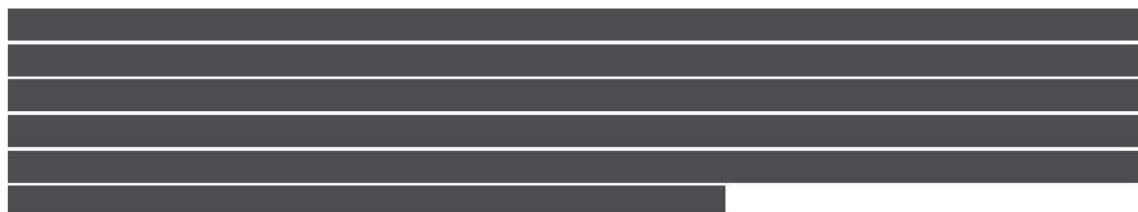
#### 1.8.1.6. Koszty obserwacji pacjentek

Dla komparatora zdefiniowanego jako wyłącznie obserwacja pacjentek (RS) brak jest podtrzymującego leczenia aktywnego, dlatego w tej grupie chorych, aż do momentu wystąpienia progresji choroby brak jest kosztów związanych z terapią. Pacjentki z tej populacji objęte są monitorowaniem stanu zdrowia, co jest związane z kosztami monitorowania.

#### 1.8.1.7. Koszty monitorowania pacjentek pozostających bez leczenia podtrzymującego

Koszty monitorowania pacjentek pozostających bez leczenia podtrzymującego naliczane są w przypadku pacjentek:

- Objętych wyłącznie obserwacją (RS),
- Które zakończyły leczenie niraparybem bądź olaparybem i nie wystąpiła u nich progresja choroby,
- Po progresji choroby po zakończeniu kolejnej linii chemioterapii.



W analizie założono, że koszt porady kontrolnej zawiera się w koszcie porady ambulatoryjnej 3-go typu, dla rozliczenia której konieczne jest wykazanie co najmniej 2 procedur z listy W2. Oba badania przeprowadzane w ramach kontroli (*Antygen CA 125 (CA125) ICD-9 I41* oraz *USG transwaginalne ICD-9 88.764*) znajdują się na liście *W2 Badania dodatkowe - grupa 1*.

Tabela 31. Koszty jednostkowe porady ambulatoryjnej kontrolnej

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena/punkt*	Koszt	Źródło
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (grupa W13) (5.30.00.0000013)	125 pkt	1,00 PLN/pkt	125 PLN	Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [35]

\* przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

#### 1.8.1.8. Koszt jednostkowy chemioterapii po progresji choroby

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe (za 1 mg oraz rzeczywisty koszt za 1 mg) substancji czynnych stosowanych w chemioterapii po progresji choroby.

Koszty obliczone w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ [20] przyjęto jako koszty produktów stanowiących podstawę limitu dla danej substancji czynnej (karboplatyna, paklitaksel, cisplatyna, pegylowana doksorubicyna liposomalna, gemcytabina oraz topotekan). Rzeczywiste koszty jednostkowe poszczególnych substancji pozyskano z danych DGL NFZ na temat średniego kosztu rozliczania wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [13] z wyjątkiem pegylowanej doksorubicyny liposomalnej, dla której oparto się na komunikatach DGL o wielkości i wartości zrefundowanych opakowań za okres styczeń-marzec 2019 roku [14].

**Tabela 32. Zestawienie produktów wyznaczających podstawę limitu finansowania substancji czynnych stosowanych w chemioterapii**

Substancja	Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg w opakowaniu
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, 05909990816187	182,57	182,57	600
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, 05909990958481	9,48	9,48	10
Pegylowana doksorubicyna liposomalna	Caelyx / Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, 5909990983018	1536,00	1536,00	20
Gemcytabina	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol. po 5 ml, 05909990870998	28,35	28,35	200
Paklitaksel	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. po 5 ml, 05909990018383	34,02	34,02	30
Topotekan	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml, 05909990924684	294,84	294,84	4

**Tabela 33. Koszty jednostkowe (za 1 mg) substancji włączonych do analizy**

Substancja czynna	Forma podania	Koszt za mg [PLN] na podstawie Obwieszczenia MZ (dla produktu, który wyznacza podstawę limitu)	Efektywny ważony koszt za mg [PLN]
karboplatyna	i.v.	0,30	0,23
cisplatyna	i.v.	0,95	0,52
pegylowana doksorubicyna liposomalna	i.v.	76,80	33,43
gemcytabina	i.v.	0,14	0,05
paklitaksel	i.v.	1,13	0,39
topotekan	i.v.	73,71	61,83

W wariantcie podstawowym analizy przyjęto efektywne koszty substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, a koszty obliczone zgodnie z Obwieszczeniem MZ rozpatrywano w ramach analizy wrażliwości.

