

# Analiza wpływu na budżet płatnika

## 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

## 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](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[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 2020 r.

**Zejuła (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 treści

Spis treści .....	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie .....	6
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA .....	11
1 Cel analizy.....	12
2 Metodyka .....	12
2.1 Porównywane scenariusze .....	13
2.2 Perspektywa analizy i dyskontowanie.....	14
2.3 Horyzont czasowy .....	14
2.4 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Zejula oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
3 Populacja docelowa.....	17
3.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	17
3.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana .....	34
3.3 Oszacowanie liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	35
3.4 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów.....	35
3.4.1 Scenariusz istniejący.....	35
3.4.2 Scenariusz nowy .....	35
4 Podsumowanie założeń wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) .....	37
4.1 Wariant maksymalny .....	38
4.2 Wariant minimalny .....	39
5 Analiza kosztów .....	40
6 Podsumowanie danych wejściowych modelu .....	42
7 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń .....	44
8 Wyniki analizy wpływu na budżet.....	45
8.1 Wariant podstawowy.....	45
8.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	45
8.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	47
8.1.3 Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na lek Zejula w scenariuszu nowym .....	49

8.2	Warianty skrajne – minimalny i maksymalny.....	49
8.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	49
8.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	50
8.3	Dodatkowa analiza wrażliwości .....	51
8.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	52
8.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	55
9	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....	57
10	Aspekty etyczne i społeczne.....	57
11	Dyskusja i ograniczenia analizy .....	58
12	Wnioski końcowe .....	60
13	Załączniki.....	62
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	62
13.2	Badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych .....	63
13.2.1	Cel i metodyka badania.....	63
13.2.2	Wyniki badania ankietowego .....	64
13.2.3	Arkusze badania ankietowego .....	66
13.3	Wnioskowany program lekowy .....	72
13.4	Szybki przegląd literatury .....	75
13.4.1	Odpowiedź na leczenie 1L CTH-Pt.....	75
13.4.1	Chorzy z rozpoznaniem raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania oraz w III lub IV stopniu zaawansowania wg FIGO .....	76
13.5	Kryteria RECIST 1.1. ....	78
	Spis Tabel .....	79
	Spis Wykresów .....	81
	Piśmiennictwo.....	82

## Wykaz skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AKL	kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wrażliwości
Bev	bewacyzumab
BRCA1	ludzki gen supresorowy zlokalizowany na chromosomie 17
BRCA2	ludzki gen supresorowy zlokalizowany na chromosomie 13
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CTH	chemioterapia
CTH-Pt	chemioterapia obejmująca zastosowanie związków platyny (karboplatyna, cisplatyna)
CR	odpowiedź całkowita (pełna) (z ang. <i>complete response</i> )
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
HTA	ocena technologii medycznej (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
kaps.	kapsułki
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIR	niraparyb
OC	zbiorczo: rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej (z ang. <i>ovarian cancer</i> )
OLA	olaparyb
PDD	najczęściej stosowana dobową dawką leku (z ang. <i>prescribed daily dose</i> )
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PD	progresja choroby (z ang. <i>progressive disease</i> )
PFS	przeżycie bez progresji (z ang. <i>progression-free survival</i> )
PR	odpowiedź częściowa (z ang. <i>partial response</i> )
RS	rutynowa obserwacja chorych (z ang. <i>routine surveillance</i> )
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
SD	choroba stabilna (z ang. <i>stable disease</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

### 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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją niraparybu (produkt leczniczy Zejula), stosowanego 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.

### Metodyka

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 (niraparyb), kapsułki twarde zawierające 100 mg niraparybu, 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)”.

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- **istniejącym**, odzwierciedlającym stan aktualny tj. sytuację, w której lek Zejula (niraparyb) nie jest refundowany we

wnioskowanym wskazaniu – przyjęto, że pacjentki aktualnie nie otrzymują aktywnego leczenia;

- **nowym**, odzwierciedlającym stan, w którym Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Zejula w ramach wnioskowanego programu lekowego; wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Zejula spowoduje objęcie aktywnym leczeniem część populacji pacjentek z rakiem jajnika, pozostających dotychczas wyłącznie na obserwacji po zakończeniu pierwszej linii chemioterapii (odpowieź całkowita lub częściowa); zgodnie z badaniem *PRIMA*, niraparyb w tym wskazaniu powoduje wydłużenie czasu do progresji choroby i tym samym odsuwa w czasie konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia.

Wynikiem głównym analizy były wydatki inkrementalne obliczone jako różnica pomiędzy rocznymi wydatkami płatnika publicznego ponoszonymi w populacji docelowej w scenariuszu nowym oraz rocznymi wydatkami płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono marzec 2022 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 marca 2022 r. do 29 lutego 2024 r. (2 lata).

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej pacjentek kwalifikujących się do zastosowania niraparybu w ramach wnioskowanego programu lekowego posłużono się polskimi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczącymi zachorowalności na raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, wynikami przeprowadzonego przeglądu literatury oraz

### 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

wynikami przeprowadzonego na potrzeby analizy badania ankietowego, w którym udział wzięło czterech ekspertów klinicznych. W oszacowaniu uwzględniono najważniejsze kryteria kwalifikacji określone w projekcie programu lekowego, w tym: potwierdzenie typu histologicznego nowotworu oraz stadium zaawansowania w momencie rozpoznania, a także odsetki odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, zastosowana w 1. linii leczenia. Za punkt wyjścia oszacowania przyjęto roczną liczbę zachorowań na raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w Polsce. Populacja docelowa obejmuje ponadto pacjentki zarówno z, jak i bez mutacji w genach BRCA1/2.

Prognozy udziałów rynkowych w scenariuszu nowym oparto o średnie oszacowanie ekspertów w ramach przeprowadzonego badania ankietowego. Natomiast w analizie wrażliwości wykonano obliczenia w wariantach zakładających wartości skrajne tego parametru, również na podstawie odpowiedzi ankietowanych ekspertów.

Oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej jest wspólne z analizą ekonomiczną (*AE Zejula 2021*). W obliczeniach przyjęto perspektywę ekonomiczną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

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]

Na analizę wpływu na budżet składają się: wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny) analizy, analiza wariantów skrajnych

(minimalnego i maksymalnego) oraz analiza wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla kluczowych parametrów modelu.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Zejula ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (*MZ 08/01/2021*).

Wszystkie obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2019, stanowiącym załącznik do wniosku refundacyjnego.

## Wyniki

### Liczebność populacji docelowej

W wariantcie podstawowym analizy, prognozowana liczebność populacji docelowej wynosi: [REDACTED] w pierwszych dwóch latach refundacji niraparybu.

Zgodnie z założeniem stopniowego wysycania populacji docelowej, liczba pacjentek rozpoczynających leczenie niraparybem w programie wynosi kolejno [REDACTED] w latach objętych horyzontem czasowym.

Uwzględniając średni czas trwania leczenia niraparybem i względną intensywność dawkowania z badania rejestracyjnego *PRIMA*, łączna liczba

### 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

rozliczonych, pełnych pacjento-terapii wyniesie: [REDACTED].

## Wariant podstawowy

### Z uwzględnieniem RSS

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Zejula w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED], w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Zejula, wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

### Bez uwzględnienia RSS

Zakładając brak implementacji instrumentów dzielenia ryzyka, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Zejula w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED].

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Zejula, wynosi w tym wariantcie kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

## Warianty skrajne

### Z uwzględnieniem RSS

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Zejula w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego:

- W wariantcie minimalnym, o odpowiednio: [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu;
- W wariantcie maksymalnym, o odpowiednio [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu czasowego.

### Bez uwzględnienia RSS

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji wnioskowanego programu wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego:

- W wariantcie minimalnym, o odpowiednio: [REDACTED] w kolejnych latach przyjętego horyzontu;
- W wariantcie maksymalnym, o odpowiednio [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu.

## Analiza wrażliwości

Największy wpływ na wydatki inkrementalne miał scenariusz, w którym przyjęto wyższy odsetek rozpoznań w stadium III-IV wg FIGO – 87% za *Narod 2016* względem 69% w wariantcie podstawowym. Spowodowało to wzrost liczebności populacji docelowej, a w konsekwencji również



wydatków w scenariuszach istniejącym, nowym oraz wydatków inkrementalnych. Uzyskane wyniki nie przekroczyły jednak poziomu uzyskanego w ramach wariantu maksymalnego (Rozdział 8.2). Z kolei duży spadek kosztów inkrementalnych wystąpił przy założeniu minimalnych udziałów rynkowych niraparybu (NIR). Poprzez wolniejsze kumulowanie się pacjentek, wydatki te były niższe o prawie o 30% w I roku i o 25% w II roku analizy.

W pozostałych scenariuszach nie odnotowano znaczących różnic w zakresie wydatków inkrementalnych względem wariantu podstawowego – około -14% przy założeniu minimalnej skuteczności 1L chemioterapii opartej na platynie oraz o ok.  $\pm$  10% w wariantach z obniżoną/podwyższoną ceną produktu Zejula. Pozostałe scenariusze prowadziły do mniej zauważalnych zmian względem wariantu podstawowego.

## Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zejula spowoduje wzrost wydatków płatnika o około [REDAKTOWANE], przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Prognozowane zwiększenie wydatków budżetowych jest związane przede wszystkim z kosztem leczenia podtrzymującego, który w scenariuszu istniejącym nie występuje. Należy przy tym zwrócić uwagę, że wyższy koszt terapii z wykorzystaniem leku Zejula jest przynajmniej w części uzasadniony jego wyższą skutecznością w stosunku do postępowania obejmującego wyłącznie obserwację pacjentek z rakiem jajnika (AKL Zejula 2021). 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 (i tylko u chorych 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 rakiem jajnika (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.

Zastosowanie produktu leczniczego Zejula w ramach programu lekowego u chorych z OC stanowi 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 z tym problemem zdrowotnym. 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

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych. W pewnym stopniu zaspokoi ona również potrzeby zdrowotne w rozważanej populacji chorych, gdyż przynajmniej dla części chorych z rozważanej populacji będzie to pierwszy nowoczesny lek refundowany w rozważanym wskazaniu w Polsce.

**Zejuła (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**

**WPŁYWU**

**NA BUDŻET PŁATNIKA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją niraparybu (produkt leczniczy Zejula), stosowanego 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 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 dwóch prezentacji leku Zejula:

- Zejula, 56 kapsułek a 100 mg,
- Zejula, 84 kapsułek a 100 mg,

w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”. Zapisy programu lekowego przedstawiono w Rozdziale 13.3.

## 2 Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla niraparybu we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji niraparybu) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (*AE Zejula 2021*);
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji 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

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej. Istotnym źródłem dla oszacowań epidemiologicznych oraz informacji dotyczących aktualnej praktyki klinicznej w rozważanym wskazaniu jest przeprowadzone na potrzeby analizy badanie ankietowe, w którym udział wzięło czterech ekspertów klinicznych. Metodę oraz wyniki badania ankietowego omówiono w Załączniku 13.2 (str. 63).

Analizę przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, oparto o alternatywne oszacowania liczebności populacji docelowej dla niraparybu. W ramach walidacji modelu przeprowadzono również analizę wrażliwości, w ramach której zmieniano wartości istotnych parametrów modelu i generowano wyniki przy nowych ustawieniach (szczegóły zawiera Rozdział 8.3, str. 51).

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2019. W załączonym arkuszu obliczeniowym wszystkie obliczenia przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie, dla zachowania przejrzystości prezentacji wyników i założeń, przedstawiono wartości zaokrąglone.

## 2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

**Scenariusz istniejący** obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Zejula (niraparyb) nie jest refundowany w rozważanym wskazaniu w całym horyzoncie czasowym analizy. W scenariuszu istniejącym w populacji docelowej, po odpowiedzi na pierwszą linię leczenia opartego na chemioterapii związkami platyny, nie jest stosowane aktywne leczenie, a wyłącznie okresowe monitorowanie pacjentek (z ang. *routine surveillance*, RS).

