AESTIMO

Analiza Ekonomiczna

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wersja 1.0
Kraków 2021

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: http://www.aestimo.eu
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę GSK Services Sp. z o.o.
[redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 29 stycznia 2021 r.

Spis treści

Spis treści ... 3
Wykaz skrótów ... 6
Streszczenie ... 9
ANALIZA EKONOMICZNA ... 15
1 Cel analizy ... 16
2 Problem decyzyjny ... 16
2.1 Populacja ... 16
2.2 Oceniana interwencja ... 18
2.3 Komparatory ... 18
2.4 Efekty zdrowotne ... 19
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Zejula oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 19
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych ... 21
3.1 Metodyka ... 21
3.1.1 Cel ... 21
3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych ... 21
3.1.3 Źródła danych wtórnych ... 21
3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych ... 22
3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych ... 23
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA ... 26
4 Metodyka analizy ekonomicznej ... 28
4.1 Strategia analityczna ... 28
4.2 Technika analityczna ... 29
4.3 Perspektywa analizy ... 30
4.4 Horyzont czasowy ... 30
4.5 Długość cyklu modelu ... 31
4.6 Dyskontowanie ... 31
4.7 Struktura modelu ekonomicznego ... 31
4.8 Parametry kliniczne modelu ... 33
4.8.1 Charakterystyka populacji docelowej ... 33
4.8.2 Analiza przeżycia ... 34

4.8.2.1 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) 34
4.8.2.2 Przeżycie całkowite (OS) 38
4.8.3 Czas do zakończenia leczenia (TTD) 46
4.8.4 Remisja długookresowa 48
4.8.5 Zdarzenia niepożądane 49
4.9 Użyteczności stanów zdrowia 49
4.9.1 Przegląd systematyczny użyteczności 50
4.9.1.1 Cel 50
4.9.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych 50
4.9.2 Użyteczności przyjęte w modelu 60
4.10 Analiza kosztów 63
4.10.1 Koszty ocenianych interwencji 63
4.10.2 Koszty podania leków 67
4.10.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii podtrzymującej 68
4.10.4 Pozostałe koszty monitorowania leczenia 69
4.10.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 70
4.10.6 Koszty dalszego aktywnego leczenia po progresji choroby 71
4.10.7 Koszty opieki końca życia 74
5 Walidacja modelu 75
5.1 Walidacja wewnętrzna modelu 75
5.2 Walidacja konwergencji 76
5.3 Walidacja zewnętrzna 76
6 Zestawienie parametrów modelu 79
6.1 Analiza podstawowa 79
6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości 80
6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości 83
7 Wyniki analizy podstawowej 84
7.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych 85
7.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności 86
7.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS 86
7.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS 87
7.3 Wyniki analizy progowej 87
8 Wyniki analizy wrażliwości 88

8.1 Deterministyczna analiza wrażliwości ... 88
8.1.1 Jedno- i dwukierunkowa analiza wrażliwości ... 89
8.1.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS ... 89
8.1.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS ... 90
8.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości ... 92
8.1.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS ... 92
8.1.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS ... 94
8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) ... 97
8.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS ... 97
8.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS ... 99
9 Ograniczenia analizy ... 101
10 Dyskusja ... 104
11 Wnioski końcowe ... 108
12 Załączniki ... 110
12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu ... 110
12.2 Proponowany program lekowy ... 111
12.3 Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2019 114
Spis Tabel ... 115
Spis Wykresów ... 118
Piśmiennictwo ... 119

Wykaz skrótów

1L	pierwsza linia chemioterapii
2L	druga linia chemioterapii
ADP	analiza problemu decyzyjnego
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. *Adverse Events*)
AIC	kryterium informacyjne Akaike (z ang. *Akaike Information Criterion*)
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wrażliwości
AWMSG	*All Wales Medicines Strategy Group*
bd.	brak danych
BEV	bewacyzumab
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. *Bayesian Information Criterion*)
BSA	powierzchnia ciała
CADTH	*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. *Confidence Interval*)
CPI	wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. *consumer price index*)
CTH	chemioterapia
CUA	Analiza użyteczności kosztów (z ang. cost-utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*
EQ-5D	Kwestionariusz Euro - Quality of Life Questionnaire
ERG	Evidence Review Group
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	*Haute Autorite de Sante*
HR	hazard względny (z ang. *Hazard Ratio*)
HRD	deficyt naprawy DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej (ang. *homologous-recombination deficiency*)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. *Health Related Quality of Life*)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (z ang. *Health Technology Assessment*)
Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. *International Classification of Diseases*)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. *Incremental cost-utility ratio*)
IQWiG	*Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. *Intention To Treat*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI-CTC	*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*
NCPE	*National Centre for Pharmacoeconomics*
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NIR	niraparyb
OC	rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej
OLA	olaparyb
OS	czas przeżycia całkowitego (z ang. *Overall Survival*)
p.p.	punkt procentowy
PARP	polimeraza poli(ADP-rybozy)
PBAC	*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*
PBO	placebo
PC	paklitaksel / karboplatyna
PCB	paklitaksel / karboplatyna / bewacyzumab
PDD	najczęściej stosowana dobowa dawka leku (z ang. *prescribed daily dose*)
PEG	doksorubicyna pegylowana
PF-LYS	dodatkowe przeżycie bez progresji choroby (z ang. *Progression-Free Life-Year Saved*)
PFS	czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. *Progression-Free Survival*)
PFS-2	czas przeżycia do drugiej progresji (z ang. *Progression-Free Survival on subsequent treatment*)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLD	dane z poziomu pacjenta (z ang. ang. *patient-level data)*
PPP	perspektywa płatnika publicznego
PPS	czas przeżycia po progresji choroby (z ang. *Post-Progression Survival*)
PROs	punkty końcowe oceniane przez pacjenta (z ang. *Patient-Reported Outcomes*)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*)
PSM	model podzielonego przeżycia
PTAC	*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*
QA-PFY	lata życia bez progresji choroby skorygowane o jakość (z ang. *Quality Adjusted Progression-Free Years*)
Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. *Quality Adjusted Life Years*)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. *Randomized Controlled Trial*)
RS	Rutynowa obserwacja chorych (z ang. *routine surveillance)*
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. *Risk Sharing Scheme*)
RWD	dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. *Real World Data*)
RWE	dowody pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. *Real World Evidence*)
SD	odchylenie standardowe (z ang. *Standard Deviation*)
SE	błąd standardowy (z ang. *Standard Error*)
SG	Metoda loterii (z ang. *standard gamble*)
SMC	*Scottish Medicines Consortium*
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
TK	tomografia komputerowa
TTD	czas pozostawania na leczeniu (z ang. *Time to off treatment*)
TTO	metoda handlowania czasem (z ang. *time-trade off*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. *World Health Organization*)

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów produktu leczniczego Zejula® (niraparyb), stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. *high grade*), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną (całkowitą) odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Analiza została wykonana na zlecenie GSK Services Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Zejula, niraparibum, kapsułki twarde, 100 mg, 56 kaps., kod EAN: 05909991425487,
- Zejula, niraparibum, kapsułki twarde, 100 mg, 84 kaps., kod EAN: 05909991425494,

w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią na pierwszą linię chemioterapii pochodnymi platyny (ICD-10 C56, C57, C48)".

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel® (FIECON Limited), udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące progresję zaawansowanych chorób nowotworowych (okres wolny od progresji choroby – PFS, okres po wystąpieniu progresji choroby, zgon). Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 1 miesiąc.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Zejula 2021*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową (P) analizy stanowiły dorosłe pacjentki z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. *high grade*), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny.

Ocenianą interwencję (I) stanowi zastosowanie niraparybu (produkt leczniczy Zejula) w charakterze terapii podtrzymującej odpowiedź na wcześniejsze leczenie pierwszej linii chemioterapią (schemat NIR). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce, w analizowanym wskazaniu nie jest dostępna żadna opcja terapeutyczna. Pacjentki, które planowo zakończyły chemioterapię pierwszej linii, i u których nie wystąpiła jeszcze progresja choroby, pozostają na obserwacji, ale nie otrzymują aktywnego leczenia kolejnej linii. Zatem komparatorem (C) dla wnioskowanego produktu w analizie ekonomicznej jest wyłącznie rutynowa obserwacja chorych (ang. *routine surveillance*, RS).

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności praktycznej terapii onkologicznych zaawansowanych nowotworów: czas przeżycia całkowitego, czas do wystąpienia progresji

choroby oraz jakość życia (przeskalowana na użyteczności stanów zdrowia).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz zużycia niraparybu, jak również użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy *PRIMA* (*González-Martín 2019*), włączonego do analizy efektywności klinicznej leku Zejula (*AKL Zejula 2021*).

Na podstawie danych z badania *PRIMA* dla populacji ITT, dostępnych dla okresu obserwacji wynoszącego 13,8 mies. (mediana), autorzy oryginalnego modelu ekonomicznego przeprowadzili ekstrapolację wyników PFS, TTD i OS na dożywotni horyzont czasowy, dla obu porównywanych interwencji: NIR oraz RS. Dopasowania krzywych parametrycznych (wykładniczych, Weibulla, Gompertza, log-logistycznych, log-normalnych i uogólnionych gamma) do danych z poziomu pacjenta (ang. *patient-level data*, PLD) przeprowadzono w programie R.

[redacted]

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

[redacted]

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy; ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentek na przestrzeni maksymalnie 39 lat od rozpoczęcia leczenia. W badaniu *PRIMA*, będącym głównym źródłem danych dla niniejszej analizy, średnia wieku pacjentek wyniosła 61 lata (mediana 62 lata), co oznacza, że pacjentki z ocenianej kohorty w modelu mogą osiągnąć wiek maksymalnie 100 lat.

W analizie podstawowej, użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie danych z poziomu pacjentów z badania *PRIMA*, nie różnicując tego parametru ze względu na rodzaj zastosowanej interwencji, a jedynie ze względu na stan modelu (brak progresji lub progresja).

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na znikomy udział świadczeniobiorców w łącznym koszcie leczenia, w szczególności brak współpłacenia chorych za oceniane interwencje, odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z PPP.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia; w szczególności, koszty chemioterapii zaczerpnięto z komunikatów DGL dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w okresie styczeń-październik 2020 r. (*DGL 31/12/2020*). W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty oceny skuteczności chemioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty dalszego leczenia po progresji (chemioterapia, monitorowanie leczenia), koszty opieki terminalnej.

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (*AOTMiT 2016*), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera m.in. wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

Cenę produktu leczniczego Zejula ustalono zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy. Analizę wykonano równolegle w dwóch wariantach – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz z uwzględnieniem RSS[redacted].

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości (AW): deterministyczną (jedno- i dwukierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną (PSA).

Celem porównania wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania niraparybu we wskazaniu zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*) oraz

Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (*MZ 08/01/2021*).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza z uwzględnieniem RSS

Zastosowanie terapii podtrzymującej z udziałem niraparybu wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości [redacted] na jednego leczonego. Inkrementalny efekt zdrowotny terapii podtrzymującej NIR względem RS wynosi 1,754 QALY, na co składa się zarówno wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby, jak i przeżycia całkowitego.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastosowaniu niraparybu zamiast wyłącznie obserwacji chorych oszacowano na [redacted] Uzyskana wartość ICUR [redacted] progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 155 514 zł/QALY.

Analiza bez uwzględnienia RSS

Zastosowanie terapii podtrzymującej odpowiedź po 1L leczenia opartego na związkach platyny z udziałem niraparybu wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości [redacted] na jednego leczonego. Inkrementalny efekt zdrowotny terapii podtrzymującej NIR względem RS wynosi 1,754 QALY, na co składa się zarówno wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby, jak i przeżycia całkowitego.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastosowaniu niraparybu zamiast wyłącznie obserwacji chorych oszacowano na [redacted]. Uzyskana wartość ICUR [redacted] progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce.

Analiza wrażliwości

W każdym z rozważanych wariantów AW (jedno- i dwukierunkowej oraz scenariuszowej), zastosowanie niraparybu zamiast braku leczenia podtrzymującego wiązało się z dodatkowym kosztem i dodatkowym efektem zdrowotnym. Wpływ poszczególnych wariantów na koszt uzyskania QALY był umiarkowany – w żadnym z wariantów zmiana ICUR względem oszacowania podstawowego nie przekraczała [redacted].

Parametrami, które prowadziły do największych odchyleń wskaźnika ICUR w jednokierunkowej analizie wrażliwości były: brak dyskontowania oraz skrajne założenia dotyczące remisji długookresowej.

Z wariantów testowanych w analizie scenariuszowej, najbardziej znaczącą poprawę wskaźnika ICUR zaobserwowano przy założeniu modelu Weibulla dla OS w ramieniu komparatora (RS). [redacted]

Punktowe oszacowania ICUR w probabilistycznej analizie wrażliwości były nieco korzystniejsze niż w analizie podstawowej [redacted]. Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Zejula jest strategią kosztowo-efektywną względem RS z prawdopodobieństwem [redacted], z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, i z prawdopodobieństwem [redacted] bez uwzględnienia RSS.

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że niraparyb stosowany w charakterze terapii podtrzymującej odpowiedź na leczenie pierwszej linii oparte na związkach platyny, jest interwencją bardziej skuteczną ale też bardziej kosztowną od braku takiego leczenia, czyli wyłącznie rutynowej obserwacji pacjentek (RS), od zakończenia chemioterapii do momentu wystąpienia progresji choroby i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia systemowego. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla schematu NIR w wariancie z uwzględnieniem RSS wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i jego wartość [redacted] ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych, obecnie na poziomie 155,5 tys. zł/QALY. Zastosowanie leczenia z udziałem produktu Zejula prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci aż 1,754 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości średnio [redacted] na jedną pacjentkę z OC w horyzoncie dożywotnim (w wariancie z RSS). Pewnym ograniczeniem uzyskanych wyników były trudności związane z modelowaniem przeżycia całkowitego w badanej populacji, wynikające przede wszystkim z niedojrzałości danych OS (jeszcze względnie niska śmiertelność chorych z OC na tym etapie choroby). [redacted] jest obecnie najlepszym sposobem na przybliżenie tego parametru w przypadku leczenia podtrzymującego niraparybem, i została zastosowana w kilku wnioskach refundacyjnych złożonych do brytyjskiej agencji NICE (wszystkie zakończone pozytywną rekomendacją).

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla analizy użyteczności kosztów były najbardziej wrażliwe na parametry i założenia dotyczące modelowania przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia bez progresji choroby (PFS).

Aktualnie w Polsce chore na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowanym nie mają dostępu do leczenia podtrzymującego po 1L leczenia systemowego. Taka możliwość (olaparyb) istnieje dopiero na etapie (po) 2L leczenia dla niektórych pacjentek (z mutacjami genów BRCA), stanowiących ok. 25% wszystkich chorych z rakiem jajnika. W rozważanej populacji występuje zatem wyraźna niezaspokojona potrzeba (*unmet medical need*) wprowadzenia skutecznej i bezpiecznej terapii tego rodzaju u chorych z OC, zwłaszcza iż w obecnych warunkach leczenie związkami platyny jest dla większości chorych najlepszą z możliwych opcji terapeutycznych, której skuteczność jest również najwyższa na początkowych etapach leczenia. Z tego względu podtrzymanie niraparybem odpowiedzi na chemioterapię 1L opartą na związkach platyny oznacza w polskich warunkach maksymalizację efektu terapeutycznego u pacjentek z OC, a każde innego rodzaju postępowanie będzie charakteryzować się niższą skutecznością, prawdopodobnie nawet w sytuacji, gdy chora spełni aktualne kryteria do leczenia olaparybem w kolejnej linii.

Zastosowanie produktu leczniczego Zejula w ramach programu lekowego u chorych z OC stanowi bardzo wartościową technologię medyczną – mimo występujących obecnie pewnych ograniczeń dowodów klinicznych dotyczących przeżycia całkowitego (wynikających m.in. z względnie niskiej śmiertelności w badanej populacji), z dużym prawdopodobieństwem pozwala na znaczne wydłużenie tego przeżycia, co jest najważniejszą informacją dla chorych na

zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej. Objęcie finansowaniem ze środków publicznych terapii podtrzymującej niraparybem stanowiłoby odpowiedź na oczekiwania pacjentek i lekarzy. Udostępnienie skuteczniejszego, nowoczesnego leczenia pozwoliłoby także na zbliżenie poziomu opieki nad chorymi w Polsce do standardów europejskich – obecnie, jak wskazują dane publikowane przez WHO, umieralność z powodu raka jajnika w Polsce jest jedną z najwyższych na świecie (*WHO 2020*).

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ANALIZA EKONOMICZNA

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów produktu leczniczego Zejula® (niraparyb), stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. *high grade*), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Analiza została wykonana na zlecenie GSK Services Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Zejula, niraparibum, kapsułki twarde, 100 mg, 56 kaps., kod EAN: 05909991425487,
- Zejula, niraparibum, kapsułki twarde, 100 mg, 84 kaps., kod EAN: 05909991425494,

w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią na pierwszą linię chemioterapii pochodnymi platyny (ICD-10 C56, C57, C48)". Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w Rozdziale 12.2.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Zejula 2021*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Zejula ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorosłe pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na pierwszą linię

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

chemioterapii opartej na związkach platyny. Sformułowanie „odpowiedź całkowita" jest tożsame z pojęciem „odpowiedź pełna", użytym w definicji wskazania zarejestrowanego opisanego w charakterystyce produktu leczniczego Zejula (*ChPL Zejula*). Powyższe sformułowania będą w niniejszym dokumencie stosowane wymiennie. Ponadto w dalszej części analizy posługiwano się skrótowym określeniem „rak jajnika", lub „OC", w znaczeniu obejmującym zbiorczo wyróżnione rozpoznania:

- Rak jajnika (ICD10: C56 – nowotwór złośliwy jajnika);
- Rak jajowodu (ICD-10: C57 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych);
- Pierwotny rak otrzewnej (ICD-10: C48 – nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej).

Przedstawione powyżej kody rozpoznań wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych zostały przyjęte analogicznie, jak w istniejącym programie lekowym dla olaparybu (B.80.): „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)", (*MZ 22/12/2020*).

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia niraparybem w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)" przedstawiono w projekcie opisu programu (Rozdział 12.2). Główne kryteria kwalifikowania pacjentek do programu obejmują:

[redacted]

Poprzez przyjęte w programie lekowym kryteria kwalifikacji chorych, populacja docelowa dla leku Zejula odpowiada zarówno populacji rejestracyjnej, jak i populacji ogólnej (ITT), włączonej do badania *PRIMA*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym (główna publikacja z badania: *González-Martín 2019*).

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą w analizie interwencją jest terapia podtrzymująca z zastosowaniem niraparybu (produkt leczniczy Zejula) stosowanego w monoterapii. Schemat leczenia, stosowany m.in. w badaniu rejestracyjnym *PRIMA,* obejmuje podawanie doustne leku, w dawce:

1) trzy kapsułki twarde 100 mg raz na dobę (dawka dobowa 300 mg), u pacjentek z masą ciała ≥ 77 kg lub z liczbą płytek krwi ≥ 1,5 x 10^5/μl,
2) dwie kapsułki twarde 100 mg raz na dobę (dawka dobowa 200 mg), u pozostałych pacjentek,

z planowaną kontynuacją leczenia do wystąpienia progresji choroby lub toksyczności.

Schemat dawkowania stosowany w badaniu *PRIMA* jest zgodny z dawkowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego (*ChPL Zejula*) oraz w projekcie wnioskowanego programu lekowego (zob. Rozdział 12.2).

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Zejula 2021*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce, w analizowanym wskazaniu nie jest dostępna żadna opcja terapeutyczna. Pacjentki, które planowo zakończyły chemioterapię pierwszej linii, i u których nie wystąpiła jeszcze progresja choroby, pozostają na obserwacji, ale nie otrzymują jeszcze aktywnego leczenia kolejnej linii. Zatem komparatorem dla wnioskowanego produktu w analizie ekonomicznej jest wyłącznie rutynowa obserwacja chorych (ang. *routine surveillance*, RS).

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*),
- Czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, ang. *overall survival)*,
- Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej niraparybu pochodziły z rejestracyjnego badania RCT III fazy *PRIMA* (główna publikacja *González-Martín 2019*), w którym porównano skuteczność kliniczną terapii podtrzymującej niraparybem (NIR) z brakiem leczenia podtrzymującego (RS). Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczano – dla każdej z ocenianych interwencji – efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (*AOTMiT 2016*).

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Zejula oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Zejula nie jest finansowany ze środków publicznych.

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Zejula ze środków publicznych w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których występuje całkowita lub częściowa odpowiedź na pierwszą linię chemioterapii opartej na związkach platyny, w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)" (Rozdział 12.2).

[redacted] (zob. Tabela 1).

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Zejula (niraparyb) we wskazaniu zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	Opakowania jednostkowe
Nazwa handlowa	**Zejula**	**Zejula**
Substancja czynna	niraparyb	niraparyb
EAN	05909991425487	05909991425494
Dawka	100 mg	100 mg
Postać farmaceutyczna	kapsułki twarde	kapsułki twarde
Zawartość opakowania jednostkowego	56 kapsułek	84 kapsułki
Kategoria dostępności refundacyjnej	[redacted]	[redacted]
Cena zbytu netto[1)]	[redacted]	[redacted]
Urzędowa cena zbytu[2)]	[redacted]	[redacted]
Cena hurtowa[3)]	[redacted]	[redacted]
Grupa limitowa[4)]	[redacted]	
Podstawa limitu	[redacted]	[redacted]
PDD[5)]	[redacted]	[redacted]
Liczba PDD w opakowaniu[6)]	[redacted]	[redacted]
Cena hurtowa / PDD	[redacted]	[redacted]
Wysokość limitu finansowania	[redacted]	[redacted]
Poziom odpłatności	Bezpłatny	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	[redacted]	[redacted]
Koszt dziennej terapii[7)]	[redacted]	[redacted]
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*)	[redacted]	[redacted]

[1)] Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.
[2)] Wnioskowana urzędowa cena zbytu.
[3)] Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).
[4)] Nowo utworzona grupa limitowa obejmująca niraparyb.
[5)] W oparciu o rzeczywiste zużycie z badania klinicznego *PRIMA*.
[6)] [redacted].
[7)] Według ceny zbytu netto.

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

3.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 14 stycznia 2021 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Embase, Pubmed, Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Zejula w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	('ovarian':ti,ab OR 'ovary':ti,ab) AND [embase]/lim	259 370
#2	('niraparib'/exp OR niraparib OR zejula) AND [embase]/lim	1 310
#3	#1 AND #2	687
#4	('economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation') AND [embase]/lim	1 112 183
#5	#3 AND #4	66
Data wyszukiwania: 14 stycznia 2020 r.		

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Zejula w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	902 048
#2	Zejula OR niraparib	262
#3	#1 AND #2	21
	Data wyszukiwania: 14 stycznia 2021 r.	

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Zejula w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	84 751
#2	Zejula OR niraparib	147
#3	#1 AND #2	9
	Data wyszukiwania: 14 stycznia 2020 r.	

W wyniku wyszukiwania w wymienionych bazach medycznych zidentyfikowano łącznie 96 rekordów, które zostały poddane dalszej analizie.