Schematy chemioterapii stosowane po progresji choroby w warunkach polskich zidentyfikowano zgodnie z opinią 6 polskich ekspertów klinicznych (badanie ankietowe [15]). W analizie założono, że rozkład podany przez ekspertów dla olaparybu będzie jednakowy dla ocenianej interwencji (obie substancje czynne są inhibitorami PARP).






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

#### 1.8.1.1. Koszty podania chemioterapii

Koszt hospitalizacji związany z podaniem chemioterapii przyjęto w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Jednostkowe koszty związane z podaniem chemioterapii przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 37. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z leczeniem chemioterapią**

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa /osobodzień	Średnia cena/punkt*	Koszt	Źródło
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A (5.08.05.0000175) (jeden dzień)	389,92 pkt	1,00 PLN/pkt	389,92 PLN	[33]
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (5.08.05.0000171)	557,02 pkt [dni 1-3]	1,00 PLN/pkt	557,02 PLN [dni 1-3]	[33]
	501,32 pkt [dni 4 i kolejne]		501,32 PLN [dni 4 i kolejne]	

\* przyjęto średnią cenę za punkt równą 1 PLN

Wszystkie schematy chemioterapii wymienione przez ekspertów klinicznych z wyjątkiem topotekanu podawanego w monoterapii wymagają jednego podania leków na cykl, w związku z powyższym przyjęto dla nich koszt podania równy kosztowi hospitalizacji jednego dnia (389,92 PLN). Dla topotekanu podanie ma miejsce w pierwszych pięciu dniach cyklu, w związku z czym, zachowując zasadę, że pierwszy i ostatni dzień jest liczony jako jeden dzień, w celu kalkulacji kosztu podania leku zsumowano koszty świadczenia Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie dla pierwszych czterech dni (łącznie 2 172,38 PLN).

#### 1.8.1.2. Koszty monitorowania chemioterapii

W modelu przyjęto, że monitorowanie chemioterapii po progresji choroby będzie rozliczane świadczeniem okresowa ocena skuteczności chemioterapii, którego koszt jednostkowy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 38. Koszt monitorowania chemioterapii po progresji choroby**

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena /punkt*	Koszt/świadczenie	Koszt/cykl	Źródło
5.08.05.0000008 Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 pkt	1,00 PLN	270,40 PLN	248,92 PLN	[34]

#### 1.8.1.3. Koszt opieki paliatywnej

W ramach niniejszej analizy uwzględniono ponadto koszty opieki hospicyjnej, przeznaczonej przede wszystkim dla pacjentów z trudnymi do kontroli objawami, bez nadziei na wyleczenie, w schyłkowym okresie życia.

Przyjęto średni czas pobytu w hospicjum osób w terminalnej fazie choroby nowotworowej wynoszący 15,7 dnia, zgodnie z pracą *Salamacha 2004* [25]. Poniżej przedstawiono kalkulację kosztu opieki terminalnej.

**Tabela 39. Koszty jednostkowy opieki terminalnej**

Nazwa zakresu świadczenia (kod zakresu świadczeń)	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa	Wartość 1 punktu rozliczeniowego [PLN]	Liczba dni pobytu w hospicjum	Średni koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (15.4180.021.02)	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	6,10	56,19	15,7	5 381,32 (= 6,1 × 56,19 × 15,7)	[25, 31]

\* <http://www.aotm.gov.pl/www/obwieszczenie-w-sprawie-taryf-swiadczen-gwarantowanych-w-rodzaju-w-rodzaju-opieka-paliatywna-i-hospicyjna/>

1.9.