**Scenariusz nowy** odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Zejula we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Zejula spowoduje objęcie aktywnym leczeniem część populacji pacjentek z rakiem jajnika, pozostających dotychczas wyłącznie na obserwacji po zakończeniu pierwszej linii chemioterapii (odpowiedź całkowita lub częściowa). Zgodnie z badaniem *PRIMA*, niraparyb w tym wskazaniu powoduje wydłużenie czasu do progresji choroby i tym samym odsuwa w czasie konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia.

### 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 Perspektywa analizy i dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych w analizie wpływu na budżet w sytuacji, w której nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (*AOTMiT 2016*). W związku z powyższym, ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet z założenia przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (*AOTMiT 2016*).

## 2.3 Horyzont czasowy

W wytycznych oceny technologii medycznych w analizie wpływu na budżet zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (*AOTMiT 2016*).

W niniejszej analizie oszacowano roczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Zejula w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji niraparybu we wnioskowanym wskazaniu. Przyjęta długość horyzontu czasowego pozwala na objęcie nim czasu obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii ze środków publicznych (*AOTMiT 2016*). Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono marzec 2022 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 marca 2022 r. do 29 lutego 2024 r.

Modelowanie przepływu pacjentek w programie lekowym oraz wydatków płatnika publicznego przeprowadzono w miesięcznych cyklach, w których wyznaczano koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach. Długość cyklu modelu w analizie wpływu na budżet wynosi 1 miesiąc i jest zgodna

### **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

z długością cyklu w analizie ekonomicznej *AE Zejula 2021*, na podstawie której określano wydatki płatnika w kolejnych cyklach leczenia niraparybem oraz w ramieniu komparatora.

## 2.4 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 uzyskano całkowitą lub częściową 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 13.3).

[Redacted text] (szczegóły: zob. Tabela 1).

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
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 <sup>1)</sup>	[Redacted]	[Redacted]
Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>	[Redacted]	[Redacted]
Cena hurtowa <sup>3)</sup>	[Redacted]	[Redacted]
Grupa limitowa <sup>4)</sup>	[Redacted]	[Redacted]
Podstawa limitu	[Redacted]	[Redacted]
PDD <sup>5)</sup>	[Redacted]	[Redacted]
Liczba PDD w opakowaniu	[Redacted]	[Redacted]
Cena hurtowa / PDD	[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





### 3 Populacja docelowa

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 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*). W dalszej części analizy postugiwano się zamiennie pełnym określeniem populacji lub skrótami „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 rozpoznawcze wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych zostały przyjęte analogicznie, jak w istniejącym programie lekowym dla olaparybu w podobnym wskazaniu: program 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). Populacja wnioskowana jest zgodna z populacją badania rejestracyjnego dla niraparybu (*PRIMA, González-Martín 2019*).

#### 3.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

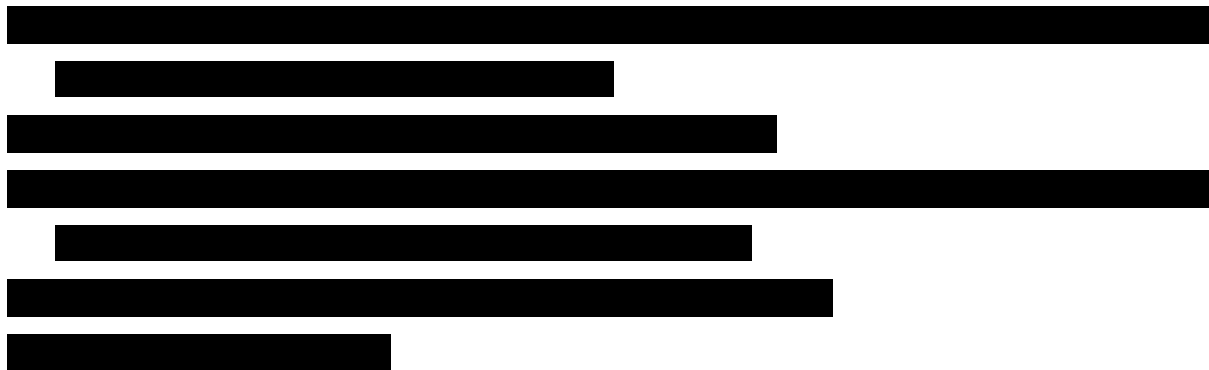
W oszacowaniu liczebności pacjentek kwalifikujących się do zastosowania produktu Zejula (niraparyb) w ramach wnioskowanego programu lekowego posłużono się polskimi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczącymi zachorowalności na nowotwór złośliwy jajnika, nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej oraz nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów płciowych, danymi statystycznymi NFZ, wynikami przeprowadzonego badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych, reprezentujących największe ośrodki w całej Polsce (Rozdział 13.2) oraz publikowanymi badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi odnalezionymi w ramach szybkiego przeglądu literatury (Rozdział 13.4).

Oszacowanie liczebności populacji w dalszej części rozdziału przedstawiono dla 2022 r., w którym założono rozpoczęcie refundacji produktu Zejula w rozważanym wskazaniu (od początku marca).

#### Zejula (niraparyb)

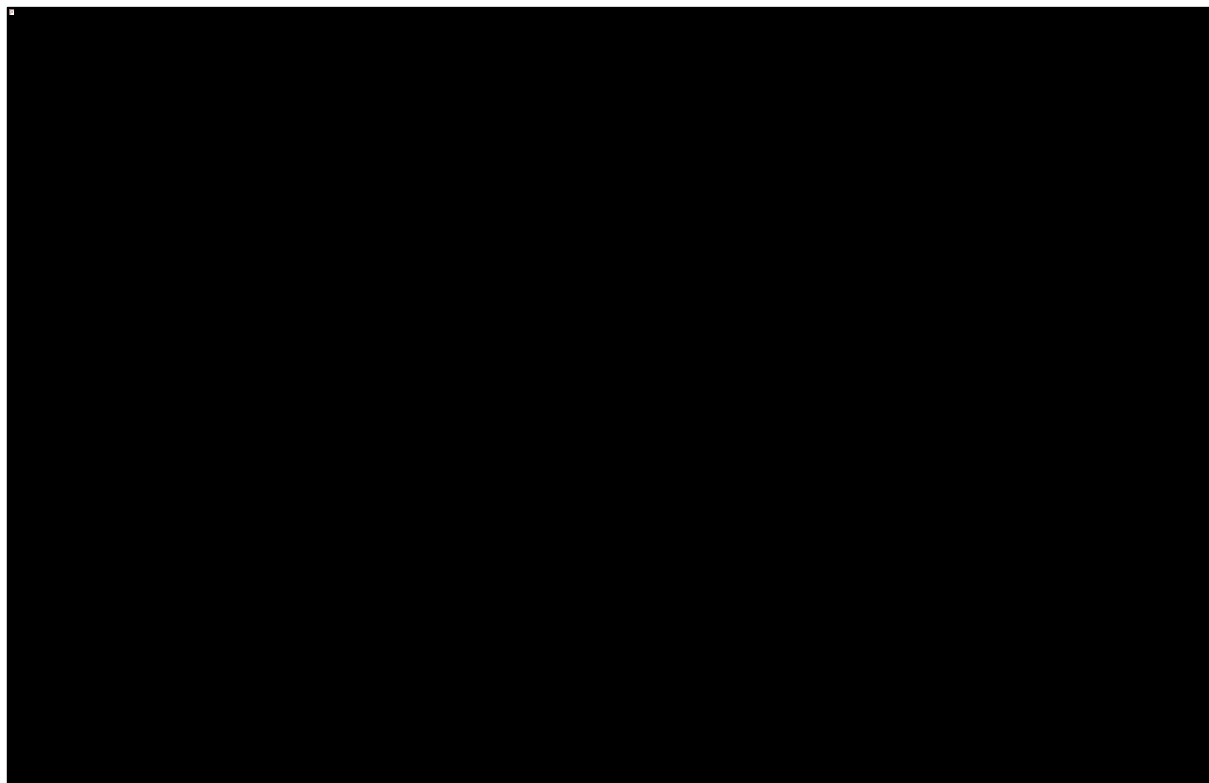
w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” (projekt opisu programu przedstawiono w Załączniku 13.3, str. 72), wśród głównych kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia niraparybem w ramach programu należy wymienić:



Oszacowanie liczebności populacji w wariancie podstawowym przeprowadzono w oparciu o schemat przedstawiony na poniższym wykresie (zob. Wykres 1).

Wykres 1. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla niraparybu w ramach leczenia zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (na rok 2022).



**Zejula (niraparyb)**

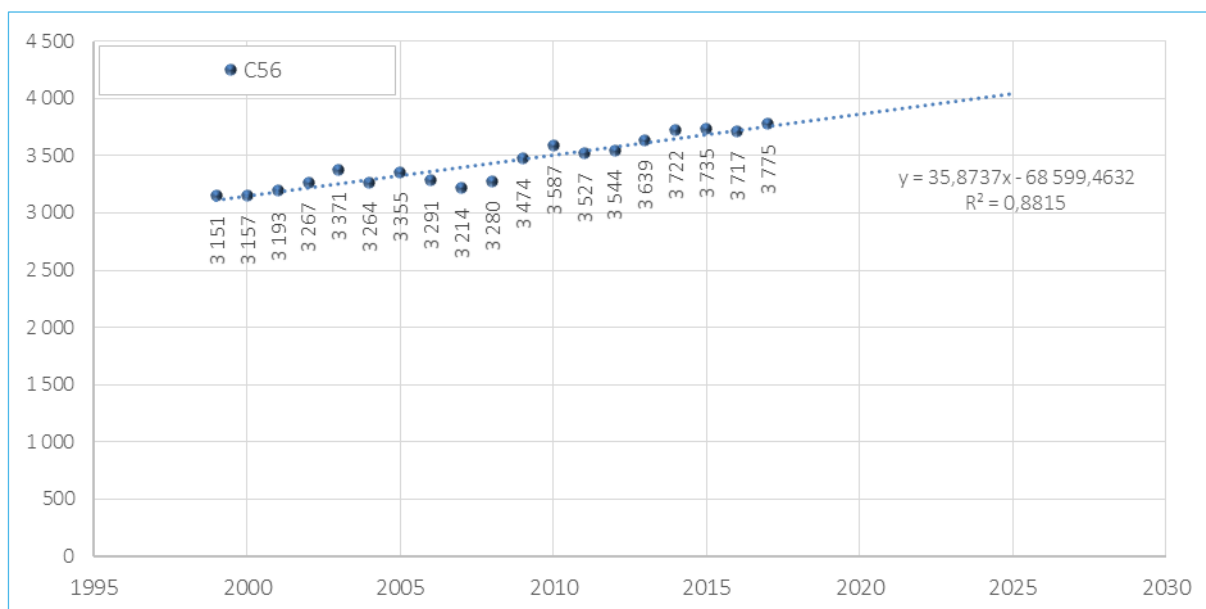
w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Schemat oszacowania populacji uwzględnia wymienione powyżej kryteria kwalifikacji do programu, z pominięciem kryterium dotyczącego stanu sprawności według ECOG. Konserwatywnie założono, że kryterium to nie będzie istotnie ograniczać populacji docelowej, choć można przypuszczać, że dominująca większość pacjentek na tym etapie choroby znajduje się w stanie sprawności określonym według skali ECOG na 0 bądź 1. W dalszych podpunktach omówiono kolejne etapy oszacowania.