3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chore na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, bez podziału na podgrupy,
- Interwencja: niraparyb – terapia podtrzymująca odpowiedź na leczenie 1L,
- Komparator: leczenie standardowe/brak terapii podtrzymującej,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

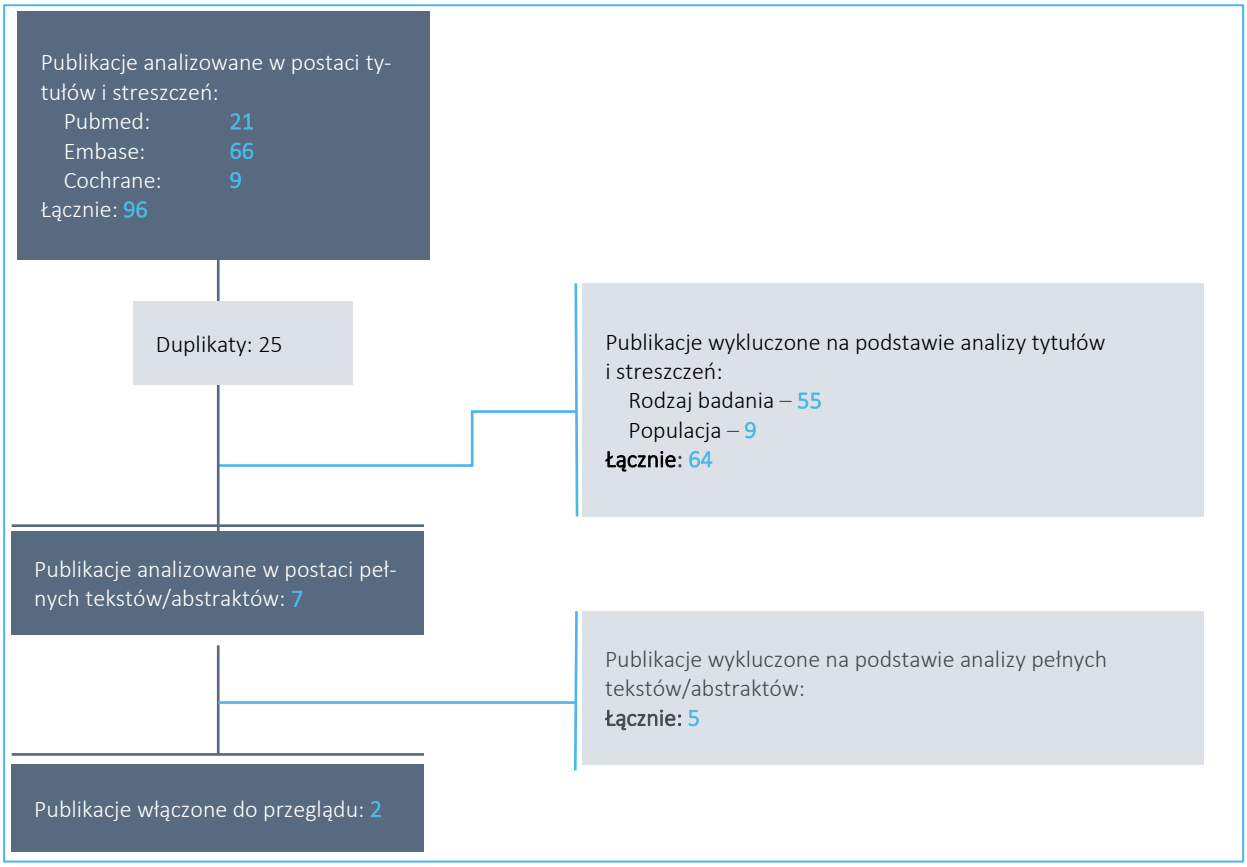
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 96 publikacji. Odnalezione doniesienie naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Zejula.



Do dalszej analizy włączono 7 publikacji: *Barrington 2020*, *Gonzalez 2020*, *Gonzalez 2020a* (abstrakt konferencyjny), *Muston 2020* (abstrakt konferencyjny), *Penn 2020*, *Penn 2020a* (abstrakt konferencyjny) oraz *Richardson 2020* (abstrakt konferencyjny).

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono jedno opracowanie ekonomiczne w postaci publikacji pełnotekstowej: *Barrington 2020* oraz jeden abstrakt konferencyjny (*Muston 2020*). Poniżej zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanej analizy ekonomicznej oceniającej opłacalność stosowania leczenia niraparybem w terapii podtrzymującej chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej w stadium zaawansowanym.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki i wyniki badań włączonych do przeglądu opracowań ekonomicznych.

Publikacja/Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
Barrington 2020/ Stany Zjednoczone	Populacja: rak jajnika, jajowodu i pierwotny rak otrzewnej – w większości zgodna z badaniem *PRIMA*; Sposób modelowania: opis nieprecyzyjny, prawdopodobnie prosty model decyzyjny, wykonany w programie TreeAge Pro Healthcare; Typ analizy: CUA; Perspektywa: płatnika (ang. *third party payer*); koszty w US$; koszt Zejula: $8710,63/30 dni; Horyzont: dożywotni; Dyskontowanie: bd.; Użyteczności: z populacji NSCLC; Źródło danych klinicznych: badanie *PRIMA*; Próg opłacalności: bd.	Niraparyb vs RS	ICUR (Niraparyb vs RS): 1. **Populacja ogólna *PRIMA*: 72 829 $/QALY**; 2. Populacja HRD (ang. *homologous recombination deficiency*): 56 329 $/QALY; 3. Populacja BRCA (tylko pacjentki z mutacją w genach *BRCA1/2*): 58 348 $/QALY; 4. Populacja HRD non-BRCA (pacjentki z HRD bez obecności mutacji w genach *BRCA1/2*): 50 914 $/QALY; 5. Populacja non-HRD (pacjentki bez genotypu związanego z upośledzeniem mechanizmów naprawy DNA): 88 741 $/QALY; Wnioski: Autorzy wnioskują, że mimo braku formalnego progu opłacalności w Stanach Zjednoczonych, konsensus pozwala przyjąć jego wartość na poziomie $100 000, zatem uzyskane wyniki analizy wskazują na niraparyb jako opcję kosztowo-efektywną.
Muston 2020/ Stany Zjednoczone	Populacja: rak jajnika, jajowodu i pierwotny rak otrzewnej – zgodna z badaniem *PRIMA* i *SOLO-1* (olaparyb); Sposób modelowania: standardowy 3-stanowy model dzielonego przeżycia (PSM); Typ analizy: CUA; Perspektywa: b.d.; Horyzont: 50 lat; Dyskontowanie: koszty i efekty – 3%;	1) Olaparyb (BRCA) vs RS 2) Niraparyb (BRCA) vs RS 3) Olaparyb (BRCA) + Niraparyb (non-BRCA) vs RS 4) Niraparyb (BRCA+non-BRCA) vs RS	1) Inkrementalny koszt: 45 879 $; inkrementalny efekt: 0,61 QALY → 75 211 $/QALY*, 2) Inkrementalny koszt: 105 149 $; inkrementalny efekt: 0,52 QALY → 202 210 $/QALY*, 3) Inkrementalny koszt: 218 753 $; inkrementalny efekt: 1,12 QALY → 195 315 $/QALY*, 4) Inkrementalny koszt: 276 686 $; inkrementalny efekt: 1,03 QALY → **268 627 $/QALY***,

Publikacja/Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	Użyteczności: brak danych; Źródło danych klinicznych: badanie *PRIMA*; Próg opłacalności: bd.		

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zidentyfikowana analiza ekonomiczna *Barrington 2020* była analizą kosztów-użyteczności, przeprowadzoną w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej w Stanach Zjednoczonych. Populację docelową stanowiły chore z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej, zgodna z populacją badania *PRIMA*. Ocenioną interwencję stanowił lek niraparyb stosowany w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii w pierwszej linii choroby zaawansowanej. Nie przedstawiono szczegółowej struktury modelu, który został skonstruowany w programie TreeAge Pro Healthcare. Dane kliniczne zaczerpnięto z badania *PRIMA*, a użyteczności stanów zdrowia pochodzą z literatury (0,75 dla wszystkich stanów). Z powodu niedojrzałych wyników OS w badaniu *PRIMA*, na podstawie literatury przyjęto proporcję ΔPFS:ΔOS równą 1:3. Przyjęto, że populacja z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* stanowi 28%, a odsetek chorych z guzem HRD (z genotypem związanym z upośledzeniem mechanizmów naprawy DNA) przyjęto na poziomie 50,9%. Wyniki analizy przedstawiono dla populacji łącznej oraz dla czterech podgrup wyróżnionych w badaniu *PRIMA*, ze względu na status komórek guza związany z mechanizmami naprawy DNA (ang. *tumor homologous recombination deficiency*). Główny wynik analizy ekonomicznej *Barrington 2020* (populacja ogólna) był równy 72 829 $/QALY i przy założonym progu opłacalności na poziomie 100 000 $/QALY, oznaczał iż niraparyb w analizowanym wskazaniu jest terapią kosztowo-efektywną. Wynik analizy był wrażliwy przede wszystkim na wysokość przyjętej ceny jednostkowej niraparybu oraz na wysokość założonej proporcji ΔPFS:ΔOS – przy wartości niższej, niż 2,2, niraparyb przestawał być opcją kosztowo-efektywną.

Ponieważ opracowanie *Muston 2020* ma charakter abstraktu konferencyjnego, wszystkie istotne dane na jego temat zawiera Tabela 5. Uzyskany w nim wynik w postaci wskaźnika ICUR jest wyraźnie wyższy, niż w publikacji *Barrington 2020*, jednakże trudno jest ocenić co może być przyczyną tego stanu rzeczy, ze względu na brak szczegółowego opisu modelu w publikacji *Muston 2020*.

Analiza ekonomiczna *Gonzalez 2020,* po analizie pełnego tekstu, została wykluczona z przeglądu ze względu na ocenę porównawczą strategii zakładającej stosowanie m.in. niraparybu w terapii podtrzymującej odpowiedź na 1L chemioterapii opartej na związkach platyny (zgodnie z przedmiotem niniejszej analizy), strategia „*biomarker-blind PARPi-for-all*", jednakże komparator stanowiło stosowanie tego

samego leku w populacji ograniczonej do chorych z deficytem naprawy DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej (populacja HRD), „*biomarker-directed PARPi*". Ponadto, wyniki tej analizy wyrażono jako przeżycie bez progresji skorygowane o jakość (QA-PFY). Z tego względu analiza ta nie jest zgodna z koncepcją niniejszej analizy i odstąpiono od jej szczegółowego opisu. Tę samą analizę lecz z wynikami przedstawionymi jako koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (koszt/QALY) opublikowano w formie abstraktu konferencyjnego *Gonzalez 2020a*, która również z powodu niewłaściwego komparatora została wykluczona do niniejszego przeglądu.

Wyniki publikacji *Penn 2020* (oraz *Penn 2020a* – nieco inne wyniki tej samej analizy opublikowane wcześniej w formie abstraktu) również zostały wyłączone z przeglądu analiz ekonomicznych, gdyż zaprezentowano w niej wartości w postaci kosztów uzyskania dodatkowego roku życia bez progresji choroby (PF-LYS), w podziale na podgrupy chorych: 1) wyłącznie z obecnością mutacji genów BRCA, 2) wyłącznie z obecnością HRD ale bez mutacji genów BRCA oraz 3) bez obecności HRD. Populacje te stanowią tylko wycinek wnioskowanej populacji dla niraparybu w polskich warunkach, zatem uzyskane w badaniu *Penn 2020* wyniki trudno jest odnieść do wyników niniejszej analizy. Podobnie sytuacja wygląda w przypadku publikacji *Richardson 2020* (abstrakt konferencyjny) – w tym przypadku również ocena niraparybu została wykonana odrębnie w populacji z i bez mutacji genów BRCA, z efektem klinicznym wyrażonym jako przeżycie bez progresji choroby (PFS-LYS), przy czym nie jest jasne jaka strategia stanowiła komparator dla ocenianych interwencji.

3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniająco systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Zejula w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej w stadium zaawansowanym, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Zejula 2021*):

- *Scottish Medicines Consortium* (SMC);
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG);
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE);
- *Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG);
- *Haute Autorite de Sante* (HAS);

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH);
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC);
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC);
- *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE).

Zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną dotyczącą terapii podtrzymującej niraparybem w analizowanym wskazaniu na stronach agencji NICE, opublikowana 15 stycznia 2021 r. Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę odnalezionego opracowania.

Tabela 6. Charakterystyka metodyki i wyniki analizę ekonomicznej ocenionej przez NICE (*NICE GID-TA10551*).

Metodyka	Porównanie	Wynik
Populacja: rak jajnika, jajowodu i pierwotny rak otrzewnej, zgodna z badaniem *PRIMA* (ITT) oraz populacja ITT rozszerzona o pacjentki w stopniu III bez widocznej choroby resztkowej po pierwotnym zabiegu cytoredukcji (MA); Sposób modelowania: 3-stanowy model podzielonego przeżycia (PSM), model wykorzystano również w polskiej adaptacji; Typ analizy: CUA; Perspektywa: płatnika (NHS); Horyzont: 39 lat (dożywotni), z miesięcznym cyklem modelu; Dyskontowanie: 3,5% koszty i efekty; Użyteczności: dane EQ-5D z badania *PRIMA*; Źródło danych klinicznych: badanie *PRIMA*; Próg opłacalności: bd.	Niraparyb vs RS	ICUR (Niraparyb vs RS): 1. **Populacja ogólna *PRIMA*: 18 856 £/QALY**; 2. Populacja MA: 13 870 £/QALY Wnioski: Autorzy wnioskują, zakładając próg opłacalności wynoszący 30 000 £/QALY, uzyskane wyniki analizy w obu populacjach wskazują na niraparyb jako opcję kosztowo-efektywną.

Warto zaznaczyć, że model ekonomiczny dla niraparybu oceniany przez ERG stanowi wersję tego samego modelu, który został poddany adaptacji do polskich warunków i opisany w niniejszej analizie. Różnice między tymi wersjami dotyczą głównie parametrów kosztowych oraz niektórych pozostałych założeń (np. stopy dyskontowej, przyjęcie stałego odsetka pacjentów kończących leczenie po 3 latach terapii).

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Zejula 2021*),
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leczenia podtrzymującego niraparybem (NIR) z brakiem leczenia podtrzymującego (RS) (*AKL Zejula 2021*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny opracowany przez firmę FIECON (v7.0 z 18 maja 2020 r.), który został zaadaptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model sporządzony jest w arkuszu Microsoft Excel® z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

W procesie adaptacji do warunków polskich wprowadzono odpowiednie dane dotyczące następujących parametrów:

- koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- użyteczności (dodatkowo uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej),
- dyskontowanie,
- próg opłacalności.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 01/08/2021*).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (produkt Zejula w terapii podtrzymującej; NIR) oraz komparatora (RS), z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiąganych korzyści klinicznych wśród pacjentek, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto obu opakowań produktu leczniczego Zejula, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (*GUS 31/10/2020*).

W rejestracyjnym badaniu RCT III fazy *PRIMA* przeprowadzono porównanie dwóch interwencji: terapii podtrzymującej niraparybem oraz braku leczenia podtrzymującego, wykazując wyższą skuteczność ocenianej interwencji w ocenie istotnego klinicznie, pierwszorzędowego punktu końcowego – przeżycia

wolnego od progresji (PFS; *González-Martín 2019*). Przeżycie całkowite zostało w badaniu zdefiniowane jako drugorzędowy punkt końcowy i w momencie przeprowadzenia pierwszej analizy (mediana obserwacji 13,8 mies.) wyniki nie były jeszcze wystarczająco dojrzałe do wiarygodnej oceny, choć widoczny był trend na korzyść niraparybu. W ramach badania RCT wykazano wyższość ocenianej interwencji nad refundowanym komparatorem (zob. Rozdział 2.3). Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie nie przeprowadzano kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 08/01/2021*).

4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), dalej w skrócie nazywaną perspektywą „PPP".

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców, lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentki w trakcie terapii raka jajnika (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia za oceniane interwencje, w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z PPP.

4.4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ w przypadku rozważanej jednostki chorobowej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy; ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentek na przestrzeni maksymalnie 39 lat od rozpoczęcia leczenia. W badaniu *PRIMA*, będącym głównym źródłem danych dla niniejszej analizy, średnia wieku pacjentek wyniosła 61 lata (mediana 62 lata), co oznacza, że pacjentki z ocenianej kohorty w modelu mogą osiągnąć wiek maksymalnie 100 lat. Zgodnie z podstawowymi krzywymi OS przyjętymi w analizie, odsetek pacjentek dożywających

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

końca horyzontu analizy wynosił 1,0% (NIR) i 0,3% (RS) (patrz: Rozdział 4.8.2.2), co potwierdza, zasadność przyjętego przedziału czasowego, jako wystarczające przybliżenie horyzontu dożywotniego.

W analizie wrażliwości zbadano również wpływ krótszego horyzontu czasowego na wyniki analizy, przyjmując arbitralne wartość tego parametru na poziomie 30 i 20 lat.

4.5 Długość cyklu modelu

Modelowanie kosztów i efektów przeprowadzono w cyklach o długości 1 miesiąca (365,25 dni/12 mies. ≈ 30,44 dni). Biorąc pod uwagę tempo progresji choroby, przyjęty cykl obliczeniowy uznano za wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami leczenia. Miesięczny cykl pozwala także na precyzyjne modelowanie kosztów ocenianej interwencji (niraparyb stosowany codziennie w dawce doustnej).

W modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku cyklu.

4.6 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (*AOTMiT 2016*), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera m.in. wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

4.7 Struktura modelu ekonomicznego

Model farmakoekonomiczny autorstwa firmy FIECON (wersja 7.0 z 18 maja 2020 r.) został skonstruowany w skoroszycie kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

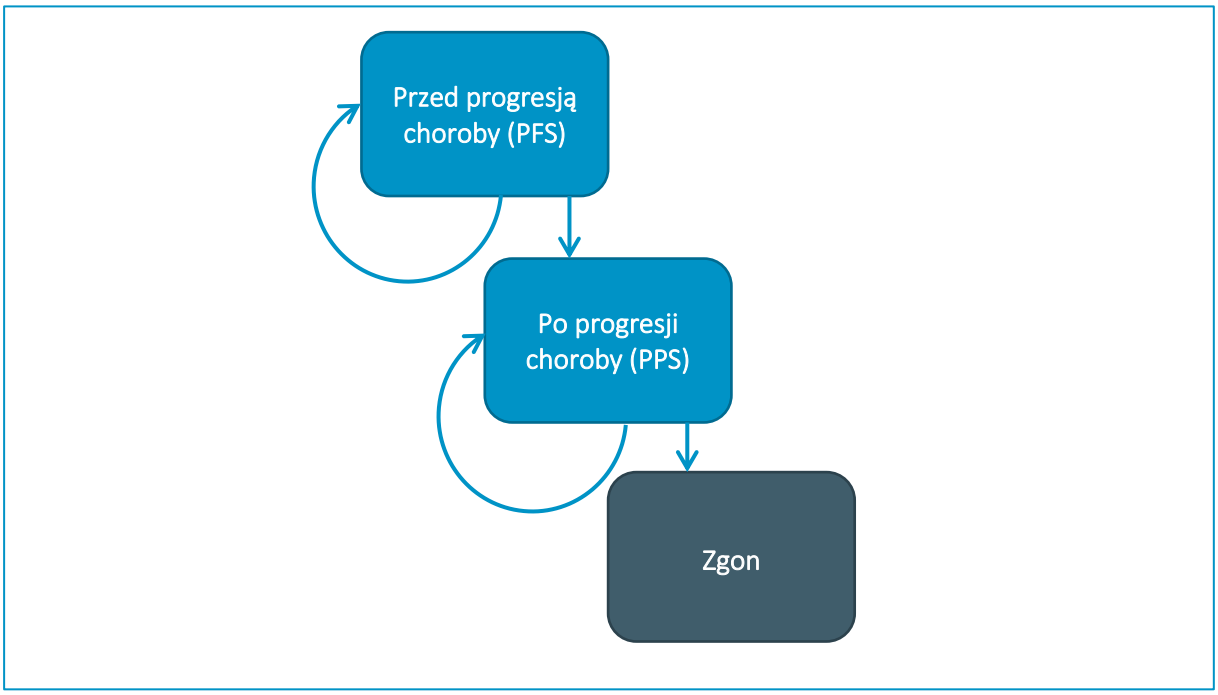
Wykorzystany model o strukturze przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*) posiada trzy główne stany zdrowia, w których mogą znajdować się pacjentki:

- stan wolny od progresji choroby (PFS; choroba stabilna),
- stan po progresji choroby (PPS),
- zgon pacjentki.

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego.



Proporcję kohorty pacjentek przebywającą w danym stanie modelu w kolejnych cyklach wyznaczono przy pomocy krzywych przeżycia:

- odsetek pacjentek w stanie przed progresją wyznaczono jako wartość krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) w danym cyklu modelu,
- odsetek pacjentek w stanie po progresji wyznaczano jako różnicę pomiędzy wartościami krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) i wartością krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji w danym cyklu modelu,
- odsetek pacjentek znajdujących się w stanie terminalnym [Zgon] wyznaczono jako dopełnienie krzywej czasu przeżycia całkowitego (1-OS) w danym cyklu modelu.

W celu wyznaczenia odsetka pacjentek pozostających na leczeniu wykorzystano krzywą czasu do zakończenia leczenia (TTD, z ang. *Time to Treatment Discontinuation*) estymowaną metodą Kaplana-Meiera w badaniu *PRIMA* i ekstrapolowaną metodą dopasowania krzywej parametrycznej na horyzont modelu. Szczegółowe omówienie parametrów modelu związanych ze skutecznością przedstawiono w Rozdziale 4.8.

4.8 Parametry kliniczne modelu

Efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz koszty modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *Progression-Free Survival*),
- czas całkowitego przeżycia pacjentki (OS, ang. *Overall Survival*),
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych,
- czas do przerwania leczenia (TTD, ang. *Time to Treatment Discontinuation*).

W analizie klinicznej (*AKL Zejula 2021*), dane dotyczące skuteczności klinicznej niraparybu względem komparatora oparto na porównaniu bezpośrednim przeprowadzonym na podstawie badania RCT III fazy *PRIMA*.

4.8.1 Charakterystyka populacji docelowej

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania *PRIMA,* z uwzględnieniem podgrupy pacjentek z polskich ośrodków (n=10, 1,4%). Charakterystyki wykorzystywane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyki pacjentek wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość	Źródło
Średni wiek	61,0 lat	Raport z badania *PRIMA*
Średnia masa ciała	68,92 kg	Raport z badania *PRIMA*
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	1,8 m^2	*AWA 278/2020* (populacja chorych z OC w 2 linii leczenia; wykorzystano do kalkulacji zużycia leków stosowanych w chemioterapii dalszych linii)
Wskaźnik przesączania kłębuszkowego	100 ml/min	Raport z badania *PRIMA* (założenie do kalkulacji dawki chemioterapii ze wzoru Calverta)

Wiek wyjściowy m.in. posłużył do wyznaczenia liczby cykli modelu w przyjętym horyzoncie czasowy. Parametry masy i powierzchni ciała, jak również wartości klirensu kreatyniny wykorzystano pomocniczo do kalkulacji zużycia substancji czynnych stosowanych w chemioterapii dalszych linii (cisplatyna, karboplatyna, taksoidy, doksorubicyna, gemcytabina, cyklofosfamid).

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

4.8.2 Analiza przeżycia

Na podstawie danych z badania *PRIMA* dla populacji ITT, dostępnych dla okresu obserwacji wynoszącego 13,8 mies. (mediana), autorzy oryginalnego modelu ekonomicznego przeprowadzili ekstrapolację wyników PFS, TTD i OS na dożywotni horyzont czasowy, dla obu porównywanych interwencji: NIR oraz RS. Dopasowania krzywych parametrycznych (wykładniczych, Weibulla, Gompertza, log-logistycznych, log-normalnych i uogólnionych gamma) do danych z poziomu pacjenta (ang. *patient-level data*, PLD) przeprowadzono w programie R, w wariancie z krzywymi niezależnymi oraz w wariancie z korelacją względem ramienia RS. Wybór krzywych do wariantu podstawowego przeprowadzono z uwzględnieniem:

- analizy wizualnej dopasowania krzywej do wykresów Kaplana-Meiera z badania *PRIMA*,
- analizy zmienności hazardów w czasie na podstawie wykresów log-skumulowanego hazardu zdarzenia oraz wykresów reszt Schoenfelda,
- kryteriów jakości dopasowania AIC (*Akaike's Information Criterion*) oraz BIC (*Bayesian Information Criterion*),
- oceny wiarygodności klinicznej długookresowej ekstrapolacji wyników w porównaniu z danymi ze szkockiego rejestru chorych na raka jajnika (*Edinburgh ovarian cancer database*, EOCD), obejmującego ponad 4 tys. pacjentek z rakiem jajnika.