[Redacted content]

## 1.10. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

### 1.10.1. Zużycie zasobów

- Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby pacjentów rozpoczynających lub kontynuujących leczenie w kolejnych latach.

Wyniki analizy zaprezentowano w formie tabelarycznej:

Tabela 40. Zużycie zasobów – liczba pacjentek rozpoczynających lub kontynuujących leczenie w kolejnych latach\*

Scenariusz	Interwencja	Liczba pacjentek rozpoczynających lub kontynuujących leczenie		
		I rok	II rok	III rok
<i>BRCAmut</i>				
Istniejący	olaparyb	■	■	■
	niraparyb	■	■	■
Nowy	olaparyb	■	■	■
	niraparyb	■	■	■
<i>non-BRCAmut</i>				
Istniejący	RS	■	■	■
	niraparyb	■	■	■

Scenariusz	Interwencja	Liczba pacjentek rozpoczynających lub kontynuujących leczenie		
		I rok	II rok	III rok
Nowy	RS	■	■	■
	niraparyb	■	■	■

\* tabela uwzględnia jako kontynuujące pacjentki jedynie chore, które rozpoczęły leczenie w horyzoncie czasowym analizy

### 1.10.2. Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na terapię podtrzymującą raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej

Obecnie finansowane przez płatnika publicznego leczenie podtrzymujące raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej jest dostępne w ramach programu lekowego B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” [20] dla populacji z obecnością mutacji w genie BRCA. Zgodnie ze Sprawozdaniem z działalności NFZ za IV kwartał 2019 roku [26] liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w programie B.80 OLAPARIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG wyniosła 45 421 801,6. Przyjmując efektywny koszt za 1 mg olaparybu na poziomie 0,8415 (patrz rozdział 1.8.1.2) wydatki płatnika publicznego ponoszone na terapię podtrzymującą raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej w roku 2019 (najbardziej aktualne dane na dzień zakończenia analizy) były równe 38 222 446,05 PLN.

### 1.10.3. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania całkowitych i inkrementalnych wydatków związanych z leczeniem dorosłych pacjentów z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej w sytuacji wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Zejula®. Wyniki zaprezentowano z i bez uwzględnienia proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 41. Wpływ refundacji produktu leczniczego Zejula® na budżet NFZ – wariant z uwzględnieniem RSS

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący	■	■	■
Scenariusz nowy	■	■	■
Koszt inkrementalny	■	■	■
Całkowite wydatki płatnika publicznego na niraparyb	■	■	■

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Tabela 42. Wpływ refundacji produktu leczniczego Zejula® na budżet NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący	██████	██████	██████
Scenariusz nowy	██████	██████	██████
Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
Całkowite wydatki płatnika publicznego na niraparyb	██████	██████	██████

W kolejnych tabelach wyniki analizy wpływu na budżet zostały przedstawione w podziale na populacje z obecnością i bez obecności mutacji w genie BRCA.

Tabela 43. Wpływ refundacji produktu leczniczego Zejula® na budżet NFZ w podziale na subpopulacje *BRCAMut* i *non-BRCAMut* – wariant z uwzględnieniem RSS

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
<i>BRCAMut</i>			
Scenariusz istniejący	██████	██████	██████
Scenariusz nowy	██████	██████	██████
Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
Całkowite wydatki płatnika publicznego na niraparyb	██████	██████	██████
<i>non-BRCAMut</i>			
Scenariusz istniejący	██████	██████	██████
Scenariusz nowy	██████	██████	██████
Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
Całkowite wydatki płatnika publicznego na niraparyb	██████	██████	██████

Tabela 44. Wpływ refundacji produktu leczniczego Zejula® na budżet NFZ w podziale na subpopulacje *BRCAmut* i *non-BRCAmut* – wariant bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
<i>BRCAmut</i>			
Scenariusz istniejący	██████	██████	██████
Scenariusz nowy	██████	██████	██████
Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
Całkowite wydatki płatnika publicznego na niraparyb	██████	██████	██████
<i>non-BRCAmut</i>			
Scenariusz istniejący	██████	██████	██████
Scenariusz nowy	██████	██████	██████
Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
Całkowite wydatki płatnika publicznego na niraparyb	██████	██████	██████