### Zachorowalność na raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej

Do oszacowania zapadalności na raka jajnika, jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów. KRN podaje coroczną liczbę unikalnych pacjentów, którzy zachorowali na raka jajnika (kod ICD C.56), raka jajowodu (kod ICD C.57) oraz pierwotnego raka otrzewnej (kod ICD C.48) w danym roku (najnowsze dane dostępne dla 2017 r.). Dane raportowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów wskazują na łącznie **4 012 nowych zachorowań** na te nowotwory w 2017 roku (KRN 2020).

Obserwując przebieg liczby nowych zachorowań zarejestrowanych w KRN w latach 1999-2017 ( ) w przypadku nowotworu złośliwego jajnika można zaobserwować względnie liniowy trend wzrostowy. Istotnie, dopasowany do danych historycznych trend liniowy wykazuje się bardzo dobrym dopasowaniem (wartość  $r^2 = 0,88$ ). Wykres 2. Zachorowalność na raka jajnika w Polsce (dane historyczne KRN).



### 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 3. Zachorowalność na raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w Polsce (dane historyczne KRN).

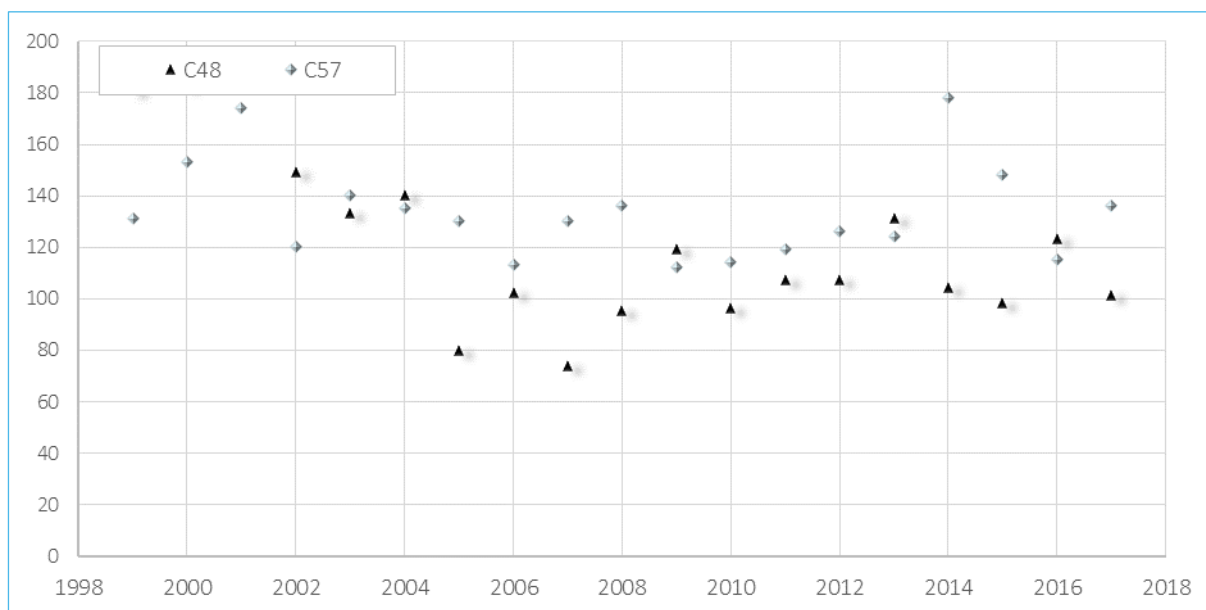


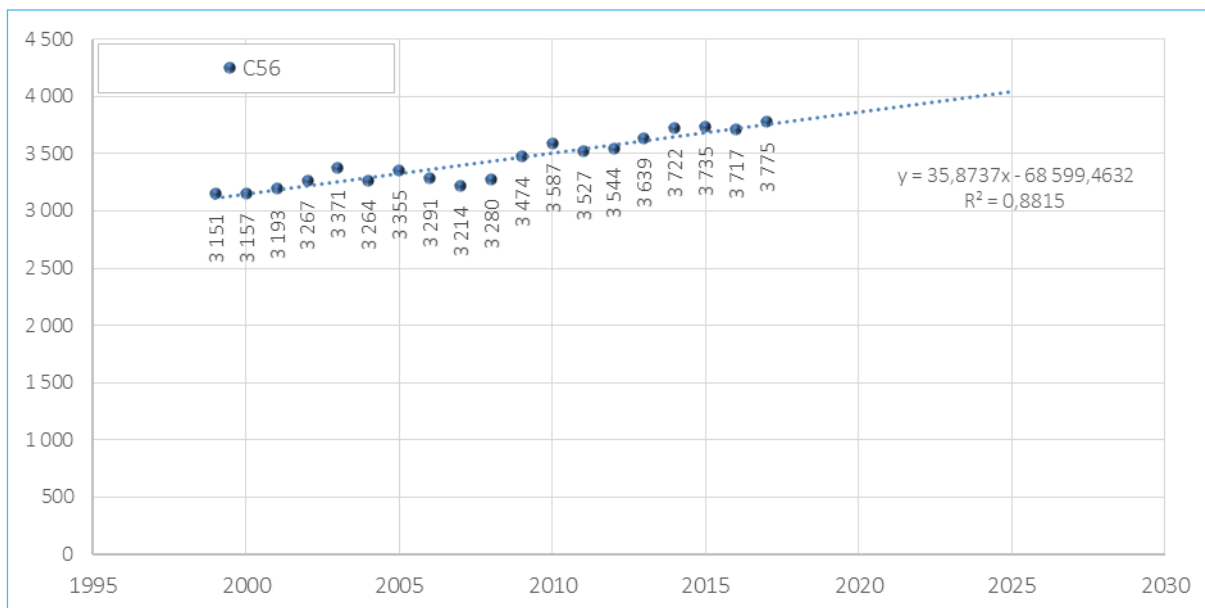
Tabela 2. Zachorowalność na raka jajnika, jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w Polsce (dane historyczne KRN).

Wskazanie	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
C48	181	183	186	149	133	140	80	102	74	95
C56	3151	3157	3193	3267	3371	3264	3355	3291	3214	3280
C57	131	153	174	120	140	135	130	113	130	136
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	-
C48	119	96	107	107	131	104	98	123	101	-
C56	3474	3587	3527	3544	3639	3722	3735	3717	3775	-
C57	112	114	119	126	124	178	148	115	136	-

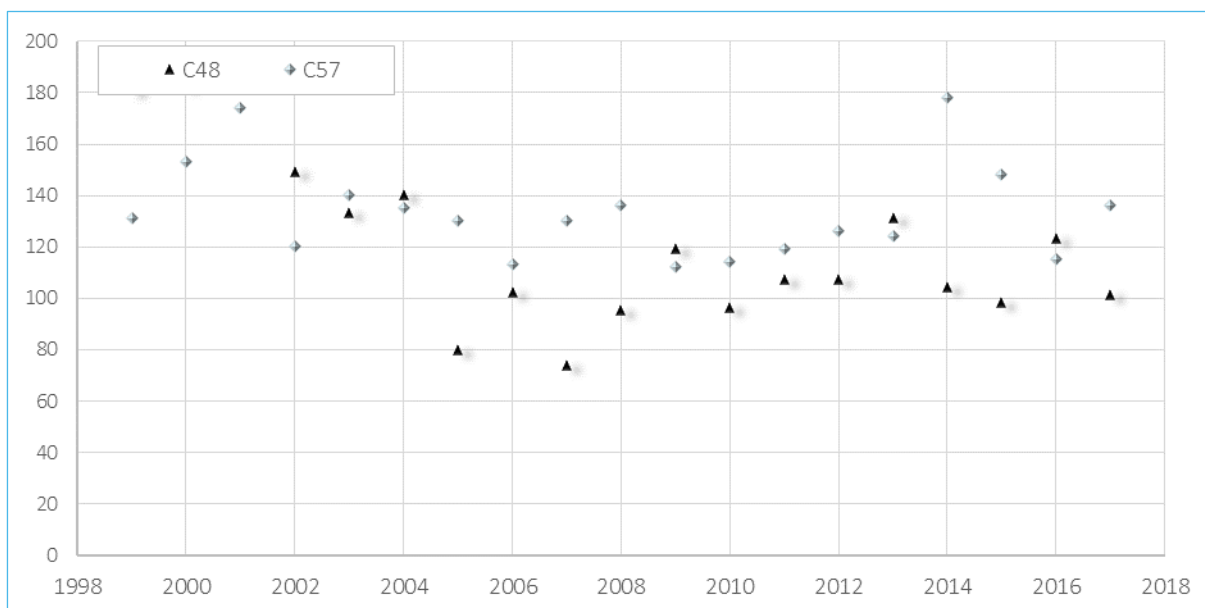
#### Zejula (niraparyb)

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 2. Zachorowalność na raka jajnika w Polsce (dane historyczne KRN).



Wykres 3. Zachorowalność na raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w Polsce (dane historyczne KRN).



W analizie do wyznaczenia liczby nowych zachorowań na **raka jajnika** w kolejnych latach horyzontu czasowego (2022-2024) wykorzystano liniową ekstrapolację trendu zachorowań z lat 1999-2017. Po przeliczeniu na pierwszy rok horyzontu analizy wpływu na budżet (2022 r.), prognozowana liczba nowych zachorowań na raka jajnika (kod ICD C.56) wynosi **3 937 nowych przypadków**.

#### 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

Natomiast liczba nowych zachorowań na raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej utrzymuje się na relatywnie stałym poziomie i trudno jest określić jakikolwiek trend na podstawie dostępnych danych. W związku z tym oszacowano średnioroczną liczbę nowych zachorowań z przedziału lat 1999-2017. W analizie przyjęto, że rocznie rozpoznawane są średnio **122** przypadki **pierwotnego raka otrzewnej** (kod ICD C.48) oraz **133** pacjentki z **rakiem jajowodu** (kod ICD C.57), i są to liczby stałe w przyjętym horyzoncie czasowym.

Prognozę na kolejne lata horyzontu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Prognoza liczby nowych zachorowań na raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w Polsce.

Rok analizy	Prognozowana liczba nowych rozpoznań			
	C48	C56	C57	C48 + C56 + C57
2022 rok	122	3 937	133	4 192
2023 rok	122	3 973	133	4 228
2024 rok	122	4 009	133	4 264
2025 rok	122	4 045	133	4 300

**Pacjentki z rozpoznaniem raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO III lub IV**

W celu oszacowania udziału chorych na niskozróżnicowanego raka jajnika, rozpoznanych w stopniu zaawansowania III lub IV wg FIGO, przeprowadzono szybki przegląd literatury, którego wyniki zostały przedstawione w Rozdziale 13.4.113.4.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi FIGO (*Prat 2014*) około 90% przypadków raka jajnika to nowotwory pochodzenia nabłonkowego, wśród których wyróżnia się m.in. podtyp niskozróżnicowany. W wytycznych FIGO (*Prat 2014*) przedstawiono następującą klasyfikację wraz z częstością występowania:

- niskozróżnicowany rak surowiczy, z ang. *high-grade serous carcinoma*, HGSC (70%);
- rak endometrialny, z ang. *endometrioid carcinoma*, EC (10%);
- rak jasnokomórkowy, z ang. *clear-cell carcinoma*, CCC (10%);
- rak śluzowy, z ang. *mucinous carcinoma*, MC (3%);
- zróżnicowany rak surowiczy, z ang. *and low-grade serous carcinoma*, LGSC (<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

Stopień zróżnicowania histologicznego, określane w zależności od przewagi elementów gruczołowych lub litych: G1 dobrze zróżnicowane, G2 średnio oraz G3 źle zróżnicowane, ma duże znaczenie prognostyczne w raku jajnika. Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjentki z rozpoznaniem raka jajnika w niskim stopniu zróżnicowania (z ang. *high grade*, G2 lub G3).

Biorąc pod uwagę łączną liczbę nowo diagnozowanych chorych z rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej, która na rok 2022 wynosi 4 192 (3 937 + 133 + 122) chore, podgrupa z nowotworem niskozróżnicowanym wyniesie **3 773** (4 192 x 90%) osoby.