4.8.2.1 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby definiowano w badaniu *PRIMA* jako przedział czasowy od daty randomizacji (po zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny) do daty wystąpienia pierwszego ze zdarzeń: progresja choroby (oceniana radiograficznie według kryteriów RECIST v.1.1) lub zgon z dowolnej przyczyny. Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badacza stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania. Powyższy punkt końcowy oceniany był w pierwszej kolejności w populacji chorych z deficytem naprawy DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej (populacja HRD), a następnie w populacji ogólnej badania (populacja ITT).

W populacji ITT badania *PRIMA* zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu leczonym niraparybem; mediana PFS: 13,8 mies. w grupie NIR vs 8,2 mies. w grupie RS; HR=0,62 (95% CI: 0,50; 0,76); p<0,001 (*González-Martín 2019*). Istotne różnice między grupami wykazano również w populacji HRD; mediana PFS: 21,9 mies. w grupie NIR vs 10,4 mies. w grupie RS; HR = 0,43 (95% CI: 0,31; 0,59).

Analiza wykresów log-skumulowanego hazardu i reszt Schoenfelda dla PFS prowadzi do niejednoznacznych wniosków. Ponieważ krzywe log-skumulowanego hazardu *de facto* nie przecinają się, ale też nie układają się równolegle w całym swoim przebiegu, trudno ocenić, czy dla porównania NIR vs RS założenie o proporcjonalności hazardów jest prawdziwe.

Wykres 3. Ocena proporcjonalności hazardów dla PFS w populacji ITT badania *PRIMA*.

Z tego względu, autorzy modelu uznali, że bardziej właściwym podejściem będzie niezależne dopasowanie krzywych parametrycznych do wyników dla obu ramion badania PRIMA, co jest podejściem standardowym.

Wyboru modelu parametrycznego spośród testowanych alternatyw (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny, uogólniony gamma) dokonano w oparciu o formalne kryteria jakości dopasowania do danych – kryterium informacyjne Akaike (AIC) i bayesowskie (BIC). Parametry testowanych modeli oraz wartości AIC i BIC dla poszczególnych ramion modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących PFS z oceną jakości dopasowania AIC/BIC.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
NIR				
Wykładniczy	Rate	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibulla	Shape	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Scale	[redacted]		

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
Gompertza	Shape	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Rate	[redacted]		
Log-logistyczny	Shape	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Scale	[redacted]		
Log-normalny	Mean(log)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	SD(log)	[redacted]		
Uogólniony gamma	Mu	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Sigma	[redacted]		
	Q	[redacted]		
RS				
Wykładniczy	Rate	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibulla	Shape	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Scale	[redacted]		
Gompertza	Shape	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Rate	[redacted]		
Log-logistyczny	Shape	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Scale	[redacted]		
Log-normalny	Mean(log)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	SD(log)	[redacted]		
Uogólniony gamma	Mu	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Sigma	[redacted]		
	Q	[redacted]		

W następnej tabeli zaprezentowano estymowane wyniki przeżycia bez progresji choroby dla dopasowanych krzywych, w wybranych punktach czasowych.

Tabela 9. Wyniki dopasowania krzywych parametrycznych w wybranych punktach czasowych (PFS).

Model parametryczny	Interwencja	Lata					
		1	2	3	5	10	20
Wykładniczy	NIR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibulla	NIR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gompertza	NIR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Model parametryczny	Interwencja	Lata					
		1	2	3	5	10	20
Log-logistyczny	NIR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-normalny	NIR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uogólniony gamma	NIR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	RS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z przyjętymi kryteriami, najlepszym dopasowaniem w ramieniu niraparybu charakteryzowała się krzywa uogólniona gamma, jednakże pozostałe krzywe również charakteryzowały się dobrym dopasowaniem, szczególnie krzywe log-normalne. Autorzy modelu powyższe dopasowania na etapie konstruowania modelu poddali konsultacji z czterema ekspertami klinicznymi (dane ekspertów nie dostępne ze względu na ochronę danych osobowych), którzy wskazali na krzywą uogólniona gamma oraz w drugiej kolejności na krzywą log-logistyczną, jako najbardziej prawdopodobne w warunkach rzeczywistej praktyki. Na tej podstawie do ekstrapolacji PFS dla NIR w wariancie podstawowym wybrana została krzywa uogólniona gamma. W przypadku ramienia RS również najlepszym dopasowaniem, potwierdzonym przez klinicystów, charakteryzowała się krzywa uogólniona gamma. Poniższy wykres przedstawia krzywe Kaplana-Meiera dla PFS z ekstrapolacją za pomocą wybranych krzywych, przyjęte w analizie podstawowej dla obu ramion modelu.

Wykres 4. Krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) – analiza podstawowa.

W analizie wrażliwości testowano ekstrapolację krzywej K-M z użyciem innych modeli o akceptowalnej jakości dopasowania do danych (log-normalny).

4.8.2.2 Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu *PRIMA*, czas przeżycia całkowitego definiowano jako przedział czasowy od daty randomizacji do daty zgonu z dowolnej przyczyny. Przeżycie całkowite stanowiło główny drugorzędowy punkt końcowy badania. W punkcie odcięcia danych opisywanym w publikacji *González-Martín 2019* (17 maja 2019 r.), wystąpiło 48/487 zdarzeń w ramieniu NIR (dojrzałość danych 9,9%) oraz 31/246 zdarzeń w ramieniu RS (dojrzałość danych 12,6%). W populacji ITT badania *PRIMA* prawdopodobieństwo przeżycia po 24 miesiącach obserwacji wyniosło 84% w ramieniu NIR oraz 77% w grupie placebo (RS) (HR=0,70 (95% CI: 0,44; 1,11). Zbliżone wyniki uzyskano również w populacji HRD (HR = 0,61 (95% CI: 0,27; 1,39)). Uzyskane dane charakteryzowały się niską dojrzałością i wyznaczenie median w tym punkcie czasowym nie było jeszcze możliwe.

Próby dopasowania krzywych parametrycznych do tych wczesnych danych OS prowadziły do uzyskania znacznego rozrzutu i ograniczonej wiarygodności modeli przeżycia.

Ramię placebo (RS)

Wyboru modelu parametrycznego spośród testowanych alternatyw (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny, uogólniony gamma) dokonano w oparciu o formalne kryteria jakości dopasowania do danych – kryterium informacyjne Akaike (AIC) i bayesowske (BIC). Parametry testowanych modeli oraz wartości AIC i BIC dla ramienia RS modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących OS z oceną jakości dopasowania AIC/BIC – ramię placebo (RS).

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
RS				
Wykładniczy	Rate	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibulla	Shape	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Scale	[redacted]		
Gompertza	Shape	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Rate	[redacted]		
Log-logistyczny	Shape	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Scale	[redacted]		
Log-normalny	Mean(log)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	SD(log)	[redacted]		
Uogólniony gamma	Mu	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Sigma	[redacted]		
	Q	[redacted]		

W następnej tabeli zaprezentowano estymowane wyniki przeżycia całkowitego dla dopasowanych krzywych, w wybranych punktach czasowych. Przedstawiono również odnalezione dane z rzeczywistej praktyki (RWE) zebrane w rejestrze szkockim (EOCD).

Tabela 11. Wyniki dopasowania krzywych parametrycznych w wybranych punktach czasowych (OS) – populacja RS.

Model	Lata					
	1	2	3	5	10	20
Krzywa K-M	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RWE (EOCD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Model	Lata					
	1	2	3	5	10	20
Wykładniczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibulla	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gompertza	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-logistyczny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-normalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uogólniony gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* w głównej publikacji podano 24-miesięczne przeżycie jako równe 77%, natomiast ostatnia wartość z krzywej K-M w modelu, wynosi 68,5% dla punktu czasowego ok. 25 mies.

Zgodnie z przyjętymi kryteriami, najlepszym dopasowaniem w ramieniu RS, charakteryzowała się krzywa log-logistyczna, a także krzywa log-normalna. Jednakże pozostałe krzywe również były względnie dobrze dopasowane, prowadząc jednak do zupełnie odmiennych predykcji dla analizowanego parametru.

Wykres 5. Modele przeżycia całkowitego (OS) – populacja RS.

[redacted]

Z tego względu, przeprowadzono walidację uzyskanych krzywych z pomocą danych z rejestru szkockiego (EOCD), obejmującego chore leczone w okresie przed pojawieniem się dostępności inhibitorów PARP, w tym niraparybu. Na podstawie przeprowadzonej walidacji uznano, że krzywą OS z najlepszym dopasowaniem jest **krzywa log-logistyczna**, która ostatecznie została przyjęta w wariancie podstawowym analizy.

Wykres 6. Krzywa przeżycia całkowitego (OS) w analizie podstawowej – populacja RS.

Inne krzywe charakteryzujące się podobnie wysokim dopasowaniem (Weibull, log-normal, uogólniona gamma) zostały wykorzystane w analizie wrażliwości.

Niraparyb (NIR)

[redacted]

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

[redacted]

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

[redacted]

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

[redacted]

Tabela 12. [redacted]

Badanie	1. analiza danych	2. analiza danych	3. analiza danych	4. analiza danych
[redacted]				
[redacted]				

[redacted]

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

[redacted]

Wykres 7. Krzywe przeżycia całkowitego w porównywanych ramionach modelu – wariant podstawowy.

[redacted]

[redacted]).

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

4.8.3 Czas do zakończenia leczenia (TTD)

W punkcie odcięcia danych w badaniu *PRIMA*, który jest podstawą obliczeń przeprowadzonych w niniejszej analizie (16 maja 2019 r.) 64% (310/487) pacjentów zakończyło leczenie podtrzymujące niraparybem, w tym:

- 58 zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych,
- 218 zakończyło leczenie z powodu progresji choroby,
- 12 wycofało się z badania,
- 19 zakończyło terapię z nieokreślonych powodów,
- a także 3 pacjentów, którzy nie otrzymali ani jednej dawki leku.

Przy medianie obserwacji wynoszącej 13,8 mies., mediana TTD w ramieniu NIR została oszacowana na 11,14 mies.

Do dostępnych danych z poziomu pacjentów z badania *PRIMA* w ramieniu NIR, przeprowadzono dopasowanie modelowych krzywych parametrycznych. Wyboru modelu parametrycznego spośród testowanych alternatyw (wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny, uogólniony gamma) dokonano w oparciu o formalne kryteria jakości dopasowania do danych – kryterium informacyjne Akaike (AIC) i bayesowske (BIC). Parametry testowanych modeli oraz wartości AIC i BIC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących TTD z oceną jakości dopasowania AIC/BIC.

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
NIR				
Wykładniczy	Rate	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibulla	Shape	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Scale	[redacted]		
Gompertza	Shape	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Rate	[redacted]		
Log-logistyczny	Shape	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Scale	[redacted]		
Log-normalny	Mean(log)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	SD(log)	[redacted]		
Uogólniony gamma	Mu	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Model parametryczny	Parametr	Wartość	AIC	BIC
	Sigma	[redacted]		
	Q	[redacted]		

W następnej tabeli zaprezentowano estymowane wyniki przeżycia bez progresji choroby dla dopasowanych krzywych, w wybranych punktach czasowych. Krzywa uogólniona gamma nie była możliwa do wykreślenia ze względu na nieuzyskanie zbieżności parametrów.

Tabela 14. Wyniki dopasowania krzywych parametrycznych w wybranych punktach czasowych (TTD).

Model	Lata					
	1	2	3	5	10	20
Wykładniczy	[redacted]					
Weibulla	[redacted]					
Gompertza	[redacted]					
Log-logistyczny	[redacted]					
Log-normalny	[redacted]					

Zgodnie z przyjętymi kryteriami AIC/BIC, najlepszym dopasowaniem w ramieniu niraparybu charakteryzowała się krzywa log-logistyczna. Jednakże na podstawie analizy danych z badania *PRIMA* uznano, że krzywą najlepiej prognozującą czas trwania leczenia niraparybem jest **krzywa Weibulla**, co jest widoczne na poniższym wykresie.

Wykres 8. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do przerwania leczenia (TTD) oraz dopasowana krzywa Weibulla – analiza podstawowa.

W analizie wrażliwości testowano ekstrapolację krzywej TTD z użyciem innych modeli o akceptowalnej jakości dopasowania do danych (log-logistyczny i wykładniczy).

4.8.4 Remisja długookresowa

Ponieważ rozważana pierwsza linia leczenia raka jajnika w założeniu może jeszcze prowadzić do całkowitego wyleczenia pacjentki (remisja długookresowa), zostało to także uwzględnione w modelu. Podejście to zostało zaakceptowane przez NICE w ocenie analogicznego wskazania dla olaparybu (*NICE TA598*), gdzie założono po konsultacjach z ekspertami i uwzględnieniem danych z rejestru EOCD, że chore, u których progresja choroby nie wystąpi w okresie [redacted] od rozpoczęcia terapii, mogą zostać uznane za wyleczone. W związku z tym, w analizie dla niraparybu przyjęto analogiczne założenie, przyjmując, że po tym okresie, przeżywalność chorych będzie na poziomie populacji ogólnej.

Tabela 15. Punkty odcięcia zakładający remisję długookresową uwzględnione w modelu.

	Wariant podstawowy	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Punkt odcięcia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek chorych nadal w stanie PFS (NIR)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek chorych nadal w stanie PFS (RS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Dodatkowo, w analizie wrażliwości parametr ten przyjmuje wartości [redacted]. W momencie osiągnięcia przez pacjentki założonego punku odcięcia dla remisji długookresowej, w modelu nie są już naliczane koszty leku (niraparybu).

4.8.5 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w ≥ 3 stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentek w przynajmniej jednym ramieniu badania *PRIMA* (*González-Martín 2019*). Zdarzenia niepożądane w modelu uwzględniano jednorazowo w pierwszym cyklu modelu (1 miesiąc), przyjmując, że większość z nich obserwowana jest właśnie w tym początkowym okresie leczenia, kiedy chore mają pierwszy kontakt z lekiem.

Tabela 16. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Częstość (NIR)	Częstość (RS)
Niedokrwistość (anemia)	31,0%	1,6%
Trombocytopenia	28,7%	0,4%
Małopłytkowość	13,0%	0,0%
Neutropenia	12,8%	1,2%
Nadciśnienie	6,0%	1,2%
Spadek liczby neutrofilów	7,6%	0,0%

Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przypisano koszty jego wystąpienia (naliczane jednorazowo; oszacowania kosztów jednostkowych przedstawiono w Rozdziale 4.10.5), związane z dodatkowym leczeniem i opieką nad pacjentem. Dodatkowo, w analizie użyteczności stanów zdrowia dla wyróżnionych zdarzeń niepożądanych uwzględniono korektę użyteczności (ang. *disutilities*).

4.9 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym dla niraparybu, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- okres wolny od progresji choroby (PFS),
- okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS),

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- zgon,

a także uwzględniono obniżenie użyteczności w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

4.9.1 Przegląd systematyczny użyteczności

4.9.1.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowanym, dokonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (*AOTMiT 2016*, *MZ 08/01/2021*) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

4.9.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że preferowanym źródłem użyteczności w analizach ekonomicznych jest oparcie się na źródłach wtórnych wyszukanych w ramach przeglądu systematycznego (przeprowadzonego *de novo* na potrzeby analizy ekonomicznej). Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują również, że w ramach przeprowadzonego *de novo* przeglądu systematycznego akceptowalne jest, aby w pierwszej kolejności przeprowadzić wyszukiwanie aktualnych przeglądów systematycznych adekwatnych do problemu decyzyjnego zdefiniowanego w danej analizie ekonomicznej. Jeżeli w trakcie przeglądu systematycznego przeprowadzanego *de novo* odnaleziony zostanie przegląd systematyczny użyteczności, który nie budzi zastrzeżeń metodologicznych w zakresie systematyczności wyszukiwania, jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, nie jest wymagane wyszukiwanie publikacji pierwotnych badań użyteczności. Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że preferowanym instrumentem pomiaru użyteczności stanów zdrowia u dorosłych jest EQ-5D.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach informacji medycznych Medline w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 17. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej (OC).

Kryterium	Warunek spełnienia kryterium	Opis powodu wykluczenia
Populacja	Chorzy na OC w stadium zaawansowanym	Populacja inna niż OC w stadium zaawansowanym
Wskazanie kliniczne	OC w stadium zaawansowanym	Wskazanie inne niż OC w stadium zaawansowanym
Duplikat	Publikacje niebędące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).
Rodzaj badania Metoda pomiaru użyteczności	Pierwotne badanie użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje), metoda TTO, SG, lub przeglądy systematyczne i analizy ekonomiczne; do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne	Publikacje nieprzedstawiające wyników pomiaru użyteczności związanych z przebiegiem OC w stadium zaawansowanym (w tym analizy ekonomiczne).
Punkt końcowy	Wartość użyteczności dla przynajmniej jednego z następujących stanów zdrowotnych: brak progresji, progresja.	Wartości użyteczności dla stanów innych niż: brak progresji, progresja.
Język	Język angielski lub polski	Inny niż język angielski i polski
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Medline zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe oraz metodę pomiaru użyteczności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższych tabelach.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed): użyteczności związane z przebiegiem leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	(malignan* OR neoplasm* OR tumor* OR neoplasia OR cancer* OR carcinoma*) AND (ovarian OR ovary OR fallopian OR peritoneum OR peritoneal)	206 636

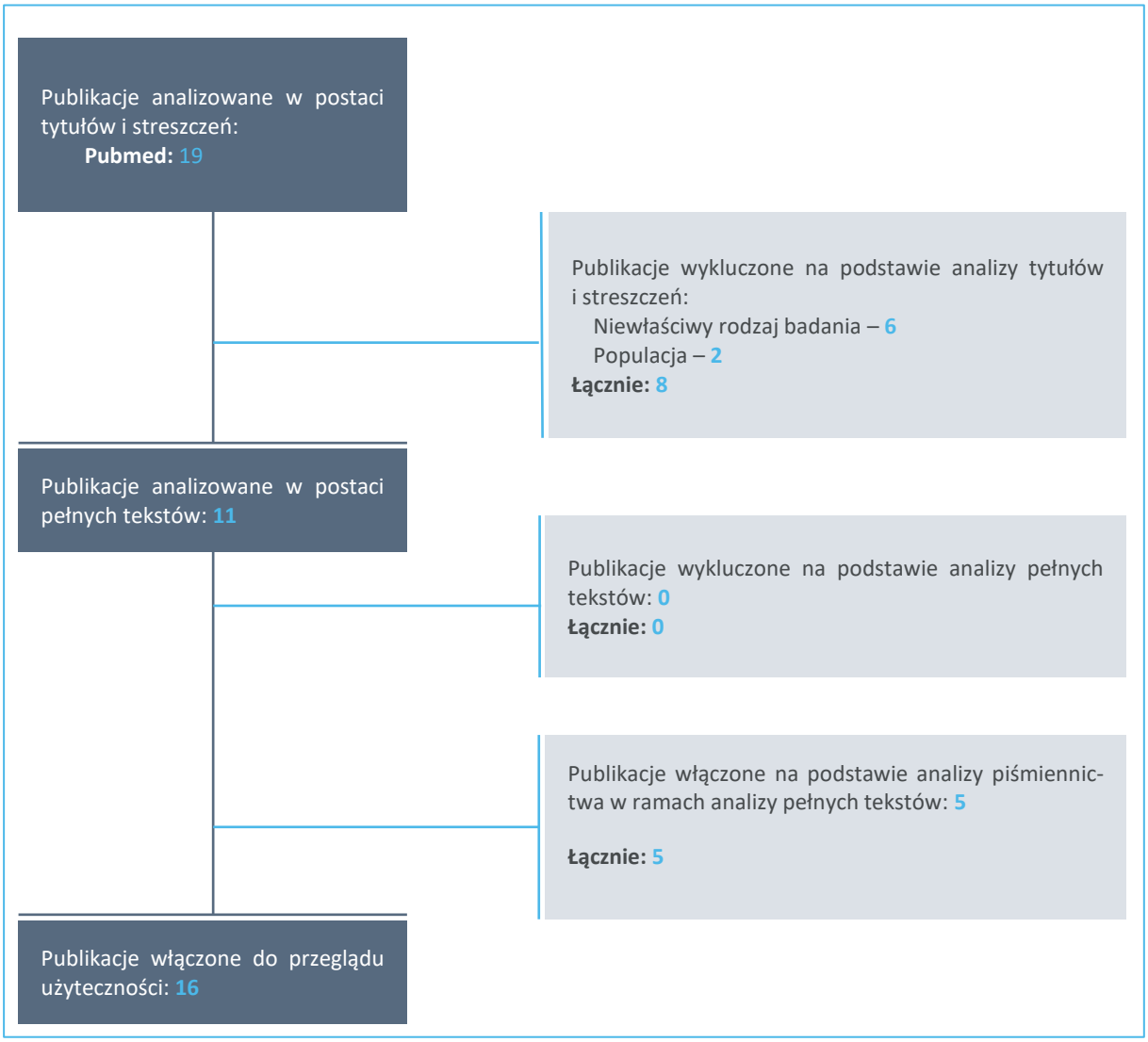
Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#2	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5d[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab]	13 004
#3	#1 AND #2	19
	Data wyszukiwania: 18 stycznia 2021.r.	

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 19 wyników. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 11 prac (*Duong 2016*, *Fisher 2013*, *Friedlander2017*, *Fujiwara 2016*, *Guy 2018*, *Hettle 2015*, *Krasner 2012*, *Oza 2018*, *Oza 2020*, *Pickard 2016, van de Vrie 2017*). Przeanalizowano także referencje włączonych badań, a także rekomendacje NICE dla inhibitorów PARP stosowanych w leczeniu raka jajnika: olaparyb (*NICE TA598, NICE TA620*), niraparyb (*NICE TA528*), rukaparyb (*NICE TA611*).

Na zamieszczonym poniżej diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 9. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem OC w stadium zaawansowanym.



Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono 16 publikacji: *Cohn 2015, Duong 2016, Fisher 2013, Friedlander 2017, Fujiwara 2016, Guy 2018, Havrilesky 2009, Hettle 2015, Hinde 2016, Krasner 2012, Mirza 2016, Oza 2018, Oza 2020, Pickard 2016, Rowland 2015, van de Vrie 2017.* W poniższej tabeli zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Tabela 19. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja, interwencja	Metodyka	Podane wartości użyteczności
Cohn 2015	Pełna publikacja analizy kosztów efektywności z użytecznościami	**Populacja:** pacjentki w zaawansowanym	Wyniki ze skali FACT-O przekonwertowane za	Średnie wartości użyteczności ±SD (PC / PCB /PCB + B):
Zejula (niraparyb)		w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny		

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja, interwencja	Metodyka	Podane wartości użyteczności
	pochodzącymi z badania klinicznego ocenianej interwencji *GOG218* (*Monk 2013*)	stadium nabłonkowego raka jajnika (N = 1 693) **Interwencje:** paklitaksel / karboplatyna (PC) vs paklitaksel / karboplatyna / bewacyzumab (PCB) vs paklitaksel / karboplatyna / bewacyzumab + bewacyzymab (PCB + B)	pomocą metody Dobreza na użyteczności	Wyjściowo: 0,79±0.118 / 0,79±0,116) / 0,79±0.119 Cykl 4: 0,82±0.115 / 0,80±0.115 / 0,79±0,058 Cykl 7: 0,83±0.057 / 0,81±0,111 / 0,81±0,114 Cykl 13: 0,86±0,108 / 0,85±0,106 / 0,85±0,109 Cykl 21: 0,85±0,152 / 0,86±0,098 / 0,85±0,052 6 miesięcy po zakończeniu leczenia: 0,84±0,095 / 0,85±0,094 / 0,85±0,147
Duong 2016	Pełna publikacja analizy kosztów efektywności z użytecznościami pochodzącymi z badania klinicznego ocenianej interwencji *ICON7* (*Perren 2011*)	**Populacja:** Kanada, podgrupa chorych z OC z badania *ICON7*, z wysokim ryzykiem progresji (stopień zaawansowania FIGO III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji >1cm, lub nieresekcyjny nowotwór w stopniu FIGO III/IV), stanowiąca 33% populacji badania *ICON7* (N = 502) **Interwencje**: bewacyzumab + SoC vs SoC	Użyteczności dla stanu bez progresji choroby oszacowane w oparciu o wyniki badania *ICON7* (EQ-5D)	<u>Wartość średnia dla stanu:</u> PFS: zależne od cyklu wartości obliczone na podstawie indywidualnych wyników EQ-5D (*ICON7*), np. cykl1 – 0,7252, cykl18 – 0,8150, cykle po leczeniu BEV – 0,8438 Progresja: 0,680 (z opracowania kanadyjskiego), z korektą 1 odchylenia standardowego w celu uwzględnienia stanu progresji
Fisher 2013	Pełna publikacja analizy kosztów efektywności z użytecznościami pochodzącymi z badania klinicznego ocenianej interwencji; pierwotne źródło: *NICE TA222* – obecnie niedostępne	**Populacja:** UK, pacjentki z nawrotowym lub progresującym rakiem jajnika, u których niezasadne jest stosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny, populacja badania *OVA-301* (*Monk 2010*) (N = 672) **Interwencje**: bewacyzumab + SoC vs SoC	Użyteczności oszacowane w oparciu o wyniki badania *OVA-301* (EQ-5D)	<u>Wartość średnia dla stanu:</u> choroba stabilna: 0,718 progresja: 0,649
Friedlander2017	Pełna publikacja z badania *AGO-OVAR 16*	**Populacja:** pacjentki z nabłonkowym rakiem jajnika u których nie było progresji po chemioterapii pochodnymi platyny (N = 940) **Interwencje**: pazopanib vs PBO	Pacjentki wypełniały kwestionariusze QLQ-C30, QLQ-OV38 oraz EQ-5D-3L przed rozpoczęciem leczenia , w 13 tygodniu, oraz w 7, 10, 13, 16 i 25 miesiącu.	<u>Wartość dla stanu wg EQ-5D-3L (stan przed progresją / stan po progresji):</u> Placebo: 0,81 / 0,77 Pazopanib: 0,79 / 0,69
Fujiwara 2016	Pełna publikacja dotycząca PROs z badania	**Populacja:** Pacjentki z nawrotowym, opornym lub z częściowo	Pacjentki wypełniały m.in. kwestionariusz EQ-5D oraz VAS, przed	<u>Wartość wyjściowa:</u> trebananib: 0,75±0,20

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja, interwencja	Metodyka	Podane wartości użyteczności
	klinicznego *TRINOVA-1* (*Monk 2014*)	opornym rakiem jajnika (N = 458) **Interwencje:** trebananib + paklitaksel (N = 461) vs placebo + paklitaksel	rozpoczęciem leczenia oraz w tygodniach 1, 5, 9, 13, 17, następnie co 8 tygodni do 2 lat, a dalej co 6 mies.	placebo: 0,74±0,24 Zmiana vs *baseline* po 25 tygodniach: trebananib:-0,02±0,22 placebo: 0,02±0,19
Guy 2018	Pełna publikacja analizy kosztów efektywności z użytecznościami pochodzącymi z badania klinicznego *Mirza 2016 (ENGOTOV16/ NOVA study)* oraz z analizy *NICE TA381*	**Populacja:** pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, które otrzymały co najmniej dwie chemioterapię pochodnymi platyny i uzyskały odpowiedź na ostatnią terapię platyną (N = 553) **Interwencje:** niraparyb vs olaparyb vs placebo	Użyteczności oszacowane w oparciu o wyniki badania *ENGOTOV16/ NOVA study* (EQ-5D) oraz pochodzące z analizy *NICE TA381*, która jest aktualnie niedostępna i zastąpiona nowszym opracowaniem (*NICE TA620*)	Stan bez progresji / progresja: Placebo: 0,820 / 0,775 Niraparyb, rukaparyb: 0,849 / 0,7923 Olaparyb: 0,769 / 0,718
Havrilesky 2009	Badanie mające na celu oszacowanie użyteczności stanów zdrowia na potrzeby analizy koszty-użyteczność	**Populacja:** UK, kobiety z populacji ogólnej (N = 37) i pacjentki z rakiem jajnika (N = 13)	Ocena na skali VAS oraz metodą TTO	VAS/TTO Remisja: 0,72±0,21 / 0,83±0,25 Nowo zdiagnozowany zaawansowany rak – CTH: 0,45±0,23 / 0,55±0,29 Rak nawrotowy – odpowiedź na CTH, AEs 1-2: 0,44±0,20 / 0,50±0,34 Rak nawrotowy – odpowiedź na CTH, AEs 3-4: 0,40±0,19 / 0,61±0,24 Rak nawrotowy – progresja, AEs 1-2: 0,36±0,20 / 0,40±0,33 Rak nawrotowy – progresja, AEs 3-4: 0,27±0,23 / 0,47±0,34 Faza terminalna choroby: 0,16±0,25 / 0,16±0,25
Hettle 2015	Badanie mające na celu skorelowanie wyników skali FACT-O z wartościami użyteczności	**Populacja**: Pacjentki z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika z badania *Study 19* (N = 265)	Przegląd systematyczny algorytmów mapujących wyniki skali FACT-O na użyteczności	Wyniki dla 4 algorytmów *Baseline*: 0,802; 0,799; 0,828; 0,860; Wizyty planowe: 0,786; 0,786; 0,811; 0,845; Wizyty nieplanowe: 0,720; 0,751; 0,769; 0,816;
Hinde 2016	Pełna publikacja analizy kosztów efektywności z użytecznościami pochodzącymi z badania klinicznego ocenianej interwencji *ICON7* (*Perren 2011*)	**Populacja:** podgrupa z badania *ICON7*, z wysokim ryzykiem progresji (stopień zaawansowania FIGO IV lub FIGO III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji >1cm, lub nieresekcyjny nowotwór (N = 502)	Użyteczności dla stanu po progresji choroby oszacowane w oparciu o wyniki badania *ICON7* (EQ-5D)	Stan po progresji: 0,74 Stan po progresji CTH: 0,75 Stan po progresji B+CTH: 0,71

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja, interwencja	Metodyka	Podane wartości użyteczności
		Interwencje: chemioterapia + bewacyzumab (CTH + B) vs chemioterapia (CTH)		
Krasner 2012	Pełna publikacja dotycząca PROs z badania klinicznego *OVA-301*	**Populacja:** Pacjentki z nawrotowym lub progresującym rakiem jajnika, u których niezasadne jest stosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny (N = 672) **Interwencje:** trabektedin + pegylowana liposomalna doksorubicyna (T+PLD) vs PLD	Pacjentki wypełniały m.in. kwestionariusz EQ-5D oraz VAS, przed rozpoczęciem leczenia , następnie co 2 cykl leczenia i po jego zakończeniu	Wartość średnia *baseline*/zmiana: PLD: 0,78±0,163/ -0,05±0,191 T+PLD: 0,78±0,171/ -0,05±0,201
Mirza 2016 (ENGOTOV16/ NOVA study)	Pełna publikacja dotycząca wyników badania klinicznego *ENGOT-OV16/NOVA*	**Populacja:** pacjentki z nawracającym rakiem jajnika wrażliwym na platynę (N = 553) **Interwencja:** niraparyb vs placebo	Pacjentki wypełniały kwestionariusz EQ-5D-5L przed rozpoczęciem leczenia, następnie co 2 cykle aż do 14 cykli i 8 tygodni po ostatniej dawce.	Populacja *BRCAmut* (placebo/ niraparyb): Wyjściowo: 0,849 / 0,851 Cykl 2: 0,841 / 0,843 Cykl 4: 0,822 / 0,839 Cykl 6: 0,844 / 0,849 Cykl 8: 0,825 / 0,849 Cykl 10: 0,836 / 0,838 Cykl 12: 0,827 / 0,841 Cykl 4: 0,834 / 0,840 Po progresji: 0,832 / 0,816 Populacja *BRCAwt* (placebo/ niraparyb): Wyjściowo: 0,836 / 0,839 Cykl 2: 0,824 / 0,834 Cykl 4: 0,819 / 0,839 Cykl 6: 0,821 / 0,848 Cykl 8: 0,819 / 0,844 Cykl 10: 0,835 / 0,838 Cykl 12: 0,804 / 0,837 Cykl 4: 0,827 / 0,837 Po progresji: 0,780 / 0,800
Oza 2018	Pełna publikacja dotycząca PROs z badania klinicznego *ENGOT-OV16/NOVA*	**Populacja**: Pacjentki z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika (N = 553) **Interwencje:** niraparyb (terapia podtrzymująca) vs PBO	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L co 8 tygodni w okresie pierwszych 14 cykli leczenia, a następnie co 12 tygodni	Wartości nieskorygowane Populacja *BRCAmut* (*baseline*/bez progresji/po progresji): niraparyb: 0,850/0,838/0,801 plecebo: 0,847/0,834/0,794 Populacja *BRCAwt* (*baseline*/bez progresji/po progresji): niraparyb: 0,837/0,833/0,810 placebo: 0,824/0,815/0,783

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja, interwencja	Metodyka	Podane wartości użyteczności
Oza 2020	Pełna publikacja dotycząca badania *ARIEL3*	**Populacja**: Pacjentki z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika (N = 564) **Interwencje:** niraparyb (terapia podtrzymująca) vs placebo	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L na pierwszej wizycie, pierwszego dnia każdego cyklu, w dniu przerwania leczenia i po 28 dniach od przerwania leczenia.	Wyjściowo/168 dzień /336 dzień/504 dzień/672 dzień /840 dzień/1 008 dzień/1 064 dzień: Rukaparyb: 0,85/0,84/0,85/0,82/0,85/0,88/0,93/0,93 Placebo: 0,85/0,82/0,87/0,90/0,88/0,93/1,0/0,80
Pickard 2016	Retrospektywna analiza wyników badania klinicznego – ocena jakości życia w wybranych populacjach z nowotworami	**Populacja:** USA, m.in. pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika (N = 51)	Pacjentki wypełniały kwestionariusze EQ-5D oraz FACT-G	Średni wynik nieskorygowany: 0,77±0,17
Rowland 2015	Pełna publikacja analizy kosztów efektywności z użytecznościami pochodzącymi z badania oceniającego jakość życia pacjentek z rakiem jajnika GOG152 (*Wenzel 2005*)	**Populacja:** pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika w wieku ≥ 65 lat (N = 424) **Interwencja:** pierwotna radykalna chirurgia guza vs chemioterapia neoadjuwantowa	Wyniki ze skali FACT-O przekonwertowane na użyteczności	Aktywne leczenie (po 3 cyklu): 0,791 Po 6 cyklu: 0,779 >6 miesięcy od 1 cyklu: 0,840
van de Vrie 2017	Pełna publikacja analizy kosztów efektywności z użytecznościami pochodzącymi z badania klinicznego ocenianej interwencji	**Populacja:** Holandia, pacjentki z rakiem jajnika, z podejrzeniem choroby zawansowanej (N = 201) **Interwencje:** przedoperacyjna laparoskopia + zabieg cytoredukcji (L+C, N = 102) vs zabieg cytoredukcji (C, N = 99)	Pacjentki wypełniały kwestionariusze EQ-5D przed rozpoczęciem badania, po 3 miesiącach oraz po zakończeniu badania (ok. 6 miesięcy)	Średni wynik *baseline*/podczas leczenia/po zakończeniu leczenia: L+C: 0,69±0,24/0,72±0,27/ 0,71±0,29 C: 0,63±0,26/0,69±0,21/ 0,69±0,26

BRCAmut – pacjentki z obecnością mutacji w genie *BRCA*;
BRCAwt – pacjentki bez obecności mutacji w genie *BRCA*.

Odnalezione publikacje, prezentujące wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej w stadium zaawansowanym, uzyskane za pomocą instrumentu EQ-5D charakteryzują się jednak ograniczeniami, które nie pozwalają na ich proste użycie w niniejszej analizie, m.in. z powodu braku podziału na stan przed i po progresji choroby. Również populacja pacjentek w badaniach była co najwyżej częściowo zgodna z populacją docelową analizy, a także nie było jasne, czy prezentowane dane dotyczą ogólnie łącznej populacji chorych z rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej, czy ściśle chorych z rakiem jajnika (ICD-10: C56). W sytuacji dostępności niepublikowanych oszacowań użyteczności bezpośrednio z badania *PRIMA* (zob. Rozdział 4.9.2), wykorzystanie użyteczności z publikowanej literatury rozważono jedynie w ramach analizy wrażliwości.

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Dodatkowo wykonano przeszukiwanie wartości użyteczności przyjętych w raportach dotyczących inhibitorów PARP stosowanych w leczeniu raka jajnika. W poniższej tabeli przedstawiono zidentyfikowane na stronie internetowej NICE dokumenty dotyczące inhibitorów PARP stosowanych w leczeniu raka jajnika.

Tabela 20. Zidentyfikowane dokumenty NICE dla inhibitorów PARP stosowanych w leczeniu raka jajnika.

Źródło	Inhibitor PARP	Populacja	Status
NICE TA620	olaparyb	Pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny z mutacją BRCA1 lub BRCA2	Opublikowana w dniu 15.01.2020 r.
NICE TA598	olaparyb	Pacjentki z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, z mutacją BRCA u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na pierwszą linię chemioterapii pochodnymi platyny	Opublikowana w dniu 28.08.2019 r.
NICE TA381	Wytyczne te zostały zaktualizowane i zastąpione dokumentem *NICE TA620*		
NICE ID1652	olaparyb + bewacyzumab	Chorzy z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej	W przygotowaniu
NICE TA10747	pembrolizumab następnie olaparyb	Leczenie podtrzymujące chorych na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej bez mutacji BRCA	W przygotowaniu
NICE ID3788	olaparyb	Leczenie podtrzymujące chorych z nawracającym platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny	W opracowaniu, przewidywana data publikacji: 21.04.2021 r
NICE TA611	rukaparyb	Pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny	Opublikowana w dniu 13.11.2020 r.
NICE ID1184	rukaparyb	Rak jajnika, jajowodu i otrzewnej	W przygotowaniu
NICE TA528	niraparyb	Pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny	Opublikowana w dniu 04.07.2018 r.
NICE GID-TA10551	niraparyb	Chorzy z zawansowanym rakiem jajnika i otrzewnej u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny	Dokumenty bez rekomendacji opublikowane w dniu 15.01.2021

W wyniku przeszukiwania zidentyfikowano cztery rekomendacje NICE dla inhibitorów PARP stosowanych w leczeniu raka jajnika: olaparyb (*NICE TA620, NICE TA598*), rukaparyb (*NICE TA611*) oraz niraparyb (*NICE TA528*). Odnaleziono również analizę NICE dla niraparybu w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej u pacjentów u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny w pierwszej linii – w opublikowanym dokumencie przyjęte wartości użyteczności z badania PRIMA zostały utajnione (*NICE GID-TA10551).*

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 21. Zestawienie użyteczności wykorzystanych w rekomendacjach NICE dla inhibitorów PARP stosowanych w leczeniu raka jajnika.

Rekomendacja	Uwagi	Populacja, interwencja	Metodyka	Wartości użyteczności
NICE TA528	W pierwotnej analizie wnioskodawcy przedstawiono użyteczności oszacowane na podstawie wyników z badania *ENGOTOV16/ NOVA study* Wartości użyteczności wykorzystane w ostatecznym modelu wnioskodawcy zmieniono po uwagach ERG	**Populacja:** pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny **Interwencja**: olaparyb vs niraparyb vs placebo	Po sugestii ERG do pierwszej wersji raportu wnioskodawcy użyteczności dla placebo i niraparybu z badania *ENGOT-OV16/NOVA* przedstawione za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L zostały mapowane na EQ-5D-3L. Źródłem wartości użyteczności dla olaparybu jest *NICE TA381* Komentarz ERG: przedstawiono zastrzeżenia do sposobu obliczeń z wykorzystaniem średnich wartości użyteczności oraz zauważono brak klinicznego uzasadniania różnic w wartościach użyteczności przyjętych dla różnych leków	<u>Oszacowanie wnioskodawcy ±SE:</u> Bez progresji: 0,831±0,01 Progresja: 0,799±0,01 Niraparyb bez progresji: 0,858 ±0,01 Placebo bez progresji: 0,848 ±0,01 Niraparyb progresja: 0,821 ±0,01 Placebo progresja: 0,815 ±0,01 <u>Oszacowanie ERG:</u> Stan bez progresji: Placebo: 0,770 Olaparyb: 0,769 Niraparyb: 0,812 Bez względu na leczenie: 0,801 Progresja: Placebo: 0,705 Olaparyb: 0,718 Niraparyb: 0,728 Bez względu na leczenie: 0,719
NICE TA598	Wartości użyteczności wykorzystane w ostatecznym modelu wnioskodawcy zostały utajnione	**Populacja**: pacjentki z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, z mutacją BRCA u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny **Interwencja**: olaparyb vs placebo	Użyteczności z badania *SOLO1* przedstawione za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L zostały mapowane na EQ-5D-3L, wynik został utajniony Przedstawiono użyteczności EQ-5D-5L z badania SOLO1, OVA-301 i populacji ogólnej wykorzystane w analizę wrażliwości wnioskodawcy	Bez progresji (populacja ogólna/ SOLO1 EQ-5D-5L): 0,79 / 0,872 Progresja (populacja ogólna/ SOLO1 EQ-5D-5L): 0,76 / 0,828 Druga progresja (OVA-301): 0,649
NICE TA611	Wartości użyteczności wykorzystane w ostatecznym modelu wnioskodawcy zostały utajnione	**Populacja:** pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny **Interwencja:** rukaparyb vs niraparyb vs placebo	Pacjentki w badania ARIEL3 wypełniały kwestionariusz EQ-5D-3L przed rozpoczęciem leczenia, następnie 1 dnia każdego cyklu oraz 28 dni po zakończeniu leczenia. Na podstawie dokumentów NICE, które w znacznej części są utajnione nie jest	Chorzy leczeni 2 liniami bez progresji: 0,830 Chorzy leczeni 2 liniami po progresji: 0,751 Chorzy leczeni co najmniej 3 liniami bez progresji: 0,829

Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Rekomendacja	Uwagi	Populacja, interwencja	Metodyka	Wartości użyteczności
			możliwe jednoznaczne stwierdzenie czy podane użyteczności zostały wykorzystane w ostatecznej wersji analizy	Chorzy leczeni co najmniej 3 liniami po progresji: 0,769
NICE TA620	Wartości użyteczności wykorzystane w ostatecznym modelu wnioskodawcy zostały utajnione Rekomendacja jest aktualizacją *NICE TA381*	**Populacja:** pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny z mutacją BRCA 1 lub BRCA2 **Interwencja**: olaparyb vs placebo	Wartość użyteczności z badania NOVA wykorzystane wcześniej w *NICE TA528*	Jak w *NICE TA528*

4.9.2 Użyteczności przyjęte w modelu

W analizie podstawowej, użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie danych z poziomu pacjentów z badania *PRIMA*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym. W badaniu tym dane dotyczące jakości życia chorych z rakiem jajnika gromadzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Pacjentki wypełniały kwestionariusz podczas każdej zaplanowanej wizyty przed podaniem interwencji oraz przed innymi procedurami określonymi w badaniu. Po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami, w okresie obserwacji przeżycia całkowitego, kwestionariusz EQ-5D był wypełniany po 3 i 6 miesiącach od stwierdzenia progresji radiologicznej wg kryteriów RECIST v.1.1. Obserwowany odsetek udzielonych odpowiedzi wyniósł 98,7% w ramieniu niraparybu oraz 97,6% w ramieniu kontrolnym. Dane uzyskane w badaniu *PRIMA* konwertowano zgodnie z zaleceniami NICE na odpowiednie wartości indeksów użyteczności poprzez mapowanie standardowymi metodami na format EQ-5D-3L (*van Hout 2012*). Nie było możliwości wprowadzenia korekty dostępnego zestawu użyteczności o polskie normy populacyjne, gdyż autorzy adaptacji modelu nie mieli dostępu do szczegółowych danych wejściowych, które można by skorygować o parametry lokalne w rodzaju rozkład wieku i płci. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników oszacowania wartości użyteczności.

Tabela 22. Oszacowanie użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania *PRIMA* (ITT).

Zmienna		Liczba pomiarów	Wartość użyteczności			
			Średnia	Minimum	Maksimum	Sd
Populacja	NIR+RS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zmienna		Liczba pomiarów	Wartość użyteczności			
			Średnia	Minimum	Maksimum	Sd
Status leczenia	kontynuacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	zakończenie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Status choroby	**brak progresji**	4 075	**0,799**	-0,24	1,00	0,17
	progresja	1 335	**0,736**	-0,23	1,00	0,20
Populacja	NIR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Status leczenia	kontynuacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	zakończenie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Status choroby	brak progresji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	progresja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja	RS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Status leczenia	kontynuacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	zakończenie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Status choroby	brak progresji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	progresja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ze względu na widoczne marginalne różnice między uzyskanymi wartościami użyteczności dla odrębnych ramion badania *PRIMA*, zdecydowano się zastosować w modelu użyteczności oszacowane bez względu na stosowane leczenie. Jednakże zróżnicowano pacjentów ze względu na status choroby, przyjmując dla obu porównywanych terapii wartość **0,799 dla stanu przed progresją** choroby oraz **0,736 dla stanu progresja**.

Wybór badania *PRIMA* jako podstawowego źródła danych dotyczących użyteczności wynika z następujących przesłanek:

- populacja uwzględniona w badaniu *PRIMA* jest wysoce zgodna z populacją docelową analizy w porównaniu z analizami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego; w szczególności, populacja badania *PRIMA* obejmuje pacjentki w wyjściowym stanie sprawności ECOG 0-1, podczas gdy w badaniach odnalezionych w przeglądzie uwzględniano również chorych w gorszym

stanie sprawności, co mogło mieć istotny wpływ na wskaźniki jakości życia związanej ze zdrowiem;

- dane z badania *PRIMA* umożliwiły obliczenie użyteczności w stanach zdrowotnych odpowiadających stanom niniejszego modelu (okres bez progresji / po progresji);
- pomiaru użyteczności dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D, stanowiącego preferowaną metodę pomiaru użyteczności w analizach ekonomicznych (*AOTMiT 2016*);
- duża liczba obserwacji (5 410 pomiarów użyteczności u 733 pacjentek) zapewniała odpowiednią wiarygodność oszacowań użyteczności;
- brak wiarygodnych oszacowań użyteczności dla rozważanej populacji w publikowanych badaniach włączonych do przeglądu systematycznego, innych niż opracowania związane z ocenami agencji NICE (zob. Rozdział 4.9.1).

W przypadku zdarzeń niepożądanych w modelu naliczano jednorazowe korekty użyteczności, zależne od rodzaju zdarzenia, zaczerpnięte z publikowanych opracowań (*NICE TA598*, *NICE TA528*).

Tabela 23. Korekty użyteczności stanów zdrowia związane ze zdarzeniami niepożądanymi (analiza podstawowa).

Zdarzenie niepożądane	Częstość (NIR/RS)
Niedokrwistość (anemia)	-0,119
Trombocytopenia	-0,090
Spadek liczby płytek krwi	-0,090
Neutropenia	-0,090
Nadciśnienie	-0,020
Spadek liczby neutrofilów	-0,090

Użyteczność w stanie zgonu przyjęto na standardowym poziomie równym 0.

W ramach analizy wrażliwości testowano wartości skrajne przyjętych wartości użyteczności stanów zdrowia oraz wariant bez uwzględnienia korekty użyteczności związanej ze zdarzeniami niepożądanymi. Dodatkowo wykorzystano również wartości użyteczności dla stanów przed i po progresji na podstawie oceny przez NICE olaparybu stosowanego w analogicznym wskazaniu: dla stanu przed progresją 0,872, a dla stanu progresja – 0,828 (*NICE TA598*). Wartości przyjęte w AW przedstawiono w Rozdziale 6.2.

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

4.10 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty porównywanych interwencji (NIR, RS),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane z dalszym leczeniem po progresji (chemioterapia, monitorowanie),
- koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

4.10.1 Koszty ocenianych interwencji

Uwzględnione w analizie ceny jednostkowe leków obecnie refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych danych NFZ i MZ oraz publikowanych przetargów:

- obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 stycznia 2021 r. (*MZ 22/12/2020*),
- komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2020 r. (*DGL 31/12/2020*),
- [redacted].