#### 1.10.4. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany kluczowych parametrów analizy na wyniki, tj. wielkości populacji docelowej oraz udziałów w rynku. Przedstawiono także uzyskane rezultaty dla oszacowań wielkości populacji rejestracyjnej produktu Zejula® na podstawie opinii eksperta klinicznego (wariant I) oraz na podstawie publikacji z obszaru onkologii ginekologicznej (wariant II). Opis wariantów analizy wrażliwości został zamieszczony w tabelach poniżej:

Tabela 45. Warianty testowane w analizie wrażliwości

Wariant	Parametry / założenia w analizie podstawowej	Parametry / założenia w analizie wrażliwości	Opis
1 Wielkość populacji docelowej	██████	██████	Scenariusz minimalny, w którym liczbę pacjentek obliczono jako średnią z odpowiedzi dwóch ekspertów klinicznych, którzy wskazali najmniejszą liczebność populacji docelowej

Wariant	Parametry / założenia w analizie podstawowej	Parametry / założenia w analizie wrażliwości	Opis
2			Scenariusz maksymalny, w którym liczbę pacjentek obliczono jako średnią z odpowiedzi dwóch ekspertów klinicznych, którzy wskazali największą liczebność populacji docelowej
3	Udziały w rynku niraparybu		Scenariusz minimalny, w którym: <ul style="list-style-type: none"> <li>W populacji <i>BRCAMut</i> udziały w rynku obliczono jako średnią z odpowiedzi dwóch ekspertów klinicznych, którzy wskazali najniższy odsetek przejścia rynku przez niraparyb</li> <li>W populacji <i>non-BRCAMut</i> przyjęto niższy docelowy poziom udziałów w rynku w stosunku do analizy podstawowej, a także przejście rynku przez niraparyb w I i II roku refundacji</li> </ul>
4			Scenariusz maksymalny, w którym: <ul style="list-style-type: none"> <li>W populacji <i>BRCAMut</i> udziały w rynku obliczono jako średnią z odpowiedzi dwóch ekspertów klinicznych, którzy wskazali najwyższy odsetek przejścia rynku przez niraparyb</li> <li>W populacji <i>non-BRCAMut</i> przyjęto wyższy poziom udziałów w rynku w stosunku do analizy podstawowej w I i II roku refundacji</li> </ul>
5	Koszty jednostkowe substancji czynnych Dane NFZ [14, 13]	Obwieszczenie MZ [20]	W analizie wrażliwości koszty jednostkowe olaparybu i chemioterapii oszacowano na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ [20]

Tabela 46. Warianty testowane w analizie wrażliwości: scenariusze alternatywne

Wariant	Wielkość populacji docelowej <i>BRCAMut</i>	Wielkość populacji docelowej <i>non-BRCAMut</i>	Opis
6			
7	1 rok: 250 2 rok: 252 3 rok: 254	1 rok: 998 2 rok: 1 007 3 rok: 1 016	Zgodnie z wynikami oszacowań przedstawionymi w Tabeli 12

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki poszczególnych wariantów rozważanych w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS

Wariant	Parametr	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
		I rok	II rok	III rok
-	Analiza podstawowa			
	Scenariusz istniejący			
	Scenariusz nowy			
	Koszt inkrementalny			
	Całkowite wydatki NFZ na niraparyb			

Wariant	Parametr	Wydatki płatnika publicznego [PLN]			
		I rok	II rok	III rok	
1	Scenariusz minimalny: wielkość populacji	Istniejący	██████	██████	██████
		Nowy	██████	██████	██████
		Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
		Całkowite wydatki NFZ na niraparyb	██████	██████	██████
2	Scenariusz maksymalny: wielkość populacji	Istniejący	██████	██████	██████
		Nowy	██████	██████	██████
		Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
		Całkowite wydatki NFZ na niraparyb	██████	██████	██████
3	Scenariusz minimalny: udziały w rynku	Istniejący	██████	██████	██████
		Nowy	██████	██████	██████
		Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
		Całkowite wydatki NFZ na niraparyb	██████	██████	██████
4	Scenariusz maksymalny: udziały w rynku	Istniejący	██████	██████	██████
		Nowy	██████	██████	██████
		Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
		Całkowite wydatki NFZ na niraparyb	██████	██████	██████
5	Koszty jednostkowe oparybu i chemioterapii: Obwieszczenie MZ	Istniejący	██████	██████	██████
		Nowy	██████	██████	██████
		Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
		Całkowite wydatki NFZ na niraparyb	██████	██████	██████
6	Wielkość populacji wariant alternatywny I	Istniejący	██████	██████	██████
		Nowy	██████	██████	██████
		Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
		Całkowite wydatki NFZ na niraparyb	██████	██████	██████
7	Wielkość populacji wariant alternatywny II	Istniejący	██████	██████	██████
		Nowy	██████	██████	██████
		Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
		Całkowite wydatki NFZ na niraparyb	██████	██████	██████



Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS

Wariant	Parametr	Wydatki płatnika publicznego [PLN]			
		I rok	II rok	III rok	
-	Analiza podstawowa	Scenariusz istniejący	██████	██████	██████
		Scenariusz nowy	██████	██████	██████
		Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
		Całkowite wydatki NFZ na niraparyb	██████	██████	██████
1	Scenariusz minimalny: wielkość populacji	Istniejący	██████	██████	██████
		Nowy	██████	██████	██████
		Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
		Całkowite wydatki NFZ na niraparyb	██████	██████	██████
2	Scenariusz maksymalny: wielkość populacji	Istniejący	██████	██████	██████
		Nowy	██████	██████	██████
		Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
		Całkowite wydatki NFZ na niraparyb	██████	██████	██████
3	Scenariusz minimalny: udziały w rynku	Istniejący	██████	██████	██████
		Nowy	██████	██████	██████
		Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
		Całkowite wydatki NFZ na niraparyb	██████	██████	██████
4	Scenariusz maksymalny: udziały w rynku	Istniejący	██████	██████	██████
		Nowy	██████	██████	██████
		Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
		Całkowite wydatki NFZ na niraparyb	██████	██████	██████
5	Koszty jednostkowe olaparybu i chemioterapii: Obwieszczenie MZ	Istniejący	██████	██████	██████
		Nowy	██████	██████	██████
		Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
		Całkowite wydatki NFZ na niraparyb	██████	██████	██████
6	Wielkość populacji wariant alternatywny I	Istniejący	██████	██████	██████
		Nowy	██████	██████	██████
		Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
		Całkowite wydatki NFZ na niraparyb	██████	██████	██████

Wariant	Parametr	Wydatki płatnika publicznego [PLN]			
		I rok	II rok	III rok	
7	Wielkość populacji wariant alternatywny II	Istniejący	■	■	■
		Nowy	■	■	■
		Koszt inkrementalny	■	■	■
		Całkowite wydatki NFZ na niraparyb	■	■	■

### 1.11. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Zgodnie z wytycznymi HTA [2] jeżeli decyzja dotycząca finansowania wnioskowanej technologii może powodować istotne wydatki pacjenta albo w przypadku wykonania analizy wpływ na budżet z dodatkowej perspektywy, np. jeżeli wnioskowana technologia może spowodować istotne konsekwencje dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, należy omówić wnioski wynikające z tych analiz, w tym także istotne aspekty etyczne i społeczne.

Decyzja dotycząca finansowania rozważanej technologii w ramach programu lekowego [23] nie wpłynie na wydatki świadczeniobiorców, gdyż leczenie w ramach programu lekowego jest bezpłatne dla pacjenta. Ponadto refundacja produktu leczniczego Zejula® nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, dlatego nie jest konieczna ocena aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do ww. produktu leczniczego.

### 1.12. Dyskusja i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskorzóżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związki platyny, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego. Oszacowano w niej koszty generowane przez dwa scenariusze:

- scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy Zejula® stosowany w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskorzóżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, nie podlega refundacji. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna: dostępna w ramach programu lekowego terapia olaparybem w populacji z obecnością mutacji w genie BRCA oraz brak leczenia podtrzymującego w populacji z brakiem obecności mutacji w genie BRCA.

- scenariusz „nowy”, w którym produkt leczniczy Zejula® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowicznym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentek bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową. Finansowanie obejmie zarówno grupę pacjentek z obecnością mutacji w genie BRCA, jak i grupę bez obecności takiej mutacji.