Zaawansowanie w nowotworach jajnika określa się w stopniach chirurgiczno-patomorfologicznych, aktualna klasyfikacja Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (ang. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO) została wprowadzona w 2014 roku (*Basta 2017*). Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym do leczenia niraparybem będą kwalifikowane chore w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO.

Tabela 4. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego wg FIGO: stopień III, IV (*Basta 2017*).

Stopień zaawansowania wg FIGO	Charakterystyka stopnia
Stopień III	nowotwór obejmujący 1 lub 2 jajniki, lub jajowód/jajowody, lub pierwotny rak otrzewnej z przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych
Stopień IV	odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej)

Odsetek chorych na raka jajnika w niskim stopniu zróżnicowania (HGSC) oraz typu endometrialnego (EC) rozpoznanych w stopniu zaawansowania III lub IV wg FIGO zaczerpnięto z badania *Peres 2019b*. Celem pracy *Peres 2019b* było ustalenie zależności czasu przeżycia chorych na raka jajnika i typu histopatologiczny w jakim została zdiagnozowana choroba. Głównym atutem badania jest wielkość ocenianej populacji, która wyniosła aż **28 118** przypadków nabłonkowego raka jajnika zdiagnozowanych w latach 2004-2016, zidentyfikowanych w ramach programu SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) z 20 obszarów geograficznych Stanów Zjednoczonych, z uwzględnieniem możliwości przeprowadzenia analizy przeżycia. Szczegółowy opis badania przedstawiono w załączniku w Rozdziale 13.4. W populacji włączonej do pracy *Peres 2019b* chore na raka jajnika w niskim stopniu zróżnicowania stanowiły 63,4% (17 837 z 28 118), natomiast typ endometrialny został potwierdzony u 9,9% chorych (2 782 z 28 118). Podobny udział wymienionych podtypów histologicznych podają wytyczne FIGO, gdzie mowa jest o raku surowiczym HGSC obecnym u 70% pacjentek oraz o raku endometrialnym, występującym u 10% chorych (*Prat 2014*).

#### 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

Oszacowana w wariancie podstawowym liczba rozpoznań raka jajnika w niskim stopniu zróżnicowania oraz z typem endometrialnym, stanowiąca iloczyn rocznej liczby nowych rozpoznań raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej oraz odsetków rozpoznań w niskim stopniu zróżnicowania (63,4%) oraz z typem endometrialnym (9,9%) z badania *Peres 2009b* wynosi **2 767 przypadków** w 2022 roku.

W badaniu *Peres 2019b* wśród pacjentek z surowiczym rakiem jajnika w niskim stopniu zróżnicowania oraz z typem endometrialnym w momencie diagnozy przerzuty (FIGO III lub IV) zostały potwierdzone u kolejno 78% (13 898 z 17 837) oraz 12% (330 z 2 787) chorych, co pozwala na oszacowanie ważonego odsetka w stadium III-IV na poziomie 69,0%. Podobną wartość (70%) podają także polskie wytyczne (*Ba-sta 2017*). Podobnie, w badaniu *Peres 2019b* wyróżniono wspólną kategorię zaawansowania choroby, „*distant*” określoną jako wszystkie pacjentki w stadiach FIGO III-A, III-B, III-C, III-NOS i IV, zatem źródło to w pełni odpowiada przyjętemu podejściu w oszacowaniu populacji docelowej dla niraparybu we wnioskowanym wskazaniu.

Łączna liczba pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania lub z typem endometrialnym, w III lub IV stopieniu zaawansowania klinicznego według FIGO wynosi zatem **1 909** ( $2\,767 \times 69,0\%$ ) w 2022 roku.

W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowy wariant zakładający odsetek chorych z rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej w stopniach III-IV wg FIGO, pochodzący z publikacji *Narod 2016*. Jest to opracowanie, które podobnie jak *Peres 2019b* wykorzystuje dane amerykańskie z rejestru SEER lecz starsze i dla mniej licznej populacji. W publikacji tej podano, iż wśród chorych zdiagnozowanych z rakiem jajnika, 87% stanowiły pacjentki w stadiach III-IV (11 484/13 200).

#### **Pacjentki z całkowitą lub częściową odpowiedzią na pierwszą linię leczenia, w której zastosowano chemioterapię opartą na pochodnych platyny**

Jednym z głównych kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego jest występowanie u pacjentek całkowitej lub częściowej odpowiedzi na pierwszą linię leczenia wg kryteriów RECIST 1.1 (Rozdział 13.5), w której zastosowano chemioterapię opartą na pochodnych platyny (karboplatyna lub cisplatyna).

W pierwszej kolejności oszacowano liczbę chorych na raka jajnika, które aktualnie otrzymują chemioterapię pierwszej linii opartą na pochodnych platyny. W tym celu wykorzystano wyniki badania ankietowego wśród polskich ekspertów klinicznych (szczegółowe wyniki badania ankietowego przedstawione

**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 Rozdziale 13.2), a także statystyki NFZ dotyczące liczby chorych na zaawansowanego raka jajnika leczonych bewacyzumabem w ramach programu lekowego B.50., ze względu na stosowanie tego leku w skojarzeniu ze związkami platyny. Należy przy tym pamiętać, że populacja docelowa dla leku Zejula obejmuje pacjentki, które nie są kwalifikowane do bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia (oraz nie-liczne pacjentki, które uzyskały odpowiedź na leczenie skojarzone bewacyzumabem z chemioterapią, ale wcześniej zakończyły stosowanie bewacyzumabu **z przyczyn innych, niż progresja**).

Na podstawie Statystyk NFZ dotyczących liczby chorych leczonych bewacyzumabem w ramach programu lekowego „B.50 Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika” z lat 2017-2019 oszacowano średnioroczną liczbę nowych chorych włączonych do tego programu. Na podstawie różnic skumulowanych liczebności chorych oszacowano miesięczne liczby nowych chorych w programie lekowym.

Tabela 5. Zestawienie danych dotyczących liczby leczonych w programie B.50. (za <https://statystyki.nfz.gov.pl/>).

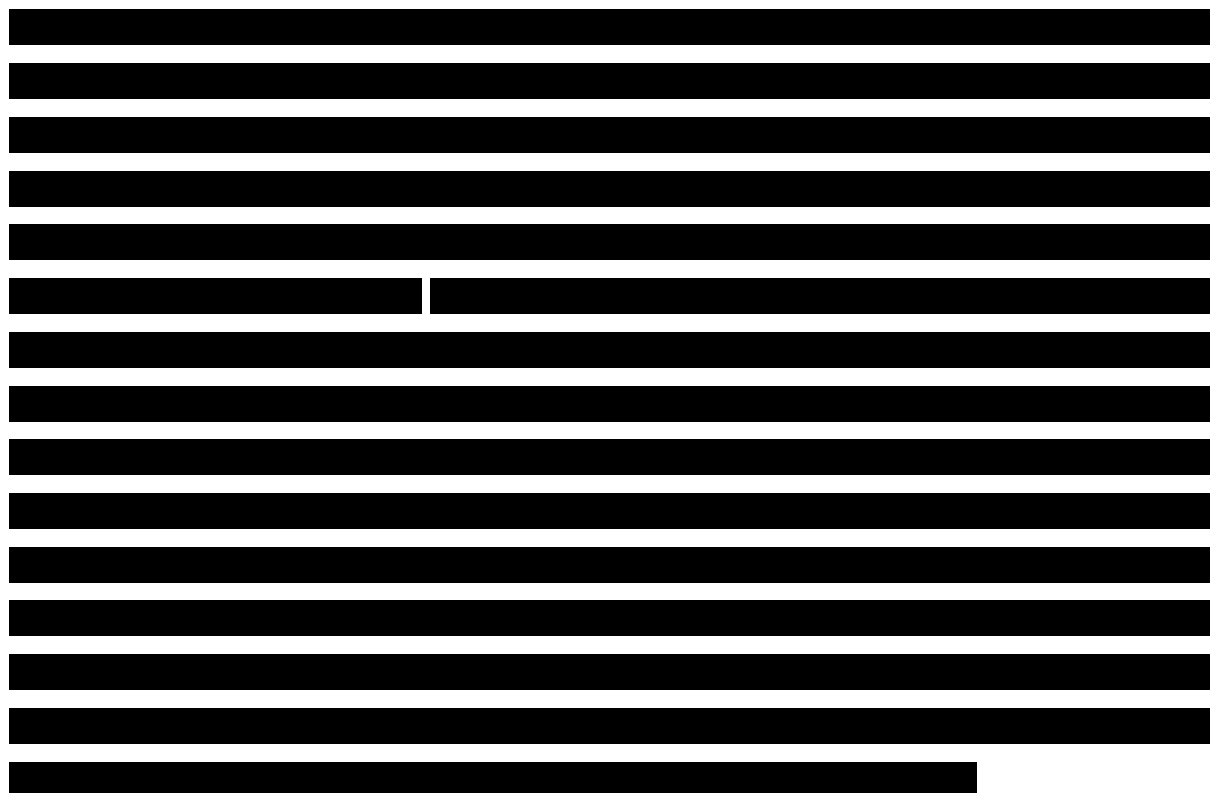
Okres [miesiąc]	L. pacjentek w programie w danym miesiącu	L. pacjentek w programie, skumulowana od stycznia 2017	Nowe pacjentki (obliczenie)
sty. 2017	411	411	46
lut. 2017	414	464	53
mar. 2017	417	510	46
kwi. 2017	423	552	42
maj. 2017	440	598	46
cze. 2017	431	646	48
lip. 2017	443	695	49
sie. 2017	455	738	43
wrz. 2017	465	785	47
paź. 2017	462	826	41
lis. 2017	438	866	40
gru. 2017	452	912	46
sty. 2018	458	963	51
lut. 2018	426	1 000	37
mar. 2018	455	1 057	57
kwi. 2018	440	1 088	31
maj. 2018	447	1 135	47
cze. 2018	448	1 180	45
lip. 2018	439	1 228	48
sie. 2018	434	1 269	41
wrz. 2018	417	1 313	44

#### 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

Okres [miesiąc]	L. pacjentek w programie w danym miesiącu	L. pacjentek w programie, skumulowana od stycznia 2017	Nowe pacjentki (obliczenie)
paź. 2018	411	1 355	42
lis. 2018	413	1 402	47
gru. 2018	424	1 441	39
sty. 2019	431	1 483	42
lut. 2019	419	1 530	47
mar. 2019	445	1 584	54
kwi. 2019	441	1 628	44
maj. 2019	452	1 679	51
cze. 2019	445	1 718	39
lip. 2019	468	1 775	57
sie. 2019	487	1 825	50
wrz. 2019	464	1 857	32
paź. 2019	470	1 901	44
lis. 2019	455	1 947	46
gru. 2019	444	1 989	42

Na tej podstawie oszacowano roczne liczby nowych pacjentek włączanych do programu lekowego B.50 – w 2017 roku było to 547 chorych, w 2018 roku – 529 pacjentki, a w 2019 roku 548 chorych. ██████████



#### 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 kolejnym kroku oszacowania liczebności populacji docelowej ustalono, ile chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej uzyskuje odpowiedź na leczenie pierwszej linii chemioterapii zawierającej związku platyny. Udział chorych, u których występuje odpowiedź na leczenie związkami platyny w pierwszej linii oszacowano na podstawie badań klinicznych odnalezionych w wyniku szybkiego przeglądu (Rozdział 13.4.1).

Tabela 6. Udział chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią na leczenie pierwszej linii chemioterapii zawierającej związku platyny (CTH-Pt).