Ceny jednostkowe produktu Zejula (urzędowa – w wariancie bez uwzględnienia RSS i efektywna – w wariancie z uwzględnieniem RSS) przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji opisanymi w rozdziale 2.5. W poniższej tabeli przedstawiono ceny jednostkowe niraparybu w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Tabela 24. Cena jednostkowa produktu Zejula 100 mg x 56/84 kaps.

Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Zejula, 56 kaps. a 100 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
Zejula, 84 kaps. a 100 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Zejula, 56 kaps. a 100 mg	-	-	[redacted]	-
Zejula, 84 kaps. a 100 mg	-	-	[redacted]	-

[redacted].

W badaniu *PRIMA* niraparyb stosowano w schemacie dwie kapsułki twarde 100 mg raz na dobę (dawka dobowa 200 mg) u pacjentek z masą ciała < 77 kg lub liczbą płytek krwi < 1,5 x 10^5/mm3, lub trzy kapsułki twarde 100 mg raz na dobę (dawka dobowa 300 mg) u pozostałych pacjentek. Intensywność dawki niraparybu w badaniu *PRIMA* według informacji pochodzących z raportu z badania (ang. *clinical study report*, CSR) wyniosła [redacted].

Dodatkowo, dostępne są dane na temat rozkładu dawki dla pierwszych 12 cykli leczenia niraparybem w badaniu *PRIMA*, przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 25. Rzeczywiste zużycie niraparybu w badaniu PRIMA.

Cykl [mies.]	Dawka 100 mg	Dawka 200 mg	Dawka 300 mg	Średnia [mg]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Cykl [mies.]	Dawka 100 mg	Dawka 200 mg	Dawka 300 mg	Średnia [mg]
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12+	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Graficzne podsumowanie rozkładu dawek znajduje się na wykresie.

Wykres 10. Zmiana średniej dawki niraparybu w kolejnych cyklach leczenia (*PRIMA*).

Uznano, że oszacowanie zużycia niraparybu najlepiej oddają dane dotyczące rzeczywistego rozkładu dawek z badania *PRIMA*, m.in. dlatego, że parametr ten jest wyraźnie zmienny w czasie na początkowym etapie leczenia. Jednocześnie rozkład z ostatniego dostępnego miesiąca leczenia (12) przyjęto jako stały w dalszych cyklach, i zużycie leku naliczano w ten sposób zgodnie z krzywą czasu leczenia (TTD). Jest to podejście konserwatywne, gdyż dalsze, choć pewnie niewielkie obniżenie wysokości średniej dawki niraparybu byłoby zgodne z obserwowanym tempem. Przyjęcie stałej średniej dawki w całym okresie leczenia wydaje się mniej precyzyjne i dlatego zostało uwzględnione jedynie w analizie wrażliwości.

W ramieniu komparatora, gdzie w okresie do progresji choroby nie jest stosowane aktywne leczenie podtrzymujące, nie naliczano żadnych kosztów lekowych.

Kalkulację zużycia i kosztu niraparybu w przeliczeniu na cykl miesięczny przedstawia Tabela 26.

Tabela 26. Koszt NIR w kolejnych cyklach modelu.

Cykl [mies.]	Dawka średnia [mg]	Bez RSS zł	Z RSS [zł]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Cykl [mies.]	Dawka średnia [mg]	Bez RSS zł	Z RSS [zł]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12+	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Początkowy koszt niraparybu [redacted].

W przypadku pozostałych substancji czynnych uwzględnionych w modelu wykorzystano dane publikowane przez NFZ lub inne źródła. Poniżej przestawiono ceny jednostkowe wykorzystane w obliczeniach.

Tabela 27. Koszty jednostkowe terapii stosowanych na dalszych etapach leczenia OC.

Schemat	Koszt jednostkowy [zł/mg]	Źródło
karboplatyna	0,2253	*DGL 31/12/2020*
cisplatyna	0,5260	*DGL 31/12/2020*
docetaksel	0,7821	*DGL 31/12/2020*
paklitaksel	0,3761	*DGL 31/12/2020*
doksorubicyna pegylowana (PEG)	24,4845	[redacted]
doksorubicyna (nie PEG)	0,6672	*DGL 31/12/2020*
gemcytabina	0,0480	*DGL 31/12/2020*
cyklofosfamid	0,0562	[redacted]
olaparyb	0,7798	[redacted]

Dokładne obliczenia z przedstawionymi cenami jednostkowymi znajdują się w modelu ekonomicznym dla leku Zejula, w arkuszu „*Data Store*".

4.10.2 Koszty podania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylnej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe" (zał. 1k do *NFZ 162/2020*) oraz „Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia" (zał. 1e do *NFZ 206/2020*), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 28. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego lub chemioterapii raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
Katalog świadczeń i zakresów- leczenie szpitalne- programy lekowe (zał. 1k do *NFZ 162/2020*)		
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16
Katalog świadczeń podstawowych- leczenie szpitalne – chemioterapia (zał. 1e do *NFZ 206/2020*)		
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92
5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	557,02
5.08.05.0000172	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	167,11
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	111,40

W przypadku wszystkich uwzględnionych w analizie terapii doustnych, tj. niraparyb stosowany we wnioskowanym wskazaniu, ale także inne leki stosowane na dalszych etapach leczenia (np. olaparyb), założono brak dodatkowych kosztów podania, gdyż leki te byłyby wydawane pacjentkom w ramach innych świadczeń realizowanych w przebiegu terapii. Dla terapii w formie infuzji dożylnych: każdorazowe

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

podanie będzie wiązało się z rozliczeniem hospitalizacji, w trakcie której pacjentka otrzyma wlew leku i będzie monitorowana w celu wykrycia zdarzeń niepożądanych (np. reakcji w miejscu infuzji). Świadczenie służącym do rozliczenia tej hospitalizacji to „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków" o koszcie jednostkowym **389,92 zł**.

4.10.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii podtrzymującej

Koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia niraparybem w programie lekowym rozliczane będą przy pomocy ryczałtu diagnostycznego. Zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego (Rozdział 12.2) jest zbliżony do zakresu diagnostyki w przypadku leczenia chorych na raka jajnika w ramach istniejącego programu „Leczenia podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)" (zał. B.80. do *MZ 22/12/2020*). Wysokość rocznego ryczałtu diagnostycznego w tym programie wynosi **3 046 zł** (*NFZ 162/2020*).

Tabela 29. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi niraparybem.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy	Odsetek pacjentek, u których rozliczane jest świadczenie
5.08.08.0000090	Diagnostyka w programie leczenia podtrzymującego olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej	3 046,00 zł	100%
	Koszt na cykl modelu (1 miesiąc)	**253,83 zł**	

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych, ryczałt roczny jest rozliczany proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjentów w programie. W przeliczeniu na miesięczny cykl modelu, koszt ten wynosi **253,83 zł**.

Jedyną istotną różnicą pomiędzy programami lekowymi dla niraparybu i olaparybu jest wymagane dodatkowe określenie mutacji w genach BRCA1/2 w ramach tego drugiego. Koszt pojedynczego badania genetycznego oszacowano na **1 297,92 zł**, zgodnie z wyceną jednostkową świadczenia „Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych" (zał. 1c do *DSOZ 38/2019*). Jednakże nie zdecydowano się na wprowadzenie korekty obecnego ryczałtu diagnostycznego dla programu B.80. ze względu na trudności w oszacowaniu udziału kosztu tego badania w pełnej kwocie. Z tego względu przyjęta wysokość ryczałtu diagnostycznego dla niraparybu może być uznana za oszacowanie konserwatywne.

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Koszty diagnostyki i monitorowania przedstawione w Tabela 29 uwzględniano w każdym cyklu modelu, proporcjonalnie do odsetka pacjentek znajdujących się w stanie przed progresją choroby, wyłącznie podczas stosowania terapii podtrzymującej.

W stanie po progresji choroby, w którym pacjenci będą otrzymywać kolejne linie leczenia (szczegóły omówiono w Rozdziale 4.10.4, str. 69) przyjęto analogiczne założenia w przypadku stosowania olaparybu (tylko ramię komparatora) oraz dodatkowe założenia odnoszące się do stosowania chemioterapii.

4.10.4 Pozostałe koszty monitorowania leczenia

Po zakończeniu leczenia podtrzymującego niraparybem, a także już podczas obserwacji po odpowiedzi na 1L leczenia w ramieniu komparatora, chore z OC mają realizowane dodatkowe świadczenia w celu monitorowania postępu choroby. W tym celu w analizie uwzględniono koszty wizyt specjalistycznych oraz badania tomografii komputerowej. Dla uproszczenia przyjęto, że koszt monitorowania będzie równy kosztowi monitorowania w poradni onkologicznej (w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej), równoważny kosztowi jednej wizyty odpowiadającej świadczeniu „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu" (*NFZ 25/2020*), wycenionej od 1 stycznia 2021 r. na 75 zł (ok. raz na 3 mies. w stanie bez progresji i co miesiąc w stanie z progresją), zaś co ok. 3 mies. przeprowadzana jest tomografia komputerowa (świadczenie „TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego", zał. 1b do *NFZ 182/2019*). Częstość wizyt monitorujących w stanach przed progresją i progresja przyjęto analogicznie jak we wniosku refundacyjnym dla produktu Lynparza w analogicznym wskazaniu do terapii podtrzymującej odpowiedź na 1L chemioterapii u chorych z rakiem jajnika (*AWA 48/2020*).

Łączne zestawienie kosztów diagnostyki i monitorowania w ramieniu RS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania chorych z OC poza programem lekowym.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenie	Wycena jednostkowa
5.30.00.0000011	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00 zł
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	192,00 zł

W poniższej tabeli zestawiono zużycie zasobów i koszty związane z monitorowaniem choroby.

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 31. Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania chorych z OC poza programem lekowym.

Interwencja	Etap leczenia	Wizyty specjalistyczne/cykl	Badanie TK/cykl
Koszt		75,00 zł	192,00 zł
NIR	Brak progresji	0,3	0,3
	Progresja	1	0,3
RS	Brak progresji	0,3	0,3
	Progresja	1	0,3

4.10.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub cięższym, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentek w przynajmniej jednej grupie w badaniu *PRIMA*. Uwzględniono najczęstsze zdarzenia niepożądane, jako generujące największy wpływ na wydatki płatnika – zdarzenia niepożądane występujące w stopniu 3 lub cięższym wymagają specjalistycznego leczenia (*Potemski 2015)*, co znajduje przełożenie na koszty leczenia pacjenta.

Poniższa tabela przedstawia koszty leczenia jednego epizodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia uwzględnionych w analizie.

Tabela 32. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Niedokrwistość (anemia)	2 277,34	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji w ramach grup JGP w 2016 r.*: S05 (liczba hospitalizacji: 14 832; średnia wartość hospitalizacji: 4 767,08 zł) S06 liczba hospitalizacji: 23 943; średnia wartość hospitalizacji: 1 672,57 zł) S07 (liczba hospitalizacji: 17 197; średnia wartość hospitalizacji: 517,84 zł) ważona liczbą hospitalizacji. Wartość dla 2016 r. zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie" w latach 2017-2019 (106,5%)
Małopłytkowość	2 277,34	Przyjęto jak dla anemii
Neutropenia	6 339,20	*Ługowska 2012*; wartość oryginalna (wg stanu na 2012 r.) zaktualizowana o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie" w latach 2013-2019 (109,8%)
Nadciśnienie	1 517,23	Wartość hospitalizacji w ramach grupy JGP „E88 NADCIŚNIENIE TĘTNICZE > 17 R.Ż." w 2016 r.*, zaktualizowana o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie" w latach 2017-2019 (106,5%)

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Zaburzenia parametrów laboratoryjnych krwi: Spadek liczby neutrofilów Spadek liczby płytek krwi	75,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu z katalogu AOS Przyjęto, że zdarzenia laboratoryjne mają zazwyczaj charakter bezobjawowy, w związku z czym wymagają jedynie wizyty ambulatoryjnej

* „Średnia wartość hospitalizacji" nie jest publikowana od 2017 r.

Przyjmując powyższe koszty jednostkowe oraz częstości występowania zdarzeń opisane w Rozdziale 4.8.4 wyznaczono średnie miesięczne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji (NIR) oraz komparatora.

Tabela 33. Średnie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Interwencja	Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
NIR	2 277,47 zł
RS	139,82 zł

Powyższy koszt naliczano wyłącznie w pierwszym cyklu (miesiącu) modelu, ponieważ wystąpienie zdarzeń niepożądanych jest zwykle znacząco wyższe w początkowym okresie leczenia. Takie podejście zostało zaakceptowane przez NICE w ocenie zarówno niraparybu (*NICE TA528*), jak i olaparybu (*NICE TA598*) w podobnych wskazaniach.

4.10.6 Koszty dalszego aktywnego leczenia po progresji choroby

Koszty dalszych linii leczenia systemowego OC (tj. po progresji choroby w trakcie terapii porównywanymi interwencjami) oszacowano w oparciu o następujące dane:

- w obu ramionach przyjęto rozkład pozostałych chemioterapii na podstawie badania *PRIMA* (Tabela 34), z pominięciem terapii nierefundowanych w Polsce, których udziały zostały dodane do najczęstszej terapii (karboplatyna) w celu uwzględnienia kosztów leczenia;
- koszty poszczególnych terapii obliczono odrębnie dla chorych z i bez oporności na związki platyny, a następnie zważono odsetkiem występowania platynowrażliwości; przyjęto, że platynowrażliwość po leczeniu 1L występuje u 59,9% chorych, a odpowiedź na 2L wynosi średnio 49,5% (29%; 70%) (*Basta 2017*);
- w przypadku ramienia komparatora (brak leczenia NIR), możliwe jest zastosowanie w 2L leczenia olaparybu, ale tylko u pacjentek platynowrażliwych, tj. z nawrotem >6 miesięcy od zakończenia pochodnymi platyny i jednocześnie z obecnością mutacji w genie BRCA1 i/lub w BRCA2

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

(dziedzicznej i (lub) somatycznej), tj. u 9,9% (49,5% z 20% pacjentek z mutacjami genów *BRCA1/2*, *Basta 2017*); obecnie w polskim systemie ochrony zdrowia nie ma możliwości stosowania sekwencji dwóch terapii inhibitorami PARP;

- poza kosztami substancji czynnych uwzględniono koszty podania leków (wszystkie schematy podawane dożylnie, stąd założono podanie w warunkach hospitalizacji jednodniowej) oraz okresowej oceny skuteczności chemioterapii (wyceny świadczeń przedstawia Tabela 28);
- schematy dawkowania ustalono na podstawie literatury i charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych; szczegółowe obliczenia znajdują się w modelu obliczeniowym dla leku Zejula, w zakładce „*Data Store*";
- w przypadku schematów chemioterapii doliczano również koszt świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii, zakładając stałą liczbę cykli dla wszystkich schematów (6);
- ze względu na niewielki wpływ na wyniki analizy przyjęto upraszczające podejście, że koszty dalszego leczenia naliczane są jednorazowo w momencie przejścia do stanu progresja, przy czym do modelu wprowadzono ważony odsetkami chorych koszt kolejnej terapii, bez rozróżnienia na etapie której linii jest ona stosowana.

Tabela 34. Schematy leczenia dalszych linii leczenia w badaniu PRIMA.

Schemat	NIR	RS
karboplatyna	[redacted]	[redacted]
cisplatyna	[redacted]	[redacted]
taksan	[redacted]	[redacted]
doksorubicyna	[redacted]	[redacted]
docetaksel	[redacted]	[redacted]
gemcytabina	[redacted]	[redacted]
bewacyzumab	[redacted]	[redacted]
cyclofosfamid	[redacted]	[redacted]
inhibitor PARP	[redacted]	[redacted]
inhibitor PD(L)-1	[redacted]	[redacted]

W oparciu o powyższe założenia, w dalszych obliczeniach przyjęto strukturę udziałów poszczególnych terapii jak pokazuje Tabela 35.

Tabela 35. Schematy leczenia dalszych linii leczenia przyjęte w modelu.

Schemat	NIR	RS
karboplatyna	[redacted]	[redacted]

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Schemat	NIR	RS
cisplatyna	[redacted]	[redacted]
taksan	[redacted]	[redacted]
doksorubicyna	[redacted]	[redacted]
docetaksel	[redacted]	[redacted]
gemcytabina	[redacted]	[redacted]
bewacyzumab	[redacted]	[redacted]
cyklofosfamid	[redacted]	[redacted]
inhibitor PARP	[redacted]	[redacted]
inhibitor PD(L)-1	[redacted]	[redacted]

Powyższe wartości nie sumują się do 100%, gdyż część chorych mogła otrzymać więcej, niż jedną linię dalszego leczenia. Przyjęto, że koszty monitorowania chemioterapii będą rozliczane poprzez świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii" z „Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia" (zał. 1j do *NFZ 180/2019*), z częstotliwością co miesiąc, w czasie trwania leczenia (6 cykli 21-dniowych). Miesięczny koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii wynosi **270,40 zł**, co odpowiada kwocie 186,56 zł w przeliczeniu na 21-dniowy cykl terapii.

Tabela 36. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (*NFZ 180/2019*).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena / miesiąc
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 zł

W przypadku olaparybu doliczono koszt ryczałtu diagnostycznego w wysokości **253,83 zł**, zgodnie z obowiązującymi warunkami finansowania (Tabela 29).

Uwzględniając aktualne ceny jednostkowe (patrz: Tabela 27), oszacowano koszty poszczególnych schematów w zależności od wrażliwości chorych na związki platyny, z uwzględnieniem również schematów wielolekowych obejmujących daną substancję czynną. Dobór odpowiednich terapii ustalono na podstawie wywiadów z brytyjskimi ekspertami klinicznymi (nazwiska niedostępne ze względu na kwestie ochrony danych osobowych). Z braku analogicznych danych dla Polski, w dalszych obliczeniach zachowano brytyjską metodologię zużycia zasobów na etapie chemioterapii, mając na uwadze niewielki wpływ tego parametru na wynik analizy ze względu na niski koszt chemioterapii. W przypadku olaparybu przyjęto, że będzie on stosowany u 9,9% chorych w ramieniu RS (49,5% z 20% pacjentek z mutacjami genów *BRCA1/2*, *Basta 2017*), przez średnio 6,7 miesięcy w dawce 600 mg dziennie (na podstawie badania *SOLO-2*).

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 37. Schematy leczenia dalszych linii leczenia przyjęte w modelu.

Schemat	Koszt jednostkowy [zł/mg]	Koszt leczenia		Koszt średni
		Pt-wrażliwość	Pt-oporność	
karboplatyna	0,2253	[redacted]	[redacted]	[redacted]
cisplatyna	0,5260	[redacted]	[redacted]	[redacted]
taksan:				
docetaksel	0,7821	[redacted]	[redacted]	[redacted]
paklitaksel	0,3761			
doksorubicyna*:				
PEG	24,4845	[redacted]	[redacted]	[redacted]
nie PEG	0,6672			
gemcytabina	0,0480	[redacted]	[redacted]	[redacted]
cyklofosfamid	0,0562	[redacted]	[redacted]	[redacted]
olaparyb	0,7798	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* PEG – doksorubicyna pegylowana;

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie średniego kosztu leczenia po progresji w obu ramionach modelu. W związku z dużą ilością szczegółowych danych i obliczeń, szczegóły kalkulacji przedstawiono w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego (arkusz *„Data store”*).

Tabela 38. Oszacowanie średniego kosztu leczenia po progresji.

Etap obliczeń	NIR	RS
Średni całkowity koszt leczenia po progresji	[redacted]	[redacted]

Średni koszt leczenia po progresji po terapii niraparybem lub bez leczenia podtrzymującego oszacowano na poziomie odpowiednio [redacted].

4.10.7 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbywa się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach. W modelu przyjęto, że u wszystkich pacjentek zgon jest poprzedzony intensywną opieką paliatywną. Analogiczne założenia poczyniono również w ocenianej przez AOTMiT analizie ekonomicznej dotyczącej zastosowania rybocyklibu w leczeniu zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych bez nadekspresji HER2 (*AE Kisqali 2017*). Koszt przyjęty w tej analizie oszacowano na 12 638,06 zł na jedną pacjentkę. Na potrzeby niniejszej analizy, koszt ten skorygowano o skumulowany

indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” za lata 2018-2019 (102,0%, 103,2%). Ostatecznie, koszt opieki terminalnej jednej pacjentki oszacowano na 12 638,06 zł × 102,0% x 103,2% = **13 303,33 zł** (zob. Tabela 39).

Tabela 39. Koszty opieki w stanie terminalnym.

Kategoria	Wartość [zł]	Komentarz / źródło danych / szczegóły obliczeń
Całkowity koszt opieki w stanie terminalnym	13 303,33 zł	*AE Kisqali 2017*, z aktualizacją o CPI za lata 2018-2019 Koszt oszacowano jako koszt miesięcznego pobytu pacjentki na oddziale paliatywnym, przyjmując średnią wycenę osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym

Koszt ten naliczano w modelu ekonomicznym jednorazowo, w momencie zgonu pacjentki.

5 Walidacja modelu

5.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.1.

5.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania niraparybu we wskazaniu zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej (Rozdział 3). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 10).

5.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej zasadne było porównanie zgodności wyników modelowania z wynikami badania *PRIMA* dla obu ramion leczenia (NIR i RS). Nie odnaleziono innych (poza *PRIMA*) długookresowych badań dotyczących zastosowania niraparybu w leczeniu OC, dlatego porównanie zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi innymi niż badanie RCT nie było możliwe.

Porównanie wyników modelowania z wynikami badania *PRIMA*

Wyznaczone w badaniu *PRIMA* mediany czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz odsetki przeżyć 6, 12 i 18 miesięcznych (horyzont obserwacji w badaniu *PRIMA* wynosi obecnie 13,8 mies.) zestawiono wartościami obliczonymi w modelu ekonomicznym na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji krzywych.

Tabela 40. Porównanie wyników modelu z wynikami badania *PRIMA*.

Punkt końcowy	NIR		RS	
	Badanie *PRIMA*	Model ekonomiczny	Badanie *PRIMA*	Model ekonomiczny
Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS)	-	12,3	-	9,2
24-mies. OS [%]	0,84	0,845	0,77	0,742

Przeżycia 2-letnie otrzymane w modelu są zbliżone do uzyskanych w badaniu klinicznym – w ramieniu NIR uzyskano prawie identyczne oszacowania (84,5%), a w ramieniu RS różnica w oszacowaniach wynosiła <3 punktów procentowych.

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Porównanie długookresowych wyników modelowania w ramieniu RS z danymi obserwacyjnymi

Dyskusja dotycząca walidacji założeń modelu w kontekście oceny przeżycia znajduje się również w rozdziale 4.8.2.2. Dobór krzywej przeżycia w ramieniu RS uzasadniono m.in. zgodnością z danymi pochodzącymi z rejestru szkockiego (EOCD), obejmującego chore leczone w okresie przed pojawieniem się dostępności inhibitorów PARP, w tym niraparybu (Tabela 11). Jednocześnie, możliwa była ograniczona (dane odczytane z wykresu) walidacja uzyskanych wyników OS względem badania *Study 19*, w którym oceniano populację z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez względu na status mutacji genów BRCA, otrzymujących olaparyb (OLA) lub placebo. Jest to więc populacja chorych na późniejszym etapie leczenia, ale objęta horyzontem czasowym modelu NIR. Porównanie populacji badań *Study 19* oraz *PRIMA* znajduje się w Tabela 41.

Tabela 41. Porównanie populacji badań *Study 19* oraz *PRIMA*.