Przeprowadzono trzy warianty oszacowania populacji docelowej. Pierwsze dwa oparte są na parametrach epidemiologicznych (takich jak liczba nowych przypadków raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w kolejnych latach, odsetek pacjentek z niskozróżnicowanym rakiem jajnika oraz parametry wykorzystane w celu wyznaczenia liczby pacjentek kwalifikujących się do leczenia po drugim i kolejnych nawrotach), oszacowanych zgodnie ze wskazaniem [redacted] (wariant I) oraz na podstawie Zaleceń PTGO [4] i publikacji Alsop 2012 [3] (wariant II). Trzeci wariant oszacowania populacji opiera się na wynikach badania ankietowego, w ramach którego sześciu polskich ekspertów klinicznych bezpośrednio wskazało liczby pacjentek spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia produktem Zejula® [15]. Wariant III został przyjęty w scenariuszu podstawowym analizy wpływu na budżet. Wykorzystanie w oszacowaniu populacji docelowej tego źródła danych umożliwiło zachowanie zgodności z zapisami wnioskowanego programu lekowego oraz uwzględnienie uwarunkowań polskiej praktyki klinicznej. Docelowe liczby pacjentek wskazane przez ekspertów klinicznych zawierają się w przedziale wyznaczonym przez wyniki otrzymane w wariantach opartych na parametrach epidemiologicznych.

Obliczenia wykonano w modelu globalnym wykorzystanym również w analizie ekonomicznej [13]. Wszystkie parametry wejściowe modelu nieodnoszące się do oszacowań populacji oraz udziałów w rynku poszczególnych interwencji zostały przedstawione w dokumencie opisującym założenia analizy ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej odnoszą się również do analizy wpływu na budżet.

Szacowane zmiany wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) wynikających z refundacji

The table contains multiple rows of data, all of which are redacted with black boxes. The structure appears to be a standard data table with columns and rows, but the content is completely obscured.

W populacji dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowicznym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 aktualnym standardem postępowania w leczeniu podtrzymującym jest zastosowanie olaparybu (inhibitor PARP), dostępnego w ramach istniejącego programu lekowego. Uzyskanie finansowania z środków płatnika publicznego przez niraparyb zwiększy liczbę dostępnych opcji terapeutycznych w populacji docelowej.

Pacjentki niebędące nosicielami mutacji BRCA1/2 są pozbawione dostępu do aktywnego leczenia. Aktualna polska praktyka w tej grupie pacjentek polega na obserwacji chorych (brak aktywnego leczenia podtrzymującego). Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tej populacji jest produkt leczniczy Zejula® zawierający substancję czynną niraparyb, inhibitor enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP).

Związana z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego refundacja niraparybu w ramach proponowanego programu lekowego stanowi dla pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej bez obecności mutacji w genie BRCA1 i/lub BRCA2 szansę na dostęp do jedynej skutecznej terapii podtrzymującej, która istotnie wydłuży czas do progresji choroby. Pacjentki niebędące nosicielami mutacji BRCA1/2 są pozbawione dostępu do aktywnego leczenia. Aktualna polska praktyka kliniczna w tej grupie pacjentów polega na **obserwacji chorych** (brak aktywnego leczenia podtrzymującego).