Źródło	CTH-Pt	Odpowiedź		
		Całkowita (CR)	Częściowa (PR)	CR + PR
<i>Du Bois 2010</i>	Paklitaksel + karboplatyna	34,83%	35,32%	70,15%
<i>Du Bois 2006</i>	Paklitaksel + karboplatyna	37,84%	22,16%	60,00%
<i>Van der Burg 2014</i>	Paklitaksel + cis/karboplatyna	74,31%	14,68%	88,99%
<i>Vasey 2004</i>	Paklitaksel + karboplatyna	28,00%	31,00%	59,00%

#### 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

Źródło	CTH-Pt	Odpowiedź		
		Całkowita (CR)	Częściowa (PR)	CR + PR
McGuire 1996	Paklitaksel + cisplatyna	51,00%	22,00%	73,00%
Piccart 2000	Paklitaksel + cisplatyna	40,74%	17,90%	58,64%
Muggia 2000	Paklitaksel + cisplatyna	43,55%	23,39%	66,94%
	Średnia	44,32%	23,78%	<b>68,10%</b>

Na podstawie zidentyfikowanych danych klinicznych oszacowano, że średnio całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie chemioterapię pierwszego rzutu zawierającą związki platyny uzyskuje łącznie 68,1% pacjentek

### Liczebność populacji docelowej

Poszczególne etapy oszacowania liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do stosowania niraparybu dla lat 2022-2023, przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Zejula (niraparyb)^.

Parametr	2022	2023
Prognozowana liczba chorych (KRN): C48+ C56+C57	4 192	4 228
<i>udział nowotworów złośliwych pochodzenia nabłonkowego (Prat 2014): 90,0%</i>		
Liczba chorych z nowotworem złośliwym pochodzenia nabłonkowego	3 773	3 805
<i>udział chorych z nowotworem o niskim stopniu zróżnicowania lub z typem endometrialnym (Peres 2019b): 73,3%</i>		

### 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	2022	2023
Liczba chorych z nowotworem o niskim stopniu zróżnicowania lub z typem endometrialnym	2 767	2 790
<i>udział chorych z pierwotnym rozpoznaniem w stadium III-IV (Peres 2019b): 69,0%</i>		
Liczba chorych z rozpoznaniem raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO III lub IV	1 909	1 925
<i>udziały: 1L CTH + Pt</i>		
Liczba chorych: 1L CTH + Pt		
<i>Odsetek chorych z odpowiedzią na 1L CTH-Pt (Przegląd literatury): 68,10%</i>		
<b>Liczebność populacji docelowej (na lata kalendarzowe 2022-2023)</b>		

Bev – bewacyzumab;

^ Tabela przedstawia zaokrąglone odsetki oraz zaokrąglone wyniki obliczeń; szczegółowe (niezaokrąglone) wartości oraz obliczenia są zawarte w modelu;

\*

\*\* wartość zmienna w kolejnych latach analizy, zależna od odsetka chorych które otrzymywały CTH-Pt i Bev.

## Liczebność populacji docelowej – warianty skrajne

Poza podstawowym, najbardziej prawdopodobnym oszacowaniem liczebności populacji docelowej na podstawie zidentyfikowanych danych możliwe było wykonanie dwóch alternatywnych oszacowań: (I) w oparciu o dane z Analizy weryfikacyjnej dla leku Lynparza (AWA 48/2020), oraz (II) na podstawie wyników badania ankietowego.

### (I) Wariant minimalny oszacowania liczebności populacji docelowej

W wariantcie minimalnym podstawę oszacowania stanowi populacja pacjentek na raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej, które po raz pierwszy były leczone chemioterapią. Takie dane aktualne na 2018 rok, zostały opublikowane w analizie weryfikacyjnej dla leku Lynparza (olaparyb), ocenianego we wskazaniu do leczenia podtrzymującego u chorych z zaawansowanym, nowo

**Zejuła (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

zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA. W dokumencie Agencji podano, że wg NFZ, w 2018 roku liczba pacjentek, które po raz pierwszy były leczone chemioterapią wyniosła **3 396** (13 pacjentek z rozpoznaniem C48, 3 375 pacjentek z rozpoznaniem C56 i 8 pacjentek z rozpoznaniem C57), (*AWA 48/2020*). Należy tutaj zaznaczyć, że zgodnie z zaleceniami PTGO, większość chorych z rakiem jajnika ma wskazania do leczenia systemowego. Odstąpienie od pooperacyjnej chemioterapii jest możliwe jedynie w nielicznej grupie chorych w stopniu IA lub IB (wg FIGO) G1, G2 (grupa dobrego rokowania). Więc można uznać, że powyższa liczba (3 396) to chore w stadium nawet od IC do IV (*Basta 2017*). Pozostałe założenia przyjęte w wariantcie minimalnym oszacowania populacji docelowej są takie same jak w oszacowaniu dla wariantu podstawowego.

Podsumowując wariant minimalny oszacowania liczebności populacji docelowej został wykonany w następujących etapach:

- liczba pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu oraz z pierwotnym rakiem otrzewnej, które po raz pierwszy są leczone chemioterapią równa **3 396** została zaczerpnięta z analizy weryfikacyjnej dla leku Lynparza; ponieważ były to dane na 2018 rok, całe oszacowanie zostało wykonane na 2018 rok i dopiero w ostatnim kroku przeliczone zostało na horyzont czasowy analizy (patrz: Tabela 9);
- udział nowotworów pochodzenia nabłonkowego zaczerpnięto z wytycznych *Prat 2014*;
- udział chorych na raka jajnika w niskim stopniu zróżnicowania oraz z typem endometrialnym wg FIGO rozpoznanych w III lub IV stadium zaawansowania zaczerpnięto z badania *Peres 2019b*;
- udział pacjentek przerywających leczenie bewacyzumabem przed upływem 12 tygodni licząc od momentu zakończenia leczenia opartego na platynie oszacowano na podstawie Statystyk NFZ oraz wyników badania ankietowego;
- odsetek chorych, u których występuje całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie chemioterapię pierwszego rzutu zawierającą związki platyny oszacowano na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w wyniku szybkiego przeglądu literatury (Rozdział 13.4);
- w ostatnim etapie oszacowano liczebność populacji docelowej na 2022 rok i 2023 rok – założono stałą proporcję tej liczby względem oszacowania z wariantu podstawowego.

Poszczególne etapy oszacowania minimalnej liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do stosowania niraparybu w 2018 roku, przedstawia Tabela 7.

#### 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 8. Wariant minimalny: oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Zejula (niraparyb)^.

Parametr	2018 r.
Liczba pacjentek otrzymujących chemioterapię po raz pierwszy (AWA 48/2020): C48+ C56+C57	3 396
<i>udział nowotworów złośliwych pochodzenia nabłonkowego (Prat 2014):</i>	90,0%
Liczba chorych z nowotworem złośliwym pochodzenia nabłonkowego	3 056
<i>udział chorych z nowotworem o niskim stopniu zróżnicowania lub z typem endometrialnym (Peres 2019b):</i>	73,3%
Liczba chorych z nowotworem o niskim stopniu zróżnicowania lub z typem endometrialnym	2 241
<i>udział chorych z pierwotnym rozpoznaniem w stadium III-IV (Peres 2019b):</i>	69,0%
Liczba chorych z rozpoznaniem raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO III lub IV	1 547
<i>udziały: 1L CTH + Pt</i>	
Liczba chorych: 1L CTH + Pt	
<i>Odsetek chorych z odpowiedzią na 1L CTH-Pt (Przegląd literatury):</i>	68,10%
<b>Liczba chorych</b>	

^ Tabela przedstawia zaokrąglone odsetki oraz zaokrąglone wyniki obliczeń; szczegółowe (niezaokrąglone) wartości oraz obliczenia są zawarte w modelu.

\*

Tabela 9. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w wariantcie minimalnym – ekstrapolacja proporcjonalna względem wariantu podstawowego.

	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant podstawowy						
Wariant minimalny						

#### 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

## (II) Wariant maksymalny oszacowania liczebności populacji docelowej

Wariant maksymalny oszacowania liczebności populacji docelowej został wykonany w znacznym stopniu w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród czterech polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w ginekologii onkologicznej. W celu zwiększenia wiarygodności przeprowadzonego oszacowania, do obliczeń wykorzystano średnią ważoną z odpowiedzi ekspertów, za wagę przyjęto liczbę chorych leczonych osobiście przez każdego eksperta klinicznego w ostatnim roku. Szczegółowy opis metodyki oraz wyników badania ankietowego przedstawiono w Rozdziale 13.2.

Pierwszym etapem oszacowania, podobnie jak w wariancie podstawowym, była prognoza liczby nowych rozpoznań na raka jajnika (kod ICD C.56), raka jajowodu (kod ICD C.57) oraz pierwotnego raka otrzewnej (kod ICD C.48) na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów. Opis założeń na podstawie których wykonano ekstrapolację na lata 2022-2023 przedstawiono w Rozdziale 3.1. Następnie w oparciu o informacje uzyskane od polskich ekspertów klinicznych oszacowano liczbę pacjentów spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji dotyczące typu histologicznego nowotworu, stopnia zaawansowania, a następnie udziału chorych otrzymujących leczenie pierwszej linii schematami ze związkami platyny. Udział chorych, u których uzyskano odpowiedź na pierwszą linię leczenia w której zastosowano chemioterapię oparta na pochodnych platyny, podobnie jak w wariancie podstawowym oszacowania, zaczerpnięto z badań klinicznych.

Podsumowując wariant maksymalny oszacowania liczebności populacji docelowej został wykonany w następujących etapach:

- prognoza zachorowalności na raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej została wykonana na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 1999-2017 – etap tożsamy z podstawowym oszacowaniem liczebności populacji docelowej;
- zgodnie z opinią ekspertów klinicznych średnio u około [REDACTED] spośród nowo diagnozowanych nowotworów raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej stanowią nowotwory pierwotnie rozpoznane w zaawansowanym stadium (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO) i jednocześnie niskozróżnicowane histologiczne (*high grade*: G2, G3);
- zdaniem ekspertów spośród nowo rozpoznanych chorych (FIGO III, IV i jednocześnie G2-G3):
  - o leczenie standardowe pierwszej linii oparte na związkach platyny otrzyma średnio [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]

[REDACTED]

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- odsetek chorych, u których występuje całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie chemioterapię pierwszego rzutu zawierającą związki platyny równy 68,1%, oszacowano na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w wyniku szybkiego przeglądu literatury.

Poszczególne etapy oszacowania maksymalnej liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do stosowania niraparybu, przedstawia Tabela 10.

Tabela 10. Wariant maksymalny: oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Zejula (niraparyb)^.

Parametr	2022	2023
Prognozowana liczba chorych (KRN 2020): C48 + C56 + C57	4 192	4 228
Udział nowotworów z rozpoznaniem w stadium III lub IV i jednocześnie niskozróżnicowane histologiczne (high grade: G2, G3) (Ankieta):	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba chorych spełniających kryteria histologiczne i zaawansowania choroby	[REDACTED]	[REDACTED]
Udziały: 1L CTH + Pt	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba chorych: 1L CTH + Pt	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek chorych z odpowiedzią na 1L CTH-Pt (Przegląd literatury):	68,10%	
<b>Liczebność populacji docelowej</b>	[REDACTED]	[REDACTED]

^ Tabela przedstawia zaokrąglone odsetki oraz zaokrąglone wyniki obliczeń; szczegółowe (niezaokrąglone) wartości oraz obliczenia są zawarte w modelu.

\*

#### 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

### 3.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego produktu Zejula, jest on przeznaczony do stosowania:

- 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 odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszej rzutu opartej na pochodnych platyny,
- w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika (ang. *high grade*), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny.