Cecha	*Study 19*		*PRIMA*	
	OLA	RS	NIR	RS
Wiek (mediana) [lat]	58	59	62	62
ECOG 0	80,9%	73,6%	69,2%	70,7%
ECOG 1	16,9%	23,3%	30,8%	29,3%
ECOG 2	0,7%	1,6%	0%	0%
Pierwotna lokalizacja guza – jajnik	87,5%	84,5%	79,7%	81,7%
Pierwotna lokalizacja guza – jajowód	2,2%	3,1%	13,3%	13,0%
Pierwotna lokalizacja guza – otrzewna	10,3%	12,4%	7,0%	5,3%
Wcześniejsze leczenie	3 linie CTH (mediana)	3 linie CTH (mediana)	66,1% (neoadiuwant)	67,9% (neoadiuwant)

Z powyższego zestawienia można wnioskować, że populacje w obu badaniach pod względem wyjściowych charakterystyk były bardzo zbliżone, natomiast chore w badaniu *Study 19* otrzymały więcej linii leczenia.

W celu walidacji wyników modelowania OS na podstawie badania *PRIMA*, porównano otrzymane wieloletnie odsetki przeżyć w grupie RS z ramieniem placebo badania *Study 19* (*Ledermann 2016*).

Tabela 42. Zestawienie odsetków przeżycia z badania *Study 19* oraz wyników modelu.

Punkt czasowy	*Study 19* (RS)	*PRIMA* (RS – model log-logistyczny)
1 rok	89%	93,3%

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Punkt czasowy	*Study 19* (RS)	*PRIMA* (RS – model log-logistyczny)
2 rok	61%	74,2%
3 rok	36%	[redacted]
4 rok	26%	[redacted]
5 rok	20%	[redacted]
6 rok	12%	[redacted]

Biorąc pod uwagę medianę PFS dla populacji ogólnej w badaniu *PRIMA*, wynoszącą 8,2 mies. w grupie RS, można w przybliżeniu założyć, że wdrożenie kolejnej linii leczenia następuje po około roku od zakończenia leczenia 1 linii. Dlatego można założyć przesunięcie o ok. 1 rok wyników z badania *Study 19* względem badania dla niraparybu. I tak np. przeżycie z 3 roku *Study 19* (36%) odpowiada przeżyciu z 4 roku badania *PRIMA* (37%), a więc wartości te są zgodne. Podobna wysoka zgodność występuje dla kolejnych lat (5 i 6 dla *PRIMA* vs 4 i 5 *Study 19*), choć we wcześniejszym okresie jest ona mniejsza. Niemniej jednak, mimo ograniczeń opisanego porównania, można przyjąć, że modelowanie OS na podstawie badania *PRIMA* w grupie nieotrzymującej leczenia podtrzymującego jest zbieżne z dostępnymi, choć ograniczonymi danymi klinicznymi w populacji pacjentek z OC.

6 Zestawienie parametrów modelu

6.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 43.

Tabela 43. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	*AOTMiT 2016*
Horyzont czasowy	Dożywotni (39 lat)	Założenie własne, zgodne z *AOTMiT 2016*
Długość cyklu modelu	1 miesiąc	Założenie modelu
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	*AOTMiT 2016*
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	*AOTMiT 2016*
Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej		
Średni wiek	61 lat	Populacja badania *PRIMA*
Średnia masa ciała	68,92 kg	Populacja badania *PRIMA*
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	1,8 m^2	*AWA 278/2020* (populacja chorych z OC w 2 linii leczenia; wykorzystano do kalkulacji zużycia leków stosowanych w chemioterapii dalszych linii
Klirens kreatyniny	100 ml/min	Założenie (do kalkulacji dawki karboplatyny)
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa OS dla RS	Krzywa parametryczna (log-logistyczna)	Modelowanie przeżycia na podstawie indywidualnych danych pacjentek z badania *PRIMA*
Krzywa OS dla NIR	Krzywa odtworzona na podstawie krzywej RS	Modelowanie przy zachowaniu zależności dodatkowego efektu ΔPFS:ΔOS = 1:2
Krzywa TTD dla NIR	Krzywa parametryczna (Weibulla)	Modelowanie na podstawie indywidualnych danych pacjentek z badania *PRIMA*
Krzywa PFS dla NIR	Krzywa parametryczna (uogólniona gamma)	Modelowanie na podstawie indywidualnych danych pacjentek z badania *PRIMA*
Krzywa PFS dla RS	Krzywa parametryczna (uogólniona gamma)	Modelowanie na podstawie indywidualnych danych pacjentek z badania *PRIMA*
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w 3-5. stopniu nasilenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 16, str. 49)	Badanie *PRIMA*
Remisja długookresowa	[redacted]	Założenie w oparciu o ocenę *NICE TA598*

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w stanie „Przed progresją choroby”	NIR/RS: 0,799	Badanie *PRIMA*
Użyteczność w stanie „Po progresji choroby”	NIR/RS: 0,736	Badanie *PRIMA*
Korekta użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 23)	Założenie własne, zgodne z oceną NICE (*NICE TA598*, *NICE TA528*)
Parametry kosztowe		
Koszt niraparybu	[redacted]	Dawkowanie: zgodnie z *PRIMA i* projektem programu lekowego Cena jednostkowa: Dane od wnioskodawcy
Koszty podania leków w programie lekowym (NIR, OLA – dalsze leczenie)	0 zł (stosowanie doustne)	Założenie własne
Koszty podania chemioterapii (dalsze linie leczenia)	389,92 zł za każdy dzień podania leków	zał. 1e do *NFZ 206/2020*
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym (NIR, OLA – dalsze leczenie)	3 046,00 zł / rok	Przyjęto na poziomie ryczałtu w programie B.80 (*NFZ 162/2020*)
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 zł / miesiąc	zał. 1j do *NFZ 180/2019*
Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 32, str. 70)	Źródła danych przedstawione w tabeli (Tabela 32, str. 70)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (NIR)	2 277,47 zł (jednorazowo)	Obliczenia własne
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (RS)	139,82 zł (jednorazowo)	Obliczenia własne
Koszt specjalistycznej wizyty monitorującej (poza programem lekowym)	75 zł	Zarządzenie *NFZ 25/2020*
Koszt badania TK	192 zł	Zarządzenie *NFZ 25/2020*
Koszt dalszego leczenia po progresji (NIR)	[redacted]	Obliczenia własne (szczegóły w Rozdziale 4.10.6
Koszt dalszego leczenia po progresji (RS)	[redacted]	Obliczenia własne (szczegóły w Rozdziale 4.10.6
Koszt opieki końca życia	13 303,33 zł	*AE Kisqali 2017*, z aktualizacją o CPI za lata 2018-2019

6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia testowane w analizie wrażliwości scenariusze. Do analizy jedno- i dwukierunkowej wybrano dziesięć parametrów, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie (np. stopy

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

dyskonta) lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki modelu (np. użyteczności, hazard względny zgonu).

Tabela 44. Parametry uwzględnione w jedno- i dwukierunkowej analizie wrażliwości (wartości kosztowe zaokrąglono do 1 zł).

Lp.	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Źródło oszacowania zmienności
1	Stopa dyskontowania (koszt i wyniki)	5% (koszty) 3,5% (wyniki)	0% (koszty i wyniki)	5% (koszty) 5% (wyniki)	Zalecane w *AOTMiT 2016*; założenie własne
2	Użyteczność w stanie przed progresją	0,799	0,794	0,804	Granice 95% CI dla oszacowania podstawowego na podst. *PRIMA*
3	Użyteczność w stanie po progresji	0,736	0,725	0,747	Granice 95% CI dla oszacowania podstawowego na podst. *PRIMA*
4	Remisja długookresowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Założenie własne
5	Koszty związane z podaniem leków	390 zł / dzień (CTH)	195 zł / dzień (CTH)	585 zł / dzień (CTH)	Założenie własne (±50% oszacowania podstawowego)
6	Koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie	3 046 zł	1 523 zł	4 569 zł	Założenie własne (±50% oszacowania podstawowego)
7	Koszty okresowej oceny skuteczności CTH / miesiąc	270 zł	135 zł	406 zł	Założenie własne (±50% oszacowania podstawowego)
8	Koszty dalszego leczenia po progresji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Założenie własne (±50% oszacowania podstawowego)
9	Koszty opieki terminalnej	13 303 zł	6 652 zł	19 955 zł	Założenie własne (±50% oszacowania podstawowego)
10	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	NIR: 2 277 zł; RS: 140 zł	NIR: 1 139 zł; RS: 70 zł	NIR: 3 416 zł; CTH: 210 zł	Założenie własne (±50% oszacowania podstawowego)

Oprócz analizy jedno- i dwukierunkowej przeprowadzono także analizę scenariuszową, w której przyjęto alternatywne założenia bądź zestawy danych (np. zestawy użyteczności z alternatywnego źródła). Scenariusze dobrano w taki sposób, aby każdy z nich pozwolił na eksploracje wpływu poczynionych kluczowych założeń modelowania.

Tabela 45. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Horyzont czasowy analizy	39	30	Założenie własne
S.2	Horyzont czasowy analizy	39	20	Założenie własne
S.3	Krzywe PFS dla NIR i RS: model log-normalny	model uogólniony gamma	model log-normalny	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.4	Krzywa OS dla RS: model Weibulla	model log-logistyczny	model Weibulla	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.5	Krzywa OS dla RS: model log-normalny	model log-logistyczny	model log-normalny	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.6	Krzywa OS dla RS: model uogólniony gamma	model log-logistyczny	model uogólniony gamma	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
S.8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
S.9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
S.10	Krzywa TTD dla NIR: model log-logistyczny	model Weibull	model log-logistyczny, wykładniczy	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.11	Krzywa TTD dla NIR: model wykładniczy	model Weibull	model wykładniczy	Alternatywne dopasowanie krzywych przeżycia
S.12	Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (*NICE TA598*)	Zestaw użyteczności na podst. badania *PRIMA*	PFS: 0,872 Progresja: 0,828	Na podstawie przeglądu systematycznego użyteczności
S.13	Korekta użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi	uwzględniono	nie uwzględniono	Założenie własne
S.14	Dawkowanie NIR	Zużycie rzeczywiste (Tabela 25)	Średnie zużycie w badaniu *PRIMA* = 174,7 mg	Badanie *PRIMA*
S.15	Długość terapii NIR	Brak ograniczenia długości stosowania	Maksymalna długość terapii: 3 lata	Badanie *PRIMA* (dopuszczano możliwość zakończenia leczenia po 3 latach terapii)

Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wybranym parametrom modelu, dla których możliwe było wyznaczenie zakresu zmienności, przypisano odpowiednie rozkłady probabilistyczne: beta lub gamma. O doborze rozkładu decydował oczekiwany przebieg zmienności danego parametru, przykładowo dla parametrów, których wartości mogą oscylować w zakresie od 0 do 1, takich jak wartości użyteczności stanów zdrowia, przypisywano rozkład beta. W przypadku kiedy nie posiadano danych o zakresie zmienności danego parametru (rozumianego jako błąd standardowy oszacowania), arbitralnie przyjmowano, że wynosi on 20% wartości średniej.

Po przypisaniu odpowiednich rozkładów, w ramach analizy wrażliwości ustawiano model w tryb probabilistyczny, generując ciąg liczb losowych dla każdego parametru, na podstawie którego ustalano wartość danego parametru (według przypisanego mu rozkładu). Wynik każdej iteracji modelu zapisywano, poddając ostatecznej analizie wyniki z 5 000 iteracji modelu.

W kolejnej tabeli zebrano zestawienie parametrów oraz przypisanych im rozkładów probabilistycznych na potrzeby przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości.

Tabela 46. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny	Średnia	Błąd standardowy
Parametry krzywych parametrycznych (OS)	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Parametry krzywych parametrycznych (PFS)	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Parametry krzywych parametrycznych (TTD)	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Średnia waga pacjentki	Gamma	68,92	13,78
Koszty nielekowe w stanie PFS – pierwszy cykl leczenia niraparybem	Gamma	253,83	50,77
Koszty nielekowe w stanie PFS – drugi cykl leczenia niraparybem	Gamma	253,83	50,77
Koszty nielekowe w stanie PFS – kolejne cykle leczenia niraparybem	Gamma	253,83	50,77
Koszty nielekowe w stanie PFS – pacjenci nieleczeni	Gamma	80,10	16,02

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny	Średnia	Błąd standardowy
Koszty nielekowe w stanie PFS – pacjenci podczas rutynowej obserwacji	Gamma	80,10	16,02
Koszty nielekowe w stanie PPS – ramię niraparybu	Gamma	132,60	26,52
Koszty nielekowe w stanie PPS – ramię rutynowej obserwacji	Gamma	132,60	26,52
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – ramię niraparybu	Gamma	2 277,47	455,49
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – ramię rutynowej obserwacji	Gamma	139,82	27,96
Koszty kolejnej linii leczenia – ramię niraparybu	Gamma	[redacted]	[redacted]
Koszty kolejnej linii leczenia – ramię rutynowej obserwacji	Gamma	[redacted]	[redacted]
Koszty opieki terminalnej	Gamma	13 303,33	2 660,67
Użyteczność w stanie zdrowia „Przed progresją”	Beta	0,799	0,0026
Użyteczność w stanie zdrowia „Po progresji”	Beta	0,736	0,0054
Obniżenie użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi – ramię niraparybu	Beta	0,0940	0,0188
Obniżenie użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi – ramię rutynowej obserwacji	Beta	0,0036	0,0007

Wielowymiarowe rozkłady parametrów krzywych przeżycia wraz z macierzami wariancji-kowariancji wyznaczono w ramach procedury dopasowania krzywych parametrycznych (w programie SAS). Kompletne macierze wariancji kowariancji oraz wartości średnie dla parametrów dopasowanych krzywych przedstawiono w zakładce ‘*Survival Analysis*’ modelu ekonomicznego przygotowanego w arkuszu Microsoft Excel®.

7 Wyniki analizy podstawowej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia), oddzielnie w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Zejula.

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Średnie koszty i efekty zdrowotne są przedstawione w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5% dla ponoszonych w trakcie leczenia kosztów oraz 3,5% dla osiąganych efektów zdrowotnych.

7.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych dożywotnio w przebiegu leczenia zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, w podziale na główne kategorie zużywanych zasobów (zob. Tabela 47).

Tabela 47. Zestawienie kosztów osiąganych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria kosztów	Koszt [zł] NIR	Koszt [zł] RS	Różnica [zł] (NIR vs RS)
Koszty w stanie przed progresją (z uwzględnieniem RSS)	[redacted]	2 114	[redacted]
Koszty w stanie przed progresją (bez uwzględnienia RSS)	[redacted]	2 114	[redacted]
Koszty w stanie progresja	16 976	23 524	-6 548
Koszt niraparybu (z uwzględnieniem RSS)	[redacted]	-	[redacted]
Koszt niraparybu (bez uwzględnienia RSS)	[redacted]		[redacted]
Koszty diagnostyki oraz monitorowania	19 632	15 851	3 780
Koszty dalszego leczenia	2 988	9 677	-6 690
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	2 277	140	2 138
Łączne koszty (z uwzględnieniem RSS)	[redacted]	25 669	[redacted]
Łączne koszty (bez uwzględnienia RSS)	[redacted]		[redacted]

Łączne koszty inkrementalne wynoszą [redacted] bez uwzględnienia RSS). Wydatki inkrementalne [redacted]. Zastosowanie niraparybu prowadzi do wzrostu kosztów w większości analizowanych kategorii, z wyjątkiem kosztów dalszego leczenia, gdzie występują oszczędności, m.in. wynikające z kosztów olaparybu ponoszonych u części chorych wyłącznie w ramieniu komparatora.

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Kolejna Tabela 48 przedstawia zestawienie dyskontowanych efektów zdrowotnych osiąganych w modelu.

Tabela 48. Zestawienie efektów zdrowotnych osiąganych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria kosztów	NIR	RS	Różnica (NIR vs RS)
Średni czas przeżycia całkowitego, w tym:	6,687	4,397	2,290
Średni czas przeżycia wolnego od progresji	3,491	2,278	1,213
Średni czas przeżycia po progresji	3,196	2,119	1,077
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	5,134	3,380	1,754

Zastosowanie terapii podtrzymującej niraparybem zamiast wyłącznie obserwacji chorych (RS) prowadzi do uzyskania 2,29 dodatkowych lat życia oraz 1,754 dodatkowych QALY (wartości dyskontowane, w przeliczeniu na jednego leczonego).

7.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

7.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 49 przedstawia wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności terapii podtrzymującej NIR po odpowiedzi na 1L chemioterapii opartej na związkach platyny względem braku takiego leczenia (RS), w przeliczeniu na jednego pacjenta, w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Zejula.

Tabela 49. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant z uwzględnieniem RSS.

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (NIR vs. RS)		ICUR [zł/QALY]
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
NIR	[redacted]	5,134	[redacted]	1,754	[redacted]
RS	25 669	3,380	-	-	-

Zastosowanie terapii podtrzymującej z udziałem niraparybu wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości [redacted] na jednego leczonego. Inkrementalny efekt zdrowotny strategii NIR względem chemioterapii wynosi 1,754 QALY, na co składa się zarówno wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby, jak i przeżycia całkowitego (zob. także Tabela 48).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastosowaniu niraparybu zamiast wyłącznie obserwacji chorych oszacowano na [redacted]. Uzyskana wartość ICUR [redacted] progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 155 514 zł/QALY.

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

7.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy podstawowej w przeliczeniu na jednego pacjenta w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 50. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant bez uwzględnienia RSS.

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (NIR vs. RS)		ICUR [zł/QALY]
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
NIR	[redacted]	5,134	[redacted]	1,754	[redacted]
RS	25 669	3,380	-	-	-

Zastosowanie terapii podtrzymującej odpowiedź po 1L leczenia opartego na związkach platyny z udziałem niraparybu wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w wysokości [redacted] na jednego leczonego. Inkrementalny efekt zdrowotny strategii NIR względem chemioterapii wynosi 1,754 QALY, na co składa się zarówno wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby, jak i przeżycia całkowitego (zob. także Tabela 48).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastosowaniu niraparybu zamiast wyłącznie obserwacji chorych oszacowano na [redacted]. Uzyskana wartość ICUR [redacted] progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 155 514 zł/QALY.

7.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (*MZ 08/01/2021*), obliczając ceny zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Zejula 100 mg x 56 kaps. oraz Zejula 100 mg x 84 kaps., przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (155 514 zł/QALY).

[redacted] Wyniki analizy progowej cen zbytu netto produktu Zejula przedstawia Tabela 51.

Tabela 51. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).

Wariant	Progowa cena zbytu netto [zł]	Progowa cena brutto [zł] [1)]
Zejula 56 kaps.	[redacted]	[redacted]
Zejula 84 kaps.	[redacted]	[redacted]

[1)] Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).

[redacted].

8 Wyniki analizy wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono rozległą analizę wrażliwości, która składała się z:

- Jedno- i dwukierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Scenariuszowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

8.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla porównania z komparatorem (RS), w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Zejula.

Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w Rozdziale 6.2 (str. 80).

8.1.1 Jedno- i dwukierunkowa analiza wrażliwości

8.1.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), dla porównania ze schematem RS.

Tabela 52. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (NIR vs RS).

Wariant		Koszt (NIR) [zł]	w tym koszt Zejula [zł]	Koszt (RS) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (NIR)	QALY (RS)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Zejula 56 kaps.	Progowa CZN Zejula 84 kaps.
Podstawowy		[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]
Warianty analizy wrażliwości												
Stopa dyskontowania (koszt i wyniki)	min	[redacted]	[redacted]	30 054	[redacted]	6,830	4,163	2,667	[redacted]	-30%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	4,652	3,148	1,503	[redacted]	17%	[redacted]	[redacted]
Użyteczność w stanie przed progresją	min	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,117	3,368	1,748	[redacted]	<1%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,151	3,391	1,761	[redacted]	0%	[redacted]	[redacted]
Użyteczność w stanie po progresji	min	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,098	3,356	1,742	[redacted]	<1%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,169	3,403	1,766	[redacted]	-1%	[redacted]	[redacted]
Remisja długookresowa	min	[redacted]	[redacted]	25 810	[redacted]	5,648	3,652	1,996	[redacted]	-13%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	25 551	[redacted]	4,764	3,178	1,586	[redacted]	11%	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z podaniem leków	min	[redacted]	[redacted]	24 682	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	<1%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	26 655	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	0%	[redacted]	[redacted]
	min	[redacted]	[redacted]	25 621	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	-1%	[redacted]	[redacted]

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wariant		Koszt (NIR) [zł]	w tym koszt Zejula [zł]	Koszt (RS) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (NIR)	QALY (RS)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Zejula 56 kaps.	Progowa CZN Zejula 84 kaps.
Koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę w prog.	max	[redacted]	[redacted]	25 716	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	<1%	[redacted]	[redacted]
Koszty okresowej oceny skuteczności CTH / miesiąc	min	[redacted]	[redacted]	25 296	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	<1%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	26 041	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	0%	[redacted]	[redacted]
Koszty dalszego leczenia po progresji	min	[redacted]	[redacted]	20 830	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	1%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	30 507	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	-1%	[redacted]	[redacted]
Koszty opieki terminalnej	min	[redacted]	[redacted]	20 347	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	<1%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	30 990	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	0%	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	min	[redacted]	[redacted]	25 599	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	0%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	25 738	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	<1%	[redacted]	[redacted]

W każdym wariancie AW dodanie zastosowanie terapii podtrzymującej niraparybem pozostawało strategią bardziej kosztowną i bardziej skuteczną od komparatora (RS), przy czym w większości wariantów koszt dodatkowego QALY znajdował się nieco powyżej ustawowego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości są najbardziej wrażliwe na parametry i założenia dotyczące dyskontowania kosztów i założenia dotyczącego utrzymywania się długookresowej remisji choroby. Zaobserwowane zmiany podstawowych wartości współczynnika ICUR były jednak umiarkowane (<30%).

8.1.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki AW w analogicznych wariantach bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) przedstawia Tabela 53.

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 53. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (NIR vs RS).

Wariant		Koszt (NIR) [zł]	w tym koszt Zejula [zł]	Koszt (RS) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (NIR)	QALY (RS)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Zejula 56 kaps.	Progowa CZN Zejula 84 kaps.
Podstawowy		[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]
Warianty analizy wrażliwości												
Stopa dyskontowania (koszt i wyniki)	min	[redacted]	[redacted]	30 054	[redacted]	6,830	4,163	2,667	[redacted]	-30%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	4,652	3,148	1,503	[redacted]	17%	[redacted]	[redacted]
Użyteczność w stanie przed progresją	min	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,117	3,368	1,748	[redacted]	<1%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,151	3,391	1,761	[redacted]	0%	[redacted]	[redacted]
Użyteczność w stanie po progresji	min	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,098	3,356	1,742	[redacted]	<1%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,169	3,403	1,766	[redacted]	-1%	[redacted]	[redacted]
Remisja długookresowa	min	[redacted]	[redacted]	25 810	[redacted]	5,648	3,652	1,996	[redacted]	-13%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	25 551	[redacted]	4,764	3,178	1,586	[redacted]	11%	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z podaniem leków	min	[redacted]	[redacted]	24 682	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	<1%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	26 655	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	0%	[redacted]	[redacted]
Koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę w prog.	min	[redacted]	[redacted]	25 621	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	-1%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	25 716	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	<1%	[redacted]	[redacted]
Koszty okresowej oceny skuteczności CTH / miesiąc	min	[redacted]	[redacted]	25 296	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	<1%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	26 041	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	0%	[redacted]	[redacted]
Koszty dalszego leczenia po progresji	min	[redacted]	[redacted]	20 830	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	1%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	30 507	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	-1%	[redacted]	[redacted]
Koszty opieki terminalnej	min	[redacted]	[redacted]	20 347	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	<1%	[redacted]	[redacted]

Wariant		Koszt (NIR) [zł]	w tym koszt Zejula [zł]	Koszt (RS) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (NIR)	QALY (RS)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Zejula 56 kaps.	Progowa CZN Zejula 84 kaps.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	max	[redacted]	[redacted]	30 990	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	0%	[redacted]	[redacted]
	min	[redacted]	[redacted]	25 599	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	0%	[redacted]	[redacted]
	max	[redacted]	[redacted]	25 738	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	<1%	[redacted]	[redacted]

W każdym wariancie AW niraparyb w terapii podtrzymującej odpowiedź pozostawał strategią bardziej kosztowną i bardziej skuteczną od komparatora, a koszt uzyskania dodatkowego QALY przekraczał ustawowy próg opłacalności technologii medycznych w Polsce.