## 2. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wydział Oceny Technologii Medycznych, Lynparza (olaparyb) we wskazaniu zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr. OT.422.105.2019, 18 grudnia 2019 r.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
3. Alsop K. i wsp. *BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group*, J Clin Oncol 30:2654-2663.
4. Basta A. i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. Wersja 2017.1. Curr Gynecol Oncol 2017, 15 (1), p. 5-23.
5. Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna>
6. Bruchim I. i wsp. Advanced (>second) line chemotherapy in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 166 (2013) 94-98.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zejula®.
8. Dann RB, DeLoia JA, Timms KM, et al. BRCA1/2 mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2012. 125: 677-682.  
Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, Provencher D, Mahner S, Follana P, Waters J, Berek JS, Woie K, Oza AM, Canzler U, Gil-Martin M, Lesoin A, Monk BJ, Lund B, Gilbert L, Wenham RM, Benigno B, Arora S, Hazard SJ, Mirza MR. Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. Clin Oncol. 2019 Jun 7: JCO1802238. doi: 10.1200/JCO.18.02238.
9. Domchek S. i wsp. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. Gynecol Oncol. 2016 February ; 140(2): 199-203.
10. ██████████ Produkt leczniczy Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza problemu decyzyjnego. Praca niepublikowana. Kraków 2020.
11. ██████████ Produkt leczniczy Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza efektywności klinicznej. Praca niepublikowana. Kraków 2020..
12. Katalog świadczeń. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 7/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 23 stycznia 2019 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
13. Komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r. Dostęp online: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7613.html> (25.03.2020 r.)
14. Komunikaty DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości 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. Strona internetowa NFZ, aktualności Centrali [<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>] (ostatni dostęp 01.03.2019)
15. Konsultacje eksperckie dotyczące praktyki klinicznej w zakresie terapii podtrzymującej dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny, grudzień 2019. Badanie ankietowe przeprowadzone w ramach prac nad raportem HTA. [wyniki badania ankietowego zostały zaprezentowane w oddzielnym pliku]
16. Krajowy Rejestr Nowotworów
17. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med 2016;375:2154-64; korekta N Engl J Med. 2017. 376(8):801-2.
18. NFZ. Statystyka JGP. Dostęp online: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>, data dostępu 05.03.2019
19. NICE. Response to the NICE ACD2. Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy (TA381). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta381/documents/committee-papers-2>.
20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.
21. PBAC summary olaparib-psd-march-2018.docx.
22. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. Ann Oncol 2012. 23 Suppl 10: x111-117.
23. Projekt programu lekowego Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48). Dokument udostępniony przez Wnioskodawcę.
24. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu

- leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
25. Sałamacha M, Bańkowska-Polak D, Lewandowska H. Charakterystyka populacyjno-kliniczna chorych objętych opieką terminalną w Hospicjum Dobrego Samarytanina w Lublinie w latach 2001-2003. *Borgis. Nowa Medycyna* 2/2004. [<http://www.czytelniamedyczna.pl/1523,charakterystyka-populacyjnokliniczna-chorych-objetych-opieka-terminalna-w-hospic.html>]; data dostępu 22.07.2015
  26. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 roku sporządzone zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923). Warszawa, marzec 2020
  27. [REDACTED] Produkt leczniczy Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny – analiza ekonomiczna. Praca niepublikowana, Kraków 2020.
  28. Tan DSP. "BRCAness" Syndrome in Ovarian Cancer: A Case-Control Study Describing the Clinical Features and Outcome of Patients With Epithelial Ovarian Cancer Associated With BRCA1 and BRCA2 Mutations: *Journal of Clinical Oncology*: Vol 26, No 34. 2008. at <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2008.16.1703>
  29. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
  30. WHO. ATC/DDD Index 2019. Dostęp online: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [data dostępu 15.02.2019].
  31. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 74/2018/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna z dnia 31.07.2018
  32. Załącznik nr 1a do Zarządzenia 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [wraz z późniejszymi zmianami]
  33. Załącznik nr 1e do zarządzenia 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [wraz z późniejszymi zmianami].
  34. Załącznik nr 1j do zarządzenia Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [wraz z późniejszymi zmianami].
  35. Załącznik nr 5a do Zarządzenia nr 182/2019 DSOZ Prezesa NFZ z dnia 21 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. [wraz z późniejszymi zmianami]
  36. Zarządzenia Prezesa NFZ <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/>
  37. Zarządzenie nr 16/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 lutego 2020 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

### 3. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) .....	8
Tabela 2. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe o rozpoznaniach wg ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 1999-2016 [16] .....	11
Tabela 3. Prognoza liczby zachorowań na nowotwory złośliwe o rozpoznaniach wg ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 2018-2023 – wariant podstawowy .....	14
Tabela 4. Prognoza liczby zachorowań na nowotwory złośliwe o rozpoznaniach wg ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 2018-2023 – wariant minimalny .....	14
Tabela 5. Prognoza liczby zachorowań na nowotwory złośliwe o rozpoznaniach wg ICD-10: C56, C57 i C48 w Polsce w latach 2018-2023 – wariant maksymalny .....	15
Tabela 6. Parametry wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia niraparybem- wariant I (na podstawie opinii eksperta klinicznego) .....	15
Tabela 7. Parametry wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia niraparybem- wariant II (na podstawie publikacji z obszaru onkologii ginekologicznej) .....	16
Tabela 8. Oszacowanie liczebności populacji rejestracyjnej produktu Zejula®: wariant I (na podstawie opinii eksperta klinicznego) .....	16
Tabela 9. Oszacowanie liczebności populacji rejestracyjnej produktu Zejula®: wariant II (na podstawie publikacji z obszaru onkologii ginekologicznej) .....	16
Tabela 10. Parametry wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia niraparybem po trzeciej linii leczenia .....	17
.....	18
Tabela 12. Oszacowanie liczebności populacji rejestracyjnej produktu Zejula® z uwzględnieniem kolejnych linii leczenia: wariant II (na podstawie publikacji z obszaru onkologii ginekologicznej) .....	18
.....	19
Tabela 14. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	21
Tabela 15. Udziały w rynku –scenariusz „istniejący”, populacja z obecnością mutacji BRCA.....	21
Tabela 16. Udziały w rynku –scenariusz „istniejący”, populacja z brakiem obecności mutacji BRCA.....	21
.....	22
.....	22
.....	23
Tabela 20. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) .....	24
.....	25
.....	25
Tabela 23. Koszty jednostkowe olaparybu – Obwieszczenie MZ.....	26
Tabela 24. Koszty jednostkowe olaparybu – komunikat DGL NFZ.....	26
Tabela 25. Koszt terapii z udziałem produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) na cykl modelu .....	26
Tabela 26. Koszty jednostkowe porady ambulatoryjnej związanej z leczeniem niraparybem lub olaparybem w ramach programu lekowego .....	27
Tabela 27. Oszacowanie kosztu badań diagnostycznych i monitorujących w ramach programu lekowego dla niraparybu i olaparybu.....	28
Tabela 28. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych.....	29
Tabela 29. Koszty jednostkowe leczenia zmęczenia.....	29

Tabela 30. Koszty leczenia działań niepożądanych.....	29
Tabela 31. Koszty jednostkowe porady ambulatoryjnej kontrolnej .....	30
Tabela 32. Zestawienie produktów wyznaczających podstawę limitu finansowania substancji czynnych stosowanych w chemioterapii .....	31
Tabela 33. Koszty jednostkowe (za 1 mg) substancji włączonych do analizy .....	31
.....	31
.....	32
.....	33
Tabela 37. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z leczeniem chemioterapią .....	34
Tabela 38. Koszt monitorowania chemioterapii po progresji choroby.....	34
Tabela 39. Koszty jednostkowy opieki terminalnej .....	34
Tabela 40. Zużycie zasobów – liczba pacjentek rozpoczynających lub kontynuujących leczenie w kolejnych latach* .....	35
Tabela 41. Wpływ refundacji produktu leczniczego Zejula® na budżet NFZ – wariant z uwzględnieniem RSS .....	36
Tabela 42. Wpływ refundacji produktu leczniczego Zejula® na budżet NFZ – wariant bez uwzględnienia RSS .....	37
Tabela 43. Wpływ refundacji produktu leczniczego Zejula® na budżet NFZ w podziale na subpopulacje <i>BRCAmut</i> i <i>non-BRCAmut</i> – wariant z uwzględnieniem RSS .....	37
Tabela 44. Wpływ refundacji produktu leczniczego Zejula® na budżet NFZ w podziale na subpopulacje <i>BRCAmut</i> i <i>non-BRCAmut</i> – wariant bez uwzględnienia RSS .....	38
Tabela 45. Warianty testowane w analizie wrażliwości .....	38
Tabela 46. Warianty testowane w analizie wrażliwości: scenariusze alternatywne.....	39
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS .....	39
Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.....	41
.....	43



## **4. SPIS RYSUNKÓW**

Rysunek 1. Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej – zapadalność 1999-2017 (kobiety) .....	13
Rysunek 2. Nowotwór złośliwy jajnika – zapadalność 1999-2017 .....	13
Rysunek 3. Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych – zapadalność 1999-2017.....	14