Oznacza to, że oprócz populacji określonej w pierwszym punkcie ChPL, tj. populacji wnioskowanej, lek Zejula może zostać zastosowany generalnie w części tej samej populacji chorych, ale na dalszym etapie leczenia. Z tego względu wydaje się, że pełną populację chorych, które mogłyby otrzymać niraparyb w powyższych wskazaniach dobrze przybliży populacja chorych z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, ograniczona wyłącznie podtypem histologicznym nowotworu. Zgodnie z oszacowaniem przedstawionym na Wykres 1, w pierwszym roku przyjętego horyzontu czasowego, populacja ta obejmować będzie **2 767** pacjentek. Jest to oczywiście pewne uproszczenie, gdyż w rzeczywistości na tę grupę chorych składać się będą pacjentki z rozpoznaniem *de novo* z danego roku oraz pacjentki z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu, które mogło rozpocząć się w poprzednim roku. Jednakże ze względu na stosunkowo nieduży roczny przyrost łącznej liczby chorych z rakiem jajnika, podana wyżej liczba wydaje się dobrym przybliżeniem na potrzeby niniejszego oszacowania.

**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

### 3.3 Oszacowanie liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Produkt leczniczy Zejula nie jest obecnie refundowany w ramach świadczeń gwarantowanych ze środków publicznych. Brak informacji na temat liczby pacjentów stosujących lek Zejula poza systemem świadczeń gwarantowanych (np. w ramach RDTL, badań klinicznych lub samodzielnego finansowania leczenia). W związku z powyższym, na potrzeby analizy przyjmuje się, że obecnie w Polsce nie ma chorych, które są leczone niraparybem.

### 3.4 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

W poniższym rozdziale przedstawiono założenia dotyczące prognozowanych udziałów rynkowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (brak leczenia podtrzymującego) w ramach wnioskowanego wskazania. Przyjęte odpowiednio w scenariuszu istniejącym (zakładającym brak refundacji leku Zejula i przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na lata horyzontu czasowego analizy) oraz scenariuszu nowym, przedstawiającym sytuację, w której lek Zejula zostaje objęty refundacją w ramach proponowanego programu lekowego. Oszacowanie odsetka chorych z rakiem jajnika rozpoczynających leczenie niraparybem w programie lekowym przeprowadzono w oparciu o wyniki badania ankietowego wśród polskich ekspertów.

#### 3.4.1 Scenariusz istniejący

Zgodnie ze stanem aktualnym założono, że w scenariuszu istniejącym wszystkie pacjentki w populacji docelowej pozbawione są możliwości leczenia podtrzymującego odpowiedź po pierwszej linii chemioterapii, zatem udziały niraparybu w obu latach przyjętego horyzontu czasowego wynoszą 0%.

#### 3.4.2 Scenariusz nowy

Oszacowanie udziałów niraparybu w populacji docelowej w scenariuszu nowym oparto o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów. Poniżej przedstawiono uzyskane odpowiedzi na pytanie: „Proszę oszacować u jakiego odsetka z potencjalnej populacji, która mogłaby być leczona **niraparybem** (spełnia kryteria włączenia dla analizowanego wskazania w 1L będzie mógł Pan/Pani zastosować **niraparyb**, przy założeniu, że żaden inny **inhibitor PARP** nie jest refundowany”.

**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 11. Prognozowane przez ekspertów odsetki pacjentek z rakiem jajnika, u których zdaniem ekspertów powinien zostać zastosowany niraparyb w programie lekowym w kolejnych latach.

Substancja czynna	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Średnia ważona (Eksperti 2 i 3)
<b>I rok refundacji</b>					
Niraparyb (NIR)	■	■	■	■	■
Obserwacja (RS)	■	■	■	■	■
<b>II rok refundacji</b>					
Niraparyb (NIR)	■	■	■	■	■
Obserwacja (RS)	■	■	■	■	■

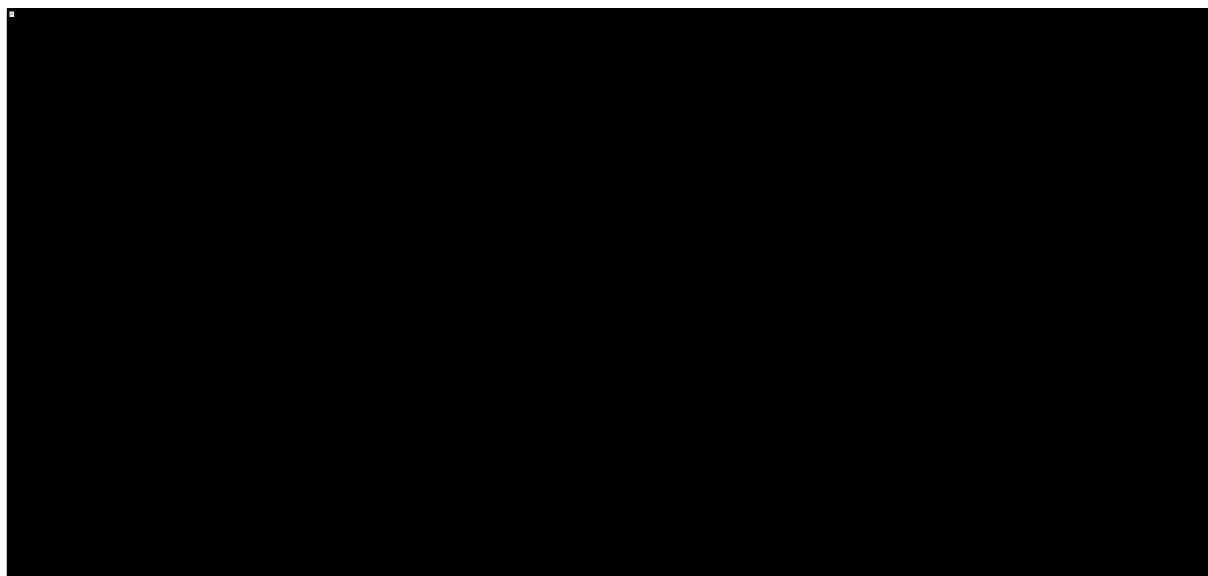
\* Obliczono jako dopełnienie do wartości „1”.

[Redacted content]

### 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 4. Oszacowanie odsetków pacjentek rozpoczynających terapię niraparybem w scenariuszu nowym, w kolejnych cyklach miesięcznych.



Powyższy schemat włączania pacjentek uwzględniono również w wariantach minimalnym i maksymalnym, opisanych w kolejnym rozdziale.

## 4 Podsumowanie założeń wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego)

W związku z niepewnością oszacowań liczebności populacji docelowej, zgodnie z wytycznymi Agencji (AOTMiT 2016) analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach:

- podstawowym (najbardziej prawdopodobnym);
- minimalnym;
- maksymalnym.

Założenia wariantu podstawowego omówiono w poprzednich rozdziałach analizy.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynnik, który ma znaczący wpływ na rozpowszechnienie stosowanej technologii, którym wydaje się liczebność populacji docelowej w okresie przyjętego horyzontu czasowego. Zwykle najwyższą niepewnością obarczone są założenia dotyczące udziałów docelowych wnioskowanej technologii, jednakże w przypadku niniejszej analizy zostały one oszacowane przez ekspertów na względnie wysokim poziomie, dlatego więc ryzyko niedoszacowania wpływu na budżet płatnika z ich powodu jest dość niskie. Stąd zdecydowano

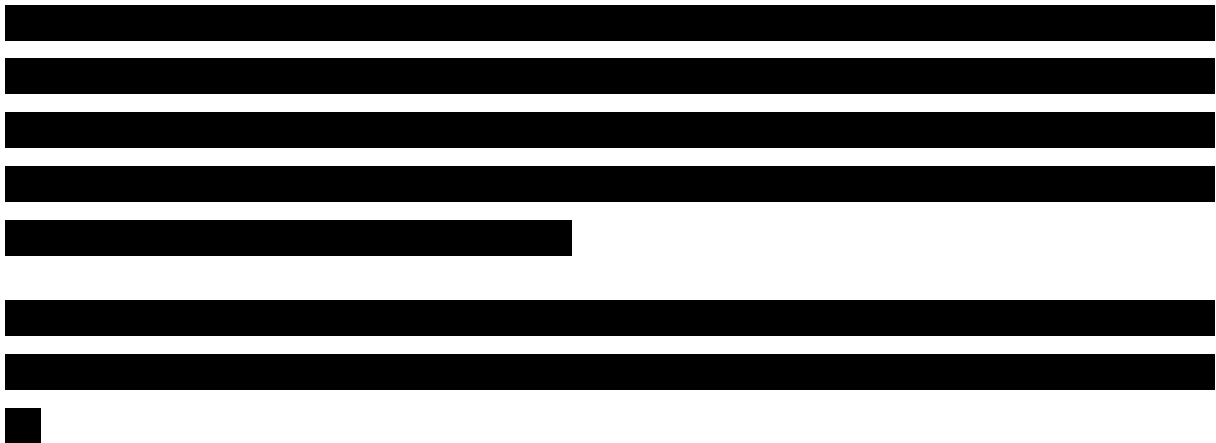
### Zejula (niraparyb)

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

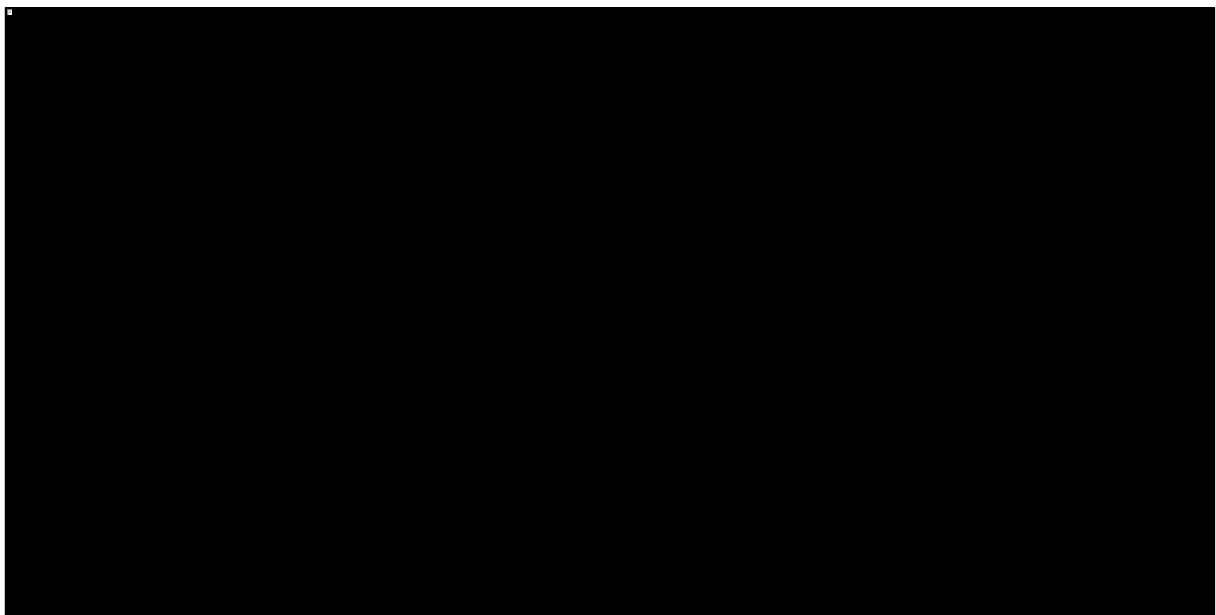
przeprowadzić alternatywne oszacowania liczby pacjentek z rakiem jajnika, które mogłyby spełniać kryteria wnioskowanego programu lekowego.

#### 4.1 Wariant maksymalny

Oszacowanie dla wariantu maksymalnego przeprowadzono na podstawie wyników badania ankietowego, wykorzystując w większym stopniu odpowiedzi ekspertów, w tym oszacowanie odsetka chorych spełniających kryteria histologiczne i zaawansowania choroby.



Wykres 5. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla niraparybu w ramach leczenia zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (na rok 2022) – wariant maksymalny.



**Zejuła (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

## 4.2 Wariant minimalny

W przypadku wariantu minimalnego posłużono się danymi udostępnionymi w analizie weryfikacyjnej dla produktu Lynparza (olaparyb), ocenianego we wskazaniu do leczenia podtrzymującego u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA (AWA 48/2020). W dokumencie Agencji podano, że wg NFZ, w 2018 roku liczba pacjentek, które po raz pierwszy były leczone chemioterapią wyniosła **3 396** (13 pacjentek z rozpoznaniem C48, 3 375 pacjentek z rozpoznaniem C56 i 8 pacjentek z rozpoznaniem C57). Dodatkowo w oszacowaniu uwzględniono, podobnie jak w wariantcie podstawowym, częstość występowania poszukiwanych podtypów histologicznych i stadiów zaawansowania II-IV wg FIGO, również zgodnie z badaniem *Peres 2019b*, a także oszacowaną liczbę chorych rozpoczynających terapię z udziałem bewacyzumabu.

Wykres 6. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla niraparybu w ramach leczenia zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (na rok 2018) – wariant minimalny.



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

Wyniki analizy w wariantach: minimalnym i maksymalnym przedstawiono w Rozdziale 8.2.

## 5 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej (*AE Zejula 2021*). Wyznaczone w niej koszty w przeliczeniu na kolejne miesięczne cykle od rozpoczęcia leczenia (z lub bez zastosowania terapii podtrzymującej niraparybem) mnożono przez liczbę pacjentek rozpoczynających leczenie w danych miesiącach oraz pacjentek kontynuujących leczenie, które rozpoczęły terapię wcześniej (model zaprojektowano w formie przepływu populacji w kolejnych cyklach horyzontu czasowego). Kosztów nie poddano dyskontowaniu, zgodnie z zaleceniami AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

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 (np. chemioterapia, monitorowanie, olaparyb w przypadku pacjentek z mutacjami genów BRCA1/2),
- koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

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

Poniżej przedstawiono wyniki symulacji niezdykontowanych kosztów przypadających na przeciętną pacjentkę z rakiem jajnika, uzyskanych w modelu ekonomicznym.

### 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 12. Zestawienie tabelaryczne modelowanych średnich kosztów [zł] związanych z leczeniem populacji docelowej, nieotrzymującej niraparybu – scenariusz aktualny i nowy.

Cykl	Stan bez progresji [zł]	w tym NIR [zł]	Stan po wystąpieniu progresji [zł]	łącznie [zł]
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■
6	■	■	■	■
7	■	■	■	■
8	■	■	■	■
9	■	■	■	■
10	■	■	■	■
11	■	■	■	■
12	■	■	■	■
13	■	■	■	■
14	■	■	■	■
15	■	■	■	■
16	■	■	■	■
17	■	■	■	■
18	■	■	■	■
19	■	■	■	■
20	■	■	■	■
21	■	■	■	■
22	■	■	■	■
23	■	■	■	■
24	■	■	■	■

Podano wartości tylko dla pierwszych 24 miesięcy leczenia, zgodnie z przyjętym horyzontem czasowym.

Tabela 13. Zestawienie tabelaryczne modelowanych średnich kosztów [zł] związanych z leczeniem populacji docelowej, otrzymującej niraparybu – scenariusz nowy.

Cykl	Stan bez progresji [zł]	w tym NIR [zł]	Stan po wystąpieniu progresji [zł]	łącznie [zł]
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■

#### Zejula (niraparyb)

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

Cykl	Stan bez progresji [zł]	w tym NIR [zł]	Stan po wystąpieniu progresji [zł]	łącznie [zł]
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■
6	■	■	■	■
7	■	■	■	■
8	■	■	■	■
9	■	■	■	■
10	■	■	■	■
11	■	■	■	■
12	■	■	■	■
13	■	■	■	■
14	■	■	■	■
15	■	■	■	■
16	■	■	■	■
17	■	■	■	■
18	■	■	■	■
19	■	■	■	■
20	■	■	■	■
21	■	■	■	■
22	■	■	■	■
23	■	■	■	■
24	■	■	■	■

Pełny opis założeń oraz kalkulacji kosztów jednostkowych przedstawiono w dokumencie *AE Zejula 2021*.

## 6 Podsumowanie danych wejściowych modelu

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów (danych wejściowych) wykorzystywanego w analizie wpływu na budżet modelu ekonomicznego.

Tabela 14. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariantie podstawowym.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
<b>Parametry epidemiologiczne oraz rynkowe</b>		
Liczebność populacji docelowej	■	Oszacowanie własne na podstawie danych KRN, wyników badania ankietowego oraz publikowanej literatury

### 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/komentarz
Udziały rynkowe w scenariuszu istniejącym	NIR: 0% RS: 100%	Założenie własne, zgodne ze stanem aktualnym
Udziały rynkowe niraparybu w scenariuszu nowym	[REDAKTOWANO]	Średnia prognoz ekspertów w ramach przeprowadzonego badania ankietowego
Tempo włączania pacjentek do leczenia	Stopniowo i równomierne w skali roku	Założenie własne, uzasadnione bieżącym diagnozowaniem chorych
<b>Parametry kosztowe</b>		
Koszt niraparybu	[REDAKTOWANO]	Dawkowanie: zgodnie z <i>PRIMA</i> i projektem programu lekowego Cena jednostkowa: dane od wnioskodawcy, cena hurtowa, zawierająca 8% VAT i 5% marżę hurtową
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 (AE Zejula 2021)	Źródła danych przedstawione w tabeli (AE Zejula 2021)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (NIR)	2 277,47 zł (jednorazowo)	Obliczenia własne (AE Zejula 2021)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (RS)	139,82 zł (jednorazowo)	Obliczenia własne (AE Zejula 2021)
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)	[REDAKTOWANO]	Obliczenia własne (AE Zejula 2021)
Koszt dalszego leczenia po progresji (RS)	[REDAKTOWANO]	Obliczenia własne (AE Zejula 2021)
Koszt opieki końca życia	13 303,33 zł	AE Kisqali 2017, z aktualizacją o CPI za lata 2018-2019
<b>Inne parametry</b>		
Data rozpoczęcia refundacji leku Zejula	01.03.2022	Założenie Wnioskodawcy
Długość horyzontu czasowego	2 lata (03.2022-02.2024)	Założenie własne
Długość cyklu obliczeniowego modelu	1 miesiąc (365,25/12 = 30,44 dni)	Założenie własne – długość cyklu zgodna z przyjętą w AE Zejula 2021

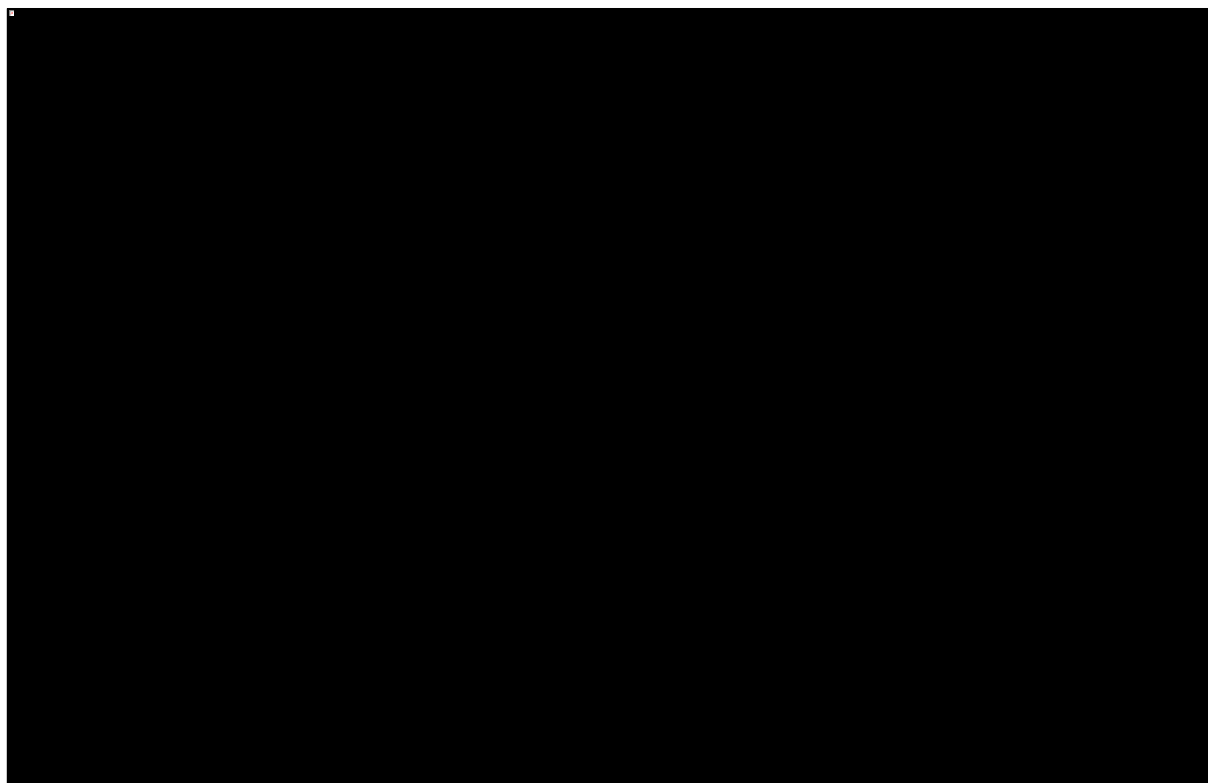
**Zejula (niraparyb)**

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 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentek wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie modelowania kosztów w scenariuszu istniejącym, przy takim ustawieniu modelu, że drugi rok horyzontu czasowego przypadają na ostatni pełny rok kalendarzowy, tj. 2020. Przybliżenie wydatków w populacji docelowej wynikami modelu dla 2 roku jest uzasadnione tym, iż w przeciwieństwie do wyników dla 1 roku, obejmują one koszty leczenia zarówno pacjentek nowo rozpoczynających leczenie, jak i kontynuujących z poprzedniego roku. Zgodnie z przeprowadzonym oszacowaniem, liczebność chorych z rakiem jajnika rozpoczynających leczenie w 2019 r. (pierwszy rok oszacowania) i w 2020 r. (właściwy rok dla oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń) wynosi, odpowiednio [REDACTED] pacjentek (zgodnie z założeniami przedstawionymi w Rozdziale 3.1).

Wykres 7. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla niraparybu w ramach leczenia zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (na rok 2020).



**Zejuła (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

Przedstawione wydatki dotyczą pacjentek rozpoczynających (równomiernie w skali roku) leczenie pierwszej linii w 2020 r. oraz kontynuujących z poprzedniego roku.

Tabela 15. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Kategorie kosztów	Wydatki płatnika
Lekowe	■
Diagnostyki i monitorowania (PFS)	■
Diagnostyki i monitorowania (PD)	■
Leczenia zdarzeń niepożądanych	■
Leczenie po progresji	■
<b>Całkowite wydatki płatnika</b>	<b>■</b>

Całkowite wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentek we wnioskowanym wskazaniu w 2020 roku oszacowano na kwotę około ■.

W związku z brakiem refundacji leku Zejula we wnioskowanym wskazaniu, wydatki na refundację nira-parybu wynoszą 0 zł.

## 8 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki w wariacie podstawowym analizy, wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym), a także wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości. Dla czytelności prezentacji, wydzielono podrozdziały, w których odrębnie przedstawiono wyniki z uwzględnieniem proponowanego instrumentu ryzyka oraz bez jego uwzględnienia w analizie.