8.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

8.1.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla porównania ze schematem RS.

Tabela 54. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (NIR vs RS).

Wariant	Koszt (NIR) [zł]	w tym koszt Zejula [zł]	Koszt (RS) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (NIR)	QALY (RS)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Zejula 56 kaps.	Progowa CZN Zejula 84 kaps.
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]
Warianty analizy wrażliwości											
Horyzont czasowy analizy – 30 lat	324 096	307 282	25 592	[redacted]	5,074	3,354	1,721	[redacted]	2%	[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy analizy – 20 lat	323 347	307 076	25 298	[redacted]	4,727	3,202	1,525	[redacted]	15%	[redacted]	[redacted]

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wariant	Koszt (NIR) [zł]	w tym koszt Zejula [zł]	Koszt (RS) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (NIR)	QALY (RS)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Zejula 56 kaps.	Progowa CZN Zejula 84 kaps.
Krzywe PFS dla NIR i RS: model log-normalny	[redacted]	[redacted]	26 536	[redacted]	4,177	2,984	1,192	[redacted]	47%	[redacted]	[redacted]
Krzywa OS dla RS: model Weibulla	[redacted]	[redacted]	25 024	[redacted]	5,152	2,379	2,773	[redacted]	-36%	[redacted]	[redacted]
Krzywa OS dla RS: model log-normalny	[redacted]	[redacted]	26 229	[redacted]	5,639	3,928	1,710	[redacted]	3%	[redacted]	[redacted]
Krzywa OS dla RS: model uogólniony gamma	[redacted]	[redacted]	27 022	[redacted]	6,344	4,698	1,646	[redacted]	7%	[redacted]	[redacted]
Korelacja efektu ΔPFS:ΔOS =1:2,25	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,340	3,380	1,961	[redacted]	-10%	[redacted]	[redacted]
Korelacja efektu ΔPFS:ΔOS =1:1,75	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	4,925	3,380	1,545	[redacted]	13%	[redacted]	[redacted]
Korelacja efektu ΔPFS:ΔOS =1:1,5	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	4,712	3,380	1,332	[redacted]	31%	[redacted]	[redacted]
Krzywa TTD dla NIR: model log-logistyczny	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	20%	[redacted]	[redacted]
Krzywa TTD dla NIR: model wykładniczy	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	4%	[redacted]	[redacted]
Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (*NICE TA598*)	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,683	3,741	1,942	[redacted]	-10%	[redacted]	[redacted]
Brak korekty użyteczności związanej ze zdarzeniami niepożądanymi	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,142	3,380	1,762	[redacted]	0%	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie NIR	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	-3%	[redacted]	[redacted]
Długość terapii NIR	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	-5%	[redacted]	[redacted]

W każdym wariancie AW zastosowanie niraparybu w terapii podtrzymującej odpowiedź na leczenie 1L pozostawało strategią bardziej kosztowną i bardziej skuteczną od komparatora. Zmiana założeń i parametrów modelu miała niewielki lub umiarkowany wpływ na wartość ICUR (zmiana max. 47%), przy czym w większości wariantów koszt dodatkowego QALY znajdował się nieco powyżej ustawowego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Największy wzrost ICUR zaobserwowano w wariancie modelowania przeżycia bez progresji opartym na modelach log-normalnych w obu porównywanych ramionach modelu. Wartość ICUR w tym wariancie wynosi ok [redacted]. Umiarkowany wzrost ICUR występuje również w wariantach z założeniem [redacted], a także w wariancie zakładającym model log-logistyczny dla krzywej TTD w ramieniu NIR i horyzont czasowy skrócony do 20 lat. Z drugiej strony, przyjęcie modelu Weibulla w ocenie OS w ramieniu komparatora spowodowało obniżenie ICUR o 36%.

W pozostałych scenariuszach wpływ na wyniki inkrementalne (zmiana ICUR <10%). Podobnie, zmiana parametrów związanych z kosztami i zużyciem zasobów wpływała nieznacznie na koszt uzyskania QALY.

8.1.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki AW w analogicznych wariantach bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) przedstawia Tabela 55.

Tabela 55. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (NIR vs RS).

Wariant	Koszt (NIR) [zł]	w tym koszt Zejula [zł]	Koszt (RS) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (NIR)	QALY (RS)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Zejula 56 kaps.	Progowa CZN Zejula 84 kaps.
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]
Warianty analizy wrażliwości											
Horyzont czasowy analizy – 30 lat	[redacted]	[redacted]	25 592	[redacted]	5,074	3,354	1,721	[redacted]	2%	[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy analizy – 20 lat	[redacted]	[redacted]	25 298	[redacted]	4,727	3,202	1,525	[redacted]	15%	[redacted]	[redacted]

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wariant	Koszt (NIR) [zł]	w tym koszt Zejula [zł]	Koszt (RS) [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY (NIR)	QALY (RS)	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Zejula 56 kaps.	Progowa CZN Zejula 84 kaps.
Krzywe PFS dla NIR i RS: model log-normalny	[redacted]	[redacted]	26 536	[redacted]	4,177	2,984	1,192	[redacted]	47%	[redacted]	[redacted]
Krzywa OS dla RS: model Weibulla	[redacted]	[redacted]	25 024	[redacted]	5,152	2,379	2,773	[redacted]	-36%	[redacted]	[redacted]
Krzywa OS dla RS: model log-normalny	[redacted]	[redacted]	26 229	[redacted]	5,639	3,928	1,710	[redacted]	3%	[redacted]	[redacted]
Krzywa OS dla RS: model uogólniony gamma	[redacted]	[redacted]	27 022	[redacted]	6,344	4,698	1,646	[redacted]	7%	[redacted]	[redacted]
Korelacja efektu ΔPFS:ΔOS =1:2,25	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,340	3,380	1,961	[redacted]	-10%	[redacted]	[redacted]
Korelacja efektu ΔPFS:ΔOS =1:1,75	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	4,925	3,380	1,545	[redacted]	13%	[redacted]	[redacted]
Korelacja efektu ΔPFS:ΔOS =1:1,5	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	4,712	3,380	1,332	[redacted]	31%	[redacted]	[redacted]
Krzywa TTD dla NIR: model log-logistyczny	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	20%	[redacted]	[redacted]
Krzywa TTD dla NIR: model wykładniczy	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	4%	[redacted]	[redacted]
Zestaw użyteczności z przeglądu systematycznego (*NICE TA598*)	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,683	3,741	1,942	[redacted]	-10%	[redacted]	[redacted]
Korekta użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,142	3,380	1,762	[redacted]	0%	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie NIR	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	-3%	[redacted]	[redacted]
Długość terapii NIR	[redacted]	[redacted]	25 669	[redacted]	5,134	3,380	1,754	[redacted]	-5%	[redacted]	[redacted]

W każdym wariancie AW zastosowanie niraparybu w terapii podtrzymującej pozostawało strategią bardziej kosztowną i bardziej skuteczną od komparatora (RS), a koszt uzyskania dodatkowego QALY przekraczał ustawowy próg opłacalności technologii medycznych w Polsce. Wpływ zmian poszczególnych założeń i parametrów na oszacowanie ICUR był analogiczny jak w analizie z uwzględnieniem RSS (por. Rozdział 8.1.2.1).

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 6.3. Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 5 000 niezależnych symulacji.

8.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Zejula.

Tabela 56. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (NIR vs. RS)		ICUR [zł/QALY]
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
NIR	[redacted]	5,151	[redacted]	1,775	[redacted]
RS	25 623	3,376	-	-	-

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są nieco korzystniejsze dla ocenianej interwencji niż wyniki analizy podstawowej. Wskaźnik ICUR wyniósł [redacted] względem obu komparatorów.

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją (NIR) a komparatorem (RS; Wykres 11). Dodatnie wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem produktu Zejula.

Wykres 11. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; NIR vs RS (z uwzględnieniem RSS).

Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono ponadto w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (Wykres 12), wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności każdej z porównywanych strategii względem pozostałych interwencji, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 12. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności porównywanych schematów leczenia (z uwzględnieniem RSS).

Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Zejula w porównaniu z RS jest strategię kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [redacted], z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

8.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Zejula.

Tabela 57. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (NIR vs. RS)		ICUR [zł/QALY]
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
NIR	[redacted]	5,150	[redacted]	1,776	[redacted]
RS	25 699	3,373	-	-	-

Podobnie jak w wariancie z RSS, niepewność wyników zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (Wykres 13).

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykres 13. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; NIR vs RS (bez uwzględnienia RSS).

Krzywą akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającą prawdopodobieństwo kosztowej efektywności każdej z porównywanych strategii względem pozostałych interwencji, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY), przedstawia Wykres 14.

Wykres 14. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności porównywanych schematów leczenia NIR vs RS (bez uwzględnienia RSS).

Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Zejula w połączeniu z RS jest strategię kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [redacted] bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

9 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentek chorych na zaawansowanego raka jajnika. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania:

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Prognozowanie przeżycia całkowitego (OS)

W badaniu *PRIMA* przeżycie całkowite stanowiło główny drugorzędowy punkt końcowy, ale uzyskane dane charakteryzowały się niską dojrzałością (mediana obserwacji wynosiła 13,8 mies.) i wyznaczenie median OS na etapie pierwszej analizy danych nie było jeszcze możliwe. W punkcie odcięcia danych opisywanym w publikacji *González-Martín 2019* (17 maja 2019 r.), wystąpiło 48/487 zdarzeń w ramieniu NIR (dojrzałość danych 9,9%) oraz 31/246 zdarzeń w ramieniu RS (dojrzałość danych 12,6%). W populacji ITT badania *PRIMA* prawdopodobieństwo przeżycia po 24 miesiącach obserwacji wyniosło 84% w ramieniu NIR oraz 77% w grupie placebo (RS) (HR=0,70 (95% CI: 0,44; 1,11). [redacted]

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

[redacted]

Remisja długookresowa

Ponieważ rozważana pierwsza linia leczenia raka jajnika w założeniu może jeszcze prowadzić do całkowitego wyleczenia pacjentki (remisja długookresowa), zostało to także uwzględnione w modelu. Podejście to zostało zaakceptowane przez NICE w ocenie analogicznego wskazania dla olaparybu (*NICE TA598*), gdzie założono po konsultacjach z ekspertami i uwzględnieniem danych z rejestru EOCD, że chore, u których progresja choroby nie wystąpi w okresie [redacted] od rozpoczęcia terapii, mogą zostać uznane za wyleczone. Podobnie, we wniosku refundacyjnym dla leku Lynparza stosowanego w terapii podtrzymującej po 1L leczenia chorych na raka jajnika, złożonym w Polsce do Ministra Zdrowia, również przyjęto podobne założenie o remisji długookresowej, choć nie jest jawna dokładna wartość przyjętego progu odcięcia (*AWA 48/2020*). Należy pamiętać, że przyjęcie stałego punktu odcięcia ma jednak charakter przybliżenia w sytuacji braku dokładnych danych na temat tego parametru. Z drugiej strony przyjęcie w analizie wrażliwości alternatywnych założeń co do momentu, od którego można mówić o wyleczeniu, nie powodowało znaczącej zmiany wyniku analizy (wyjściowa wartość ICUR: od -13% do +11%).

Koszty leczenia oraz opieki medycznej po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami

W modelu uwzględniono następujące koszty leczenia oraz opieki medycznej związane z terapią pacjentek po zakończeniu leczenia niraparybem i w ramieniu komparatora:

- koszty opieki medycznej po zakończeniu leczenia aktywnego;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki w stanie terminalnym (w okresie poprzedzającym zgon).

Po zakończeniu leczenia zastosowanego po progresji stwierdzonej w trakcie terapii podtrzymującej niraparybem lub w przypadku braku takiego leczenia, opieka nad pacjentem jest zindywidualizowana, a możliwość i rodzaj dalszego leczenia zależy od bardzo wielu czynników, które trudno byłoby precyzyjnie uwzględnić w modelu farmakoekonomicznym. Z tego względu przyjęte w modelu podejście ma więc charakter upraszczający, np. poprzez jednorazowe naliczenie kosztów dalszych terapii raka jajnika. W niniejszej analizie koszty jednostkowe oszacowano według odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń z zakresu opieki zdrowotnej oraz polskich analiz kosztów. Oszacowane

parametry kosztowe cechują się pewnym zakresem niepewności. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały jednak, że zmiana wymienionych powyżej kategorii kosztów nie wpłynęła w sposób istotny na wyniki i wnioski płynące z analizy podstawowej.

10 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na potrzeby oceny efektywności kosztów zastosowania niraparybu w charakterze terapii podtrzymującej odpowiedź na pierwszą linię leczenia u dorosłych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej (OC).

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących aktualnych wytycznych przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*Wymagania MZ*).

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskonta wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentek w kosztach całkowitych leczenia zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej. W analizie kosztów uwzględniono wszystkie najważniejsze kategorie bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w przebiegu leczenia zaawansowanych nowotworów: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty oceny skuteczności chemioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty dalszego leczenia po progresji (chemioterapia, opieka podtrzymująca), koszty opieki terminalnej. W oszacowaniu kosztów jednostkowych wykorzystano w miarę możliwości najbardziej aktualne katalogi leków i świadczeń NFZ, a zużycie najważniejszych zasobów (długość leczenia, częstość AEs, struktura dalszego aktywnego leczenia po progresji) określono w oparciu o badanie *PRIMA*. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk-Sharing Scheme*) oraz bez RSS. [redacted]

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Analiza ekonomiczna przyjęła formę analizy koszty-użyteczność, której końcowym wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu komparatora przez ocenianą interwencję. Ocenianą interwencją był niraparyb stosowany w monoterapii u chorych z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie związkami platyny. Chemioterapię w badaniu *PRIMA* podawano przez pierwsze 6-9 cykli leczenia, po czym w fazie leczenia podtrzymującego stosowano monoterapię niraparybem do stwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, a w ramieniu komparatora chore otrzymywały wyłącznie placebo. Warto zauważyć, że w badaniu *PRIMA* pacjentki mogły rozpocząć leczenie podtrzymujące niraparybem do 12 tygodni od zakończenia leczenia związkami platyny, ale jednocześnie nie mogły być planowane do kontynuacji terapii bewacyzumabem. Wyklucza to ten lek z grona potencjalnych komparatorów dla niraparybu, choć obecnie w warunkach polskich funkcjonuje program lekowy B.50., w którym w ramach pierwszej linii leczenia OC stosuje się chemioterapię opartą na związkach platyny, ale równolegle podawany jest bewacyzumab, który w przypadku braku progresji choroby może być kontynuowany dalej w monoterapii. Nie mniej jednak, chore, które rozpoczynają leczenie w programie B.50. ale zakończą leczenie bewacyzumabem na wczesnym etapie (tj. w maksymalnym okresie 12 tygodni od ostatniej uzyskanej odpowiedzi (PR lub CR) na leczenie związkami opartymi na platynie), nadal kwalifikują się do leczenia podtrzymującego niraparybem, jeżeli spełnia kryterium odpowiedzi na równolegle stosowaną chemioterapię opartą na platynie. Należy uznać, że niniejsza analiza ekonomiczna obejmuje również takie pacjentki.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywotnim. Przebieg życia podzielono na stany chorobowe/zdrowia mogące wystąpić w rozważanej populacji: „przeżycie bez progresji", „przeżycie po progresji", „zgon". Przyjęte stany zdrowia w sposób realny odwzorowują przebieg życia chorego na raka jajnika, a struktura modelu jest standardowo stosowana w modelowaniu przebiegu zaawansowanych nowotworów. Ze względu na stadium choroby, w którym nadal możliwe jest uzyskanie długookresowej remisji, równej w zasadzie wyleczeniu, trudno było w badaniu *PRIMA* uzyskać dojrzałe wyniki w postaci przeżycia całkowitego. W punkcie odcięcia danych opisywanym w publikacji *González-Martín 2019* (17 maja 2019 r.), wystąpiło 48/487 zdarzeń w ramieniu NIR (dojrzałość danych 9,9%) oraz 31/246 zdarzeń w ramieniu RS (dojrzałość danych 12,6%). Krzywe OS na tym etapie są na tyle niedojrzałe, że nie jest możliwe uzyskanie realistycznej ich ekstrapolacji poprzez dopasowanie modeli parametrycznych. Nie jest to jednak sytuacja charakterystyczna wyłącznie dla niraparybu w omawianym wskazaniu do leczenia podtrzymującego odpowiedź po pierwszej linii chemioterapii – analogiczna sytuacja ma miejsce w przypadku innych inhibitorów PARP, zarówno na tym samym etapie leczenia, jak i u chorych z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem

jajnika [redacted]

Generalnie jednak analiza wrażliwości wskazała na dobrą stabilność wyników modelu. Modyfikacja parametrów w zdanym zakresie zmienności w ramach jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości doprowadziła do zmian wartości wskaźnika ICUR w tolerowalnym zakresie wartości z analizy podstawowej, w skrajnych przypadkach nie przekraczają 50% wartości wyjściowej ICUR. [redacted]

Punktowe oszacowania ICUR w probabilistycznej analizie wrażliwości były nieco korzystniejsze niż w analizie podstawowej, jednak rozkład wyników analizy probabilistycznej wskazuje na wyższą niepewność

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

oszacowania inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej interwencji, niż inkrementalnego kosztu dla porównywanych interwencji.

W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych odnaleziono jedną analizę użyteczności kosztów, gdzie ocenianą interwencję stanowiło zastosowanie niraparybu w terapii podtrzymującej odpowiedź na pierwszą linię leczenia OC (*Barrington 2020*). Zidentyfikowana analiza ekonomiczna przeprowadzona została w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej w Stanach Zjednoczonych. Populację docelową stanowiły chore z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej, zgodna z populacją badania *PRIMA*. Nie przedstawiono szczegółowej struktury modelu, który został skonstruowany w programie TreeAge Pro Healthcare. Dane kliniczne zaczerpnięto z badania *PRIMA*, a użyteczności stanów zdrowia pochodzą z literatury (0,75 dla wszystkich stanów). Z powodu niedojrzałych wyników OS w badaniu *PRIMA*, na podstawie literatury przyjęto proporcję ΔPFS:ΔOS równą 1:3, a więc wyższą, niż w niniejszej analizę. Główny wynik analizy (populacja ogólna) był równy 72 829 $/QALY i przy założonym progu opłacalności na poziomie 100 000 $/QALY, oznaczał iż niraparyb w analizowanym wskazaniu jest terapią kosztowo-efektywną. Wynik analizy był wrażliwy przede wszystkim na wysokość przyjętej ceny jednostkowej niraparybu oraz na wysokość założonej proporcji ΔPFS:ΔOS – przy wartości niższej, niż 1:2,2, niraparyb przestawał być opcją kosztowo-efektywną. Odnalezione opracowanie potwierdza, że przyjęta w niniejszej analizie metodologia prognozowania przeżycia całkowitego w rozważanej populacji jest akceptowana i standardowo wykorzystywana w przypadku oceny inhibitorów PARP. [redacted]

Podsumowując, mimo pewnych, nieuniknionych w modelowaniu ograniczeń, wykonana analiza ekonomiczna w dobrym stopniu przybliża efektywność kosztową niraparybu, która w świetle obecnie dostępnych danych klinicznych znajduje się na poziomie tylko nieznacznie wyższym od aktualnego progu opłacalności w Polsce. Jednocześnie należy pamiętać, że szczególnie korzystną cechą analizowanego zastosowania niraparybu, leku z grupy inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (poly[ADP-ribose] polymerase – *PARP*), jest rozszerzenie spektrum terapeutycznego pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika na wczesnym etapie leczenia, kiedy nadal możliwe jest uzyskanie całkowitego wyleczenia.

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

11 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że niraparyb stosowany w charakterze terapii podtrzymującej odpowiedź na leczenie pierwszej linii oparte na związkach platyny, jest interwencją bardziej skuteczną ale też bardziej kosztowną od braku takiego leczenia, czy wyłącznie rutynowej obserwacji pacjentek (RS), od zakończenia chemioterapii do momentu wystąpienia progresji choroby i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia systemowego. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla schematu NIR w wariancie z uwzględnieniem RSS wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego i jego wartość [redacted] ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych, obecnie na poziomie 155,5 tys. zł/QALY. Zastosowanie leczenia z udziałem produktu Zejula prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci aż 1,754 QALY, przy dodatkowym koszcie w wysokości średnio ok. [redacted] na jedną pacjentkę z OC w horyzoncie dożywotnim (w wariancie z RSS).

Pewnym ograniczeniem uzyskanych wyników były trudności związane z modelowaniem przeżycia całkowitego w badanej populacji, wynikające przede wszystkim z niedojrzałości danych OS (względnie niska śmiertelność chorych z OC na tym etapie choroby). [redacted] jest obecnie najlepszym sposobem na przybliżenie tego parametru w przypadku leczenia podtrzymującego niraparybem, i została zastosowana w kilku wnioskach refundacyjnych złożonych do brytyjskiej agencji NICE.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla analizy użyteczności kosztów były najbardziej wrażliwe na parametry i założenia dotyczące modelowania przeżycia całkowitego (OS).

Aktualnie w Polsce chore na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowanym nie mają dostępu do leczenia podtrzymującego po 1L leczenia systemowego. Taka możliwość (olaparyb) istnieje dopiero na etapie (po) 2L leczenia dla niektórych pacjentek (z mutacjami genów BRCA). W rozważanej populacji występuje zatem wyraźna niezaspokojona potrzeba (*unmet medical need*) wprowadzenia skutecznej i bezpiecznej terapii tego rodzaju u chorych z OC, zwłaszcza iż w obecnych warunkach leczenie związkami platyny jest dla większości chorych jedyną z możliwych opcji terapeutycznych, której skuteczność jest również najwyższa na początkowych etapach leczenia. Z tego względu podtrzymanie niraparybem odpowiedzi na chemioterapię 1L opartą na związkach platyny

oznacza w polskich warunkach maksymalizację efektu terapeutycznego u pacjentek z OC, a każde innego rodzaju postępowanie będzie charakteryzować się niższą skutecznością.

Zastosowanie produktu leczniczego Zejula w ramach programu lekowego u chorych z OC stanowi bardzo wartościową technologię medyczną – mimo występujących obecnie pewnych ograniczeń dowodów klinicznych dotyczących przeżycia całkowitego (paradoksalnie wynikających z niskiej śmiertelności w badanej populacji), z dużym prawdopodobieństwem pozwala na znaczne wydłużenie tego przeżycia, co jest najważniejszą informacją dla chorych na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej. Objęcie finansowaniem ze środków publicznych terapii podtrzymującej niraparybem stanowiłoby odpowiedź na oczekiwania pacjentek i lekarzy. Udostępnienie skuteczniejszego, nowoczesnego leczenia pozwoliłoby także na zbliżenie poziomu opieki nad chorymi w Polsce do standardów europejskich – obecnie, jak wskazują dane publikowane przez WHO, umieralność z powodu raka jajnika w Polsce jest jedną z najwyższych na świecie *(WHO 2020)*.

12 Załączniki

12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 58. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[redacted]	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[redacted]	modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich opis metodyki analizy analiza kosztów walidacja modelu przeprowadzenie obliczeń i opis wyników opis ograniczeń analizy, dyskusja
[redacted]	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu
[redacted]	przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przegląd systematyczny użyteczności bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

12.2 Proponowany program lekowy

Tabela 59. Projekt programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią na pierwszą linię chemioterapii pochodnymi platyny (ICD-10 C56, C57, C48)".