### 8.1 Wariant podstawowy

#### 8.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 16 przedstawia wyniki analizy podstawowej w wariacie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
<b>Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]</b>		
Scenariusz istniejący	■	■

**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

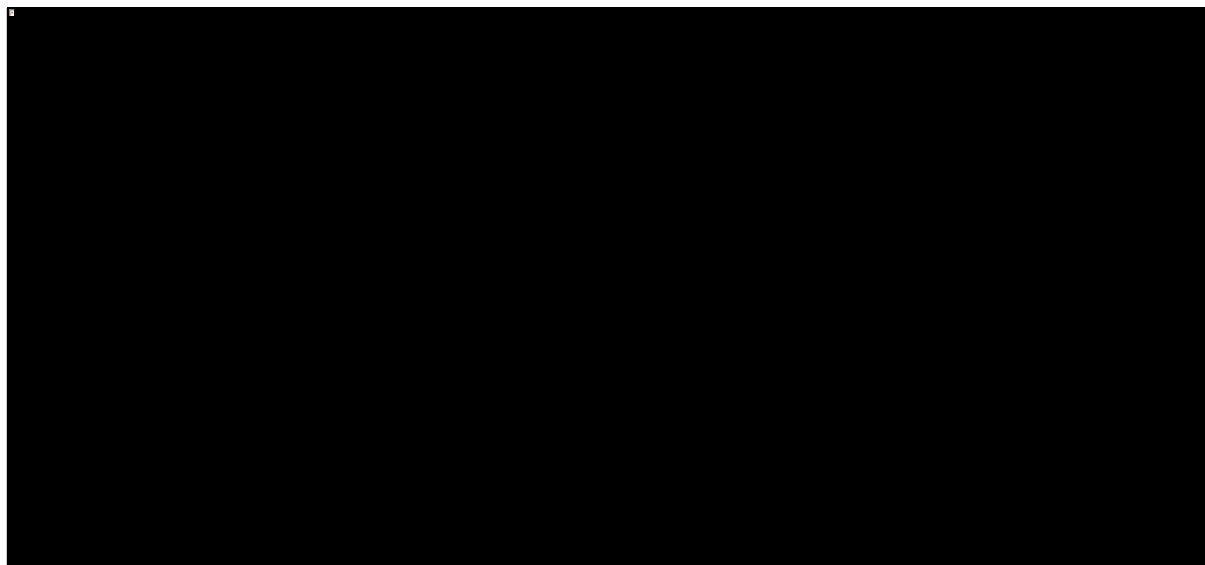
Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Scenariusz nowy	██████████	██████████
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	██████████	██████████
<b>Wydatki na refundację produktu Zejula [zł]</b>		
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Scenariusz nowy	██████████	██████████
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Zejula w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████, kolejno w I i II roku refundacji. Obserwowany znaczny przyrost wydatków inkrementalnych w II roku wynika z wysokich udziałów niraparybu, kumulowania się pacjentek w programie lekowym, wyższego zużycia leku w początkowym okresie leczenia, a także długookresowych kosztów (kolejne linie leczenia, koszty stadium terminalnego) u chorych z populacji docelowej z poprzednich lat.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji niraparybu (Zejula), wynosi kolejno ██████████ w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

Poniższy wykres graficznie przedstawia wyniki analizy w kolejnych latach.

Wykres 8. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.



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

Wzrost wydatków płatnika w kolejnych latach analizy związany jest przede wszystkim z długością terapii niraparybem, której średni czas wynosi [REDAKTOWANE], w związku z czym znaczna część pacjentek rozpoczynających leczenie we wcześniejszych latach analizy, kontynuuje je w kolejnych, co prowadzi do znaczącej kumulacji liczby leczonych w 2 roku horyzontu czasowego. Efekt ten w dalszym okresie powinien jednak ulec szybkiej stabilizacji m.in. ze względu na założone wysokie udziały rynkowe NIR w pierwszych 2 latach analizy.

### 8.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
<b>Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]</b>		
Scenariusz istniejący	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wydatki na refundację produktu Zejula [zł]</b>		
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Zejula w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDAKTOWANE], kolejno w I i II roku refundacji. Obserwowany znaczny przyrost wydatków inkrementalnych w II roku wynika z wysokich udziałów niraparybu, kumulowania się pacjentek w programie lekowym, wyższego zużycia leku w początkowym okresie leczenia, a także długookresowych kosztów (kolejne linie leczenia, koszty stadium terminalnego) u chorych z populacji docelowej z poprzednich lat.

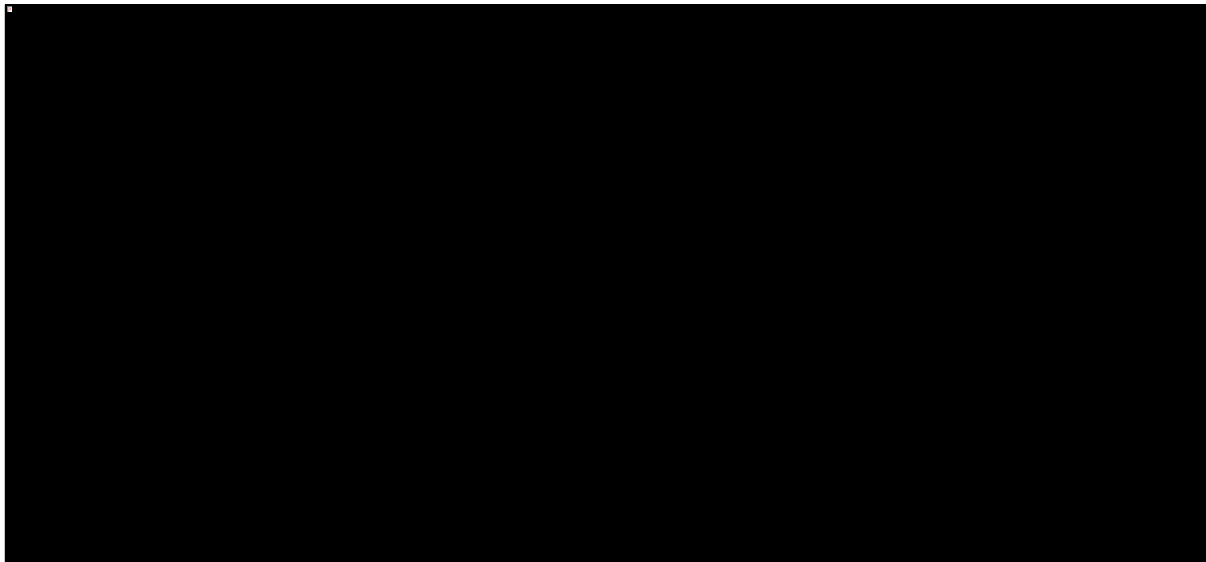
Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji niraparybu (Zejula), wynosi kolejno [REDAKTOWANE] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

#### 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

Poniższy wykres graficznie przedstawia wyniki analizy w kolejnych latach.

Wykres 9. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.



Wzrost wydatków płatnika w kolejnych latach analizy związany jest przede wszystkim z długością terapii niraparybem, której średni czas wynosi [REDACTED], w związku z czym znaczna część pacjentek rozpoczynających leczenie we wcześniejszych latach analizy, kontynuuje je w kolejnych, co prowadzi do znaczącej kumulacji liczby leczonych w 2 roku horyzontu czasowego. Efekt ten w dalszym okresie powinien jednak ulec szybkiej stabilizacji m.in. ze względu na założone wysokie udziały rynkowe NIR w pierwszych 2 latach analizy.

**Zejuła (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



### 8.1.3 Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na lek Zejula w scenariuszu nowym

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące liczby pacjentek objętych programem lekowym z zastosowaniem niraparybu oraz prognozowanej liczby zrefundowanych opakowań produktu Zejula.

Tabela 18. Liczba leczonych w programie oraz prognozowana liczba zrefundowanych opakowań niraparybu w kolejnych latach analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy.

	Rok 1	Rok 2
Liczebność populacji docelowej	■	■
Liczba pacjentek rozpoczynających terapię niraparybem	■	■
Liczba zrefundowanych rocznych pacjento-terapii niraparybem <sup>1)</sup>	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leku Zejula 56 kaps a 100 mg <sup>2)</sup>	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leku Zejula 84 kaps a 100 mg <sup>2)</sup>	■	■

<sup>1)</sup> przy założeniu dziennej dawki równej ■ (uwzględniającej względną intensywność dawkowania z badania *PRIMA, AE Zejula 2021*),

<sup>2)</sup> założono, ■.

## 8.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny

Założenia wariantów skrajnych podsumowano w Rozdziale 4 (str. 37), natomiast w kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet po przyjęciu tych alternatywnych założeń.

### 8.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach: minimalnym i maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawia kolejno Tabela 19 i Tabela 20.

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS – wariant minimalny.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
<b>Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]</b>		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	■	■
<b>Wydatki na refundację produktu Zejula [zł]</b>		
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł

**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

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Scenariusz nowy	██████████	██████████
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	██████████	██████████

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie minimalnym wynoszą kolejno ██████████, w I i II roku refundacji. Wydatki te są niższe o 18,6% w obu latach horyzontu czasowego, w stosunku do wyznaczonych w analizie podstawowej.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS – wariant maksymalny.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
<b>Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]</b>		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	██████████	██████████
<b>Wydatki na refundację produktu Zejula [zł]</b>		
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Scenariusz nowy	██████████	██████████
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	██████████	██████████

W wariantcie maksymalnym inkrementalne wydatki płatnika publicznego wynoszą kolejno ██████████, w I i II roku refundacji. Wydatki te są wyższe o 43,4% i 43,1% w kolejnych latach horyzontu czasowego, w stosunku do wyznaczonych w analizie podstawowej.

## 8.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach: minimalnym i maksymalnym, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Zejula, przedstawiono w kolejnych tabelach poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS – wariant minimalny.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
<b>Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]</b>		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████

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

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Scenariusz nowy	██████████	██████████
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	██████████	██████████
<b>Wydatki na refundację produktu Zejula [zł]</b>		
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Scenariusz nowy	██████████	██████████
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	██████████	██████████

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie minimalnym wynoszą kolejno ██████████ ██████████, w I i II roku refundacji. Wydatki te są niższe o 18,6% w obu latach horyzontu czasowego, w stosunku do wyznaczonych w analizie podstawowej.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS – wariant maksymalny.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
<b>Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]</b>		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	██████████	██████████
<b>Wydatki na refundację produktu Zejula [zł]</b>		
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Scenariusz nowy	██████████	██████████
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	██████████	██████████

W wariantcie maksymalnym inkrementalne wydatki płatnika publicznego wynoszą kolejno ██████████ ██████████, w I i II roku refundacji. Wydatki te są wyższe o 43,4% i 43,1% w kolejnych latach horyzontu czasowego, w stosunku do wyznaczonych w analizie podstawowej.

### 8.3 Dodatkowa analiza wrażliwości

Założenia wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości przedstawia Tabela 23.

#### 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 23. Założenia wariantów analizy wrażliwości.

Lp.	Wariant AW	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / źródło oszacowania w AW
1	Cena leku Zejula +10%	[redacted]	[redacted]	Zgodnie z zaleceniem testowania zmiany ceny w AOT-MiT 2016
2	Cena leku Zejula -10%	[redacted]	[redacted]	Zgodnie z zaleceniem testowania zmiany ceny w AOT-MiT 2016
3	Pierwotne rozpoznanie w stadium III-IV	na podstawie <i>Peres 2019b</i>	na podstawie <i>Narod 2016</i>	Oszacowanie na podstawie alternatywnego źródła, jednak o niższej wiarygodności
4	Skuteczność 1L CTH-Pt – min.	68,8%	58,6%	Minimalne oszacowanie na podstawie przeglądu literatury ( <i>Vasey 2004</i> )
5	Skuteczność 1L CTH-Pt – max.	68,8%	73,0%	Maksymalne oszacowanie na podstawie przeglądu literatury ( <i>McGuire 1996</i> )
6	Udziały NIR w scenariuszu nowym – min.	[redacted]	[redacted]	Minimalne i maksymalne