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
1. Kryteria kwalifikowania: 1) histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, 2) stopień zaawansowania klinicznego według FIGO III lub IV, 3) całkowita lub częściowa odpowiedź na pierwszą linię leczenia wg kryteriów RECIST 1.1, w której zastosowano chemioterapię opartą na pochodnych platyny, 4) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG, 5) wiek powyżej 18 roku życia, 6) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: a) liczba płytek krwi większa lub równa 100 x 10^9/l, b) liczba leukocytów większa lub równa 3,0 x 10^9/l, c) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1,5 x 10^9/l, d) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl (6,3 mmol/dl), 7) wskaźniki czynności wątroby i nerek: a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),	<u>Dawkowanie</u> Niraparyb – maksymalna całkowita dawka dobowa: 300 mg. Dawkowanie, modyfikacja dawkowania, sposób oraz rytm podawania zgodnie z zapisami odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego aktualnych na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją. Chore powinny rozpocząć leczenie niraparybem nie później niż 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.	**1. Badania przy kwalifikacji do leczenia niraparybem** 1) potwierdzenie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na pierwszą linię chemioterapii pochodnymi platyny (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) w badaniu tomografii komputerowej miednicy, jamy brzusznej i klatki piersiowej. Badanie rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w przypadku wskazań klinicznych., 2) morfologia krwi z rozmazem, 3) oznaczenie w surowicy stężenia: a. kreatyniny, b. bilirubiny, 4) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT); 5) oznaczenie stężenia CA 125, 6) test ciążowy (dotyczy kobiet w okresie prokreacyjnym, u których nie wykonano radykalnego wycięcia narządu rodnego), 7) inne badania w razie wskazań klinicznych. **2. Badania laboratoryjne w trakcie leczenia niraparybem:** 1) morfologia krwi z rozmazem; zaleca się kontrolę raz na tydzień w pierwszym miesiącu terapii, następnie co miesiąc i w razie konieczności modyfikację dawkowania,
Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny	

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (w przypadku obecności przerzutów do wątroby aktywność nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy), c) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, 8) wykluczenie ciąży. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki, które były leczone niraparybem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego. **2. Określenie czasu leczenia w programie** Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia. **3. Kryteria wyłączenia z programu** 1) progresja choroby podstawowej w trakcie leczenia (wg RECIST 1.1), 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na niraparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualnej na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją,		2) oznaczenie stężenia w surowicy: a) kreatyniny, b) bilirubiny, 3) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT), 4) oznaczenie stężenia CA125, 5) inne badanie w razie wskazań klinicznych. Badania wykonuje się nie rzadziej niż 1 raz w miesiącu. **3. Monitorowanie skuteczności leczenia niraparybem** 1) oznaczenie stężenia CA125 co 1 miesiąc, lub w przypadku podejrzenia progresji choroby nowotworowej, 2) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych, 3) przy wzroście stężenia CA125 – stwierdzonym w dwóch kolejnych oznaczeniach, dokonanych w odstępie co najmniej 1 tygodnia – przekraczającym 2-krotną wartość nadiru (u chorych z wartością wyjściową poza zakresem normy) lub 2-krotnie górną granicę normy: badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; w przypadku braku objawów progresji w badaniu obrazowym (TK/RMI) kolejne badanie obrazowe wykonuje się nie wcześniej niż

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

	Zakres świadczenia gwarantowanego	
	Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
	3) wystąpienie nietolerancji leku mimo zastosowania maksymalnej redukcji dawki zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego, 4) działania niepożądane w stopniu > 3 wg klasyfikacji NCI CTC utrzymujące się ponad 28 dni, 5) karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.		za 3 miesiące, chyba że wcześniej wystąpią objawy kliniczne progresji choroby nowotworowej. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. **4. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (system monitorowania programów terapeutycznych – SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;
Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny		

12.3 Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2019

Tabela 60. Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2019.

Rok	Indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” za okres I-XII dane roku (I-XII poprzedniego roku = 100) Źródło: dane GUS (https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/temat)
2007	102,1
2008	103,4
2009	103,2
2010	102,9
2011	104,5
2012	103,2
2013	101,8
2014	100,2
2015	101,9
2016	99,2
2017	101,2
2018	102,0
2019	103,2

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Spis Tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Zejula (niraparyb) we wskazaniu zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej. 20
Tabela 2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Zejula w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej – Embase. 21
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Zejula w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej – Pubmed....22
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Zejula w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej – Cochrane Library. 22
Tabela 5. Charakterystyka metodyki i wyniki badań włączonych do przeglądu opracowań ekonomicznych. 24
Tabela 6. Charakterystyka metodyki i wyniki analizę ekonomicznej ocenionej przez NICE (*NICE GID-TA10551*). ..27
Tabela 7. Charakterystyki pacjentek wykorzystane w modelu ekonomicznym. 33
Tabela 8. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących PFS z oceną jakości dopasowania AIC/BIC. 35
Tabela 9. Wyniki dopasowania krzywych parametrycznych w wybranych punktach czasowych (PFS). 36
Tabela 10. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących OS z oceną jakości dopasowania AIC/BIC – ramię placebo (RS). 39
Tabela 11. Wyniki dopasowania krzywych parametrycznych w wybranych punktach czasowych (OS) – populacja RS. 39
Tabela 12. [redacted]. 44
Tabela 13. Parametry krzywych parametrycznych dopasowanych do danych dotyczących TTD z oceną jakości dopasowania AIC/BIC. 46
Tabela 14. Wyniki dopasowania krzywych parametrycznych w wybranych punktach czasowych (TTD). 47
Tabela 15. Punkty odcięcia zakładający remisję długookresową uwzględnione w modelu. 48
Tabela 16. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu. 49
Tabela 17. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z przebiegiem zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej (OC). 51
Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed): użyteczności związane z przebiegiem leczenia raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej. 51
Tabela 19. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności. 53
Tabela 20. Zidentyfikowane dokumenty NICE dla inhibitorów PARP stosowanych w leczeniu raka jajnika. 58
Tabela 21. Zestawienie użyteczności wykorzystanych w rekomendacjach NICE dla inhibitorów PARP stosowanych w leczeniu raka jajnika. 59

Tabela 22. Oszacowanie użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania *PRIMA* (ITT). 60
Tabela 23. Korekty użyteczności stanów zdrowia związane ze zdarzeniami niepożądanymi (analiza podstawowa). 62
Tabela 24. Cena jednostkowa produktu Zejula 100 mg x 56/84 kaps. 63
Tabela 25. Rzeczywiste zużycie niraparybu w badaniu PRIMA. 64
Tabela 26. Koszt NIR w kolejnych cyklach modelu. 65
Tabela 27. Koszty jednostkowe terapii stosowanych na dalszych etapach leczenia OC. 66
Tabela 28. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego lub chemioterapii raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. 67
Tabela 29. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia raka piersi niraparybem. 68
Tabela 30. Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania chorych z OC poza programem lekowym. 69
Tabela 31. Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania chorych z OC poza programem lekowym. 70
Tabela 32. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego. 70
Tabela 33. Średnie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. 71
Tabela 34. Schematy leczenia dalszych linii leczenia w badaniu PRIMA. 72
Tabela 35. Schematy leczenia dalszych linii leczenia przyjęte w modelu. 72
Tabela 36. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (*NFZ 180/2019*). 73
Tabela 37. Schematy leczenia dalszych linii leczenia przyjęte w modelu. 74
Tabela 38. Oszacowanie średniego kosztu leczenia po progresji. 74
Tabela 39. Koszty opieki w stanie terminalnym. 75
Tabela 40. Porównanie wyników modelu z wynikami badania *PRIMA*. 76
Tabela 41. Porównanie populacji badań *Study 19* oraz *PRIMA*. 77
Tabela 42. Zestawienie odsetków przeżycia z badania *Study 19* oraz wyników modelu. 77
Tabela 43. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa. 79
Tabela 44. Parametry uwzględnione w jedno- i dwukierunkowej analizie wrażliwości (wartości kosztowe zaokrąglono do 1 zł). 81
Tabela 45. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości. 82
Tabela 46. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu. 83
Tabela 47. Zestawienie kosztów osiąganych w modelu (analiza podstawowa). 85
Tabela 48. Zestawienie efektów zdrowotnych osiąganych w modelu (analiza podstawowa). 86
Tabela 49. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant z uwzględnieniem RSS. 86
Tabela 50. Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności – wariant bez uwzględnienia RSS. 87
Tabela 51. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa). 88
Tabela 52. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (NIR vs RS). 89
Tabela 53. Wyniki jedno- i dwukierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (NIR vs RS). 91
Tabela 54. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (NIR vs RS). 92

Zejula (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 55. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (NIR vs RS). 94
Tabela 56. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS. 97
Tabela 57. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS. 99
Tabela 58. Autorzy analizy ekonomicznej. 110
Tabela 59. Projekt programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią na pierwszą linię chemioterapii pochodnymi platyny (ICD-10 C56, C57, C48)”. 111
Tabela 60. Indeksy cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI w kategorii „Zdrowie” w latach 2007-2019. 114

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Zejula. 23
Wykres 2. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego. 32
Wykres 3. Ocena proporcjonalności hazardów dla PFS w populacji ITT badania *PRIMA*. 35
Wykres 4. Krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) – analiza podstawowa. 38
Wykres 5. Modele przeżycia całkowitego (OS) – populacja RS. 40
Wykres 6. Krzywa przeżycia całkowitego (OS) w analizie podstawowej – populacja RS. 41
Wykres 7. Krzywe przeżycia całkowitego w porównywanych ramionach modelu – wariant podstawowy. 45
Wykres 8. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do przerwania leczenia (TTD) oraz dopasowana krzywa Weibulla – analiza podstawowa. 48
Wykres 9. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem OC w stadium zaawansowanym. 53
Wykres 10. Zmiana średniej dawki niraparybu w kolejnych cyklach leczenia (*PRIMA*). 65
Wykres 11. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; NIR vs RS (z uwzględnieniem RSS). 98
Wykres 12. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności porównywanych schematów leczenia (z uwzględnieniem RSS). 99
Wykres 13. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; NIR vs RS (bez uwzględnienia RSS). 100
Wykres 14. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności porównywanych schematów leczenia NIR vs RS (bez uwzględnienia RSS). 101

Piśmiennictwo

AE Kisqali 2017 HTA Consulting sp. z o.o. sp. k. Rybocyklib (Kisqali®) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. Kraków. Listopad 2017 r. Element oceny AOTMiT w ramach zlecenia MZ 174/2018.

AKL Zejula 2021 [redacted] i wsp. Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Analiza kliniczna. Aestimo s.c. Kraków, 2021

AOTMiT 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/

APD Zejula 2021 [redacted] i wsp. Zejula (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2021

AWA 48/2020 Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48). Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Nr: OT.4331.8.2020. Data ukończenia: 03.07.2020 r.

AWA 278/2020 Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zejula (niraparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48). Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Nr: OT.4331.45.2020. Data ukończenia: 14.01.2021 r.

Barrington 2020 Barrington DA, Tubbs C, Smith HJ, Straughn JM Jr, Senter L, Cohn DE. Niraparib maintenance in frontline management of ovarian cancer: a cost effectiveness analysis. Int J Gynecol Cancer. 2020 Aug 4:ijgc-2020-001550. doi: 10.1136/ijgc-2020-001550. Epub ahead of print. PMID: 32753559.

Basta 2017 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.

ChPL Zejula Charakterystyka produktu leczniczego Zejula. EMA. Ostatnia aktualizacja: 6.11.2020r. [Dostęp w dniu 15.01.2021]

Cohn 2015 Cohn DE, Barnett JC, Wenzel L, Monk BJ, Burger RA, Straughn JM, Myers ER, Havrilesky LJ. A cost-utility analysis of NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Protocol 218: incorporating prospectively collected quality-of-life scores in an economic model of treatment of ovarian cancer. Gynecologic Oncology. 2015;136(2):293–299.

Coleman 2017 (ARIEL 3) Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, Colombo N, Weberpals JI, Clamp A, Scambia G, Leary A, Holloway RW, Gancedo MA, Fong PC, Goh JC, O'Malley DM, Armstrong DK, Garcia-Donas J, Swisher EM, Floquet A, Konecny GE, McNeish IA, Scott CL, Cameron T, Maloney L, Isaacson J, Goble S, Grace C, Harding TC, Raponi M, Sun J, Lin KK, Giordano H, Ledermann JA; ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017 Oct 28;390(10106):1949-1961.

DGL 31/12/2020 Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do

października 2020 r. Dostęp online: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7890.html, data dostępu: 14.01.2021.

Duong 2016 Duong M, Wright E, Yin L, Martin-Nunez I, Ghatage P, Fung-Kee-Fung M. The cost-effectiveness of bevacizumab for the treatment of advanced ovarian cancer in Canada. Curr Oncol. 2016;23(5):e461-e467.

Fisher 2013 Fisher M, Gore M. Cost-effectiveness of trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of women with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer in the UK: analysis based on the final survival data of the OVA-301 trial. Value Health. 2013 Jun;16(4):507-16.

Friedlander 2017 Friedlander M, Rau J, Lee CK, Meier W, Lesoin A, Kim JW, Poveda A, Buck M, Scambia G, Shimada M, Hilpert F, King MT, Debruyne P, Bologna A, Malander S, Monk BJ, Petru E, Calvert P, Herzog TJ, Barrett C, du Bois A. Quality of life in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) randomized to maintenance pazopanib or placebo after first-line chemotherapy in the AGO-OVAR 16 trial. Measuring what matters-patient-centered end points in trials of maintenance therapy. Ann Oncol. 2018 Mar 1;29(3):737-743.

Friedlander 2018 Friedlander M. et al. Quality of life in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) randomized to maintenance pazopanib or placebo after first-line chemotherapy in the AGO-OVAR 16 trial. Measuring what matters-patient-centered end points in trials of maintenance therapy. Ann. Oncol.29, 737-743 (2018).

Fujiwara 2016 Fujiwara K, Monk BJ, Lhommé C, Coleman RL, Brize A, Oaknin A, Ray-Coquard I, Fabbro M, Provencher D, Bamias A, Vergote I, DeCensi A, Zhang K, Vogl FD, Bach BA, Raspagliesi F. Health-related quality of life in women with recurrent ovarian cancer receiving paclitaxel plus trebananib or placebo (TRINOVA-1). Ann Oncol. 2016 Jun;27(6):1006-1013.

Golicki 2017 Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. Arch Med Sci. 2017 Feb 1;13(1):191-200.

Gonzalez 2020 Gonzalez R, Havrilesky LJ, Myers ER, Secord AA, Dottino JA, Berchuck A, Moss HA. Cost-effectiveness analysis comparing “PARP inhibitors-for-all” to the biomarker-directed use of PARP inhibitor maintenance therapy for newly diagnosed advanced stage ovarian cancer. Gynecologic Oncology. 2020;159(2):483–490.

Gonzalez 2020a Gonzaleza R, Havrileskya LJ, Secorda AA, Myersa ER, Dottinob JA, Mossa HA. Just OK is not OK: How well does PARP inhibitor frontline maintenance therapy need to work in biomarker negative ovarian cancer for universal treatment to represent a value-based therapeutic option? Gynecologic Oncology 159 (2020) 2–78

González-Martín 2019 (PRIMA) González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. The New England Journal of Medicine. 2019;381(25):2391–2402.

GUS 2019 Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia – tablice wynikowe. Tablica trwania życia 2019. http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx. Data dostępu: 29.09.2020 r.

Guy 2018 Guy H, Walder L, Fisher M. Cost-Effectiveness of Niraparib Versus Routine Surveillance, Olaparib and Rucaparib for the Maintenance Treatment of Patients with Ovarian Cancer in the United States. PharmacoEconomics. 2019;37(3):391–405.

Havrilesky 2009 Havrilesky LJ, Broadwater G, Davis DM, Nolte KC, Barnett JC, Myers ER, Kulasingam S. Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment. Gynecol Oncol. 2009 May;113(2):216-20. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.12.026. Epub 2009 Feb 12. PMID: 19217148; PMCID: PMC2713675.

Hettle 2015	Hettle R, Borrill J, Suri G, Wulff J. Estimating health-state utility values for patients with recurrent ovarian cancer using Functional Assessment of Cancer Therapy - General mapping algorithms. Clinicoecon Outcomes Res. 2015 Nov 26;7:615-27.
Hinde 2016	Hinde S, Epstein D, Cook A, Embleton A, Perren T, Sculpher M. The Cost-Effectiveness of Bevacizumab in Advanced Ovarian Cancer Using Evidence from the ICON7 Trial. Value in Health. 2016;19(4):431–439.
Krasner 2012	Krasner CN, Poveda A, Herzog TJ, Vermorken JB, Kaye SB, Nieto A, Claret PL, Park YC, Parekh T, Monk BJ. Patient-reported outcomes in relapsed ovarian cancer: results from a randomized Phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD alone. Gynecol Oncol. 2012 Oct;127(1):161-7.
Ledermann 2012 (Study 19)	Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med. 2012 Apr 12;366(15):1382-92.
Ledermann 2014 (Study 19)	Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014 Jul;15(8):852-61.
Ledermann 2016 (Study 19)	Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016. 17: 1579–1589.
Ługowska 2012	Lugowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. JHPOR 2012, 2 , 41-47
Mirza 2016	Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, Fabbro M, Ledermann JA, Lorusso D, Vergote I, Ben-Baruch NE, Marth C, Mądry R, Christensen RD, Berek JS, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. The New England Journal of Medicine. 2016;375(22):2154–2164.
Mirza 2019 (NOVA)	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. Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, Provencher D, Mahner S, Follana P, Waters J, Berek JS, Woie K, Oza AM, Canzler U, GilMartin 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 ENGOTOV16/NOVA Trial. Clin Oncol. 2019 Jun 7: JCO1802238. doi: 10.1200/JCO.18.02238.
Monk 2010 (OVA-301)	Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, Pujade-Lauraine E, Lisyanskaya AS, Makhson AN, Rolski J, Gorbounova VA, Ghatage P, Bidzinski M, Shen K, Ngan HY, Vergote IB, Nam JH, Park YC, Lebedinsky CA, Poveda AM. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol. 2010 Jul 1;28(19):3107-14.
Monk 2013 (GOG218)	Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 2013; 128:573–78. [PubMed: 23219660]
Monk 2014 (TRINOVA-1)	Monk BJ, Poveda A, Vergote I et al. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 799–808

Moore 2018 (SOLO-1)	Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018 Dec 27;379(26):2495-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858. Epub 2018 Oct 21. PMID: 30345884.
Muston 2020	Muston D, Hettle R, McLaurin K, Fan L, Monberg MJ. PCN72 Biomarker Testing to Guide Cost Effective Use of PARPi in Patients with Newly Diagnosed Ovarian Cancer. Value Health 2020; 23:S434
MZ 08/01/2021	ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
MZ 22/12/2020	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.
NFZ 162/2020	ZARZĄDZENIE Nr 162/2020/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 16 października 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
NFZ 180/2019	ZARZĄDZENIE Nr 97/2019/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 grudnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
NFZ 182/2019	ZARZĄDZENIE Nr 182/2019/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
NFZ 206/2020	ZARZĄDZENIE NR 206/2020/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 28 grudnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
NFZ 25/2020	ZARZĄDZENIE Nr 25/2020/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 28 lutego 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
NFZ 81/2019	ZARZĄDZENIE NR 81/2019/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
NICE GID-TA10551	Niraparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy [ID1680]. In development [GID-TA10551]. Data dostępu: 15.01.2021 r.
NICE ID1184	Ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer - rucaparib [ID1184] Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10168 Data ostatniego dostępu: 18.11.2020 r.
NICE ID1652	Olaparib with bevacizumab for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer [ID1652] Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10526 Data ostatniego dostępu: 18.11.2020 r.

NICE ID3788 Olaparib for maintenance treatment of recurrent, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer that has responded to platinum-based chemotherapy (CDF review of TA620) [ID3788]

Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10712

Data ostatniego dostępu: 18.11.2020 r.

NICE TA10747 Pembrolizumab with chemotherapy then olaparib maintenance for treating BRCA-negative advanced epithelial ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer [ID3853]

Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10747

Data ostatniego dostępu: 18.11.2020 r.

NICE TA381 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

Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/ta381

Data ostatniego dostępu: 18.11.2020 r.

NICE TA528 Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Technology appraisal guidance [TA528]. Published date: 04 July 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ta528.

NICE TA598 Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance [TA598] Published date: 28 August 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ta598

NICE TA611 Rucaparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer. Technology appraisal guidance [TA611] Published date: 13 November 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ta611.

NICE TA620 Olaparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer.

Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/ta620

Data ostatniego dostępu: 18.11.2020 r.

Oza 2018 Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, Del Campo JM, Berton-Rigaud D, Banerjee S, Scambia G, Berek JS, Lund B, Tinker AV, Hilpert F, Vázquez IP, D'Hondt V, Benigno B, Provencher D, Buscema J, Agarwal S, Mirza MR. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2018 Aug;19(8):1117-1125.

Oza 2020 Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, Colombo N, Weberpals JI, Clamp AR, Scambia G, Leary A, Holloway RW, Gancedo MA, Fong PC, Goh JC, O'Malley DM, Armstrong DK, Banerjee S, García-Donas J, Swisher EM, Cella D, Meunier J, Goble S, Cameron T, Maloney L, Mörk AC, Bedel J, Ledermann JA, Coleman RL. Patient-Centered Outcomes in ARIEL3, a Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Rucaparib Maintenance Treatment in Patients With Recurrent Ovarian Carcinoma. J Clin Oncol. 2020 Aug 24:JCO1903107. doi: 10.1200/JCO.19.03107. Epub ahead of print.

Penn 2020 Penn CA, Melissa MA, Wong, Christine Sm, Walsh. Cost-effectiveness of Maintenance Therapy Based on Molecular Classification Following Treatment of Primary Epithelial Ovarian Cancer in the United States. JAMA Network Open. 2020;3(12):e2028620.

Penn 2020a Penn CA, Wong MS, Walsh C. Cost-effectiveness of various maintenance therapies based on mutation status following first-line treatment of primary epithelial ovarian cancer in the United States. Gynecol Oncol 2020; 159(2):e14

Perren 2011 (ICON7)	Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM; ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 2011 Dec 29;365(26):2484-96. Erratum in: N Engl J Med. 2012 Jan 19;366(3):284.
Pickard 2016	Pickard AS, Jiang R, Lin HW, Rosenbloom S, Cella D. Using Patient-reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. Clin Ther. 2016 Apr;38(4):769-77.
Potemski 2015	Pod redakcją Potemski P, Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Leczenie wspomagające (aktualizacja na dzień 26.07.2015). Dostęp online: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_16_Leczenie_wspomagajace_20150226.pdf
Poveda 2020 (SOLO-2)	Poveda A, Floquent A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Pignata S, Friedlander M, Baldoni A, Park-Simon TW, Sonke GS, Lisyanskaya AS, Kim JH, Filho EA, Vergote I, Rowe P, Pujade-Lauraine E. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. JCO38,15 6002–6002 (2020).
Pujade-Lauraine 2017 (SOLO-2)	Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(9):1274-1284.
Richardson 2020	Richardsona MT, Kappb MS, Chana JE, Liangc SY, Mannc AY, Monkd BJ, Herzoge BJ, Lakomyf DS, Colemang RL, Chan JK. Upfront maintenance with anti-vascular versus PARP inhibitors in advanced ovarian cancer: A cost-effective analysis. Gynecologic Oncology 159 (2020) 2–78
Rowland 2015	Rowland MR, Lesnock JL, Farris C, Kelley JL, Krivak TC. Cost-utility comparison of neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery for treatment of advanced-stage ovarian cancer in patients 65 years old or older. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015;212(6):763.e1–8.
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
van de Vrie 2017	van de Vrie R, van Meurs HS, Rutten MJ, Naaktgeboren CA, Opmeer BC, Gaarenstroom KN, van Gorp T, Ter Brugge HG, Hofhuis W, Schreuder HWR, Arts HJG, Zusterzeel PLM, Pijnenborg JMA, van Haaften M, Engelen MJA, Boss EA, Vos MC, Gerestein KG, Schutter EMJ, Kenter GG, Bossuyt PMM, Mol BW, Buist MR. Cost-effectiveness of laparoscopy as diagnostic tool before primary cytoreductive surgery in ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2017 Sep;146(3):449-456.
van Hout 2012	van Hout, B. *et al.* Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value in Health* **15**, 708–715 (2012).
Wenzel 2005 (GOG152)	Wenzel L, Huang HQ, Monk BJ, Rose PG, Cella D. Quality-of-life comparisons in a randomized trial of interval secondary cytoreduction in advanced ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(24):5605–5612.
WHO 2020	WHO. Cancer Mortality Database. Mortality from Ovarian cancer (2016). Age-standardised rate (world). https://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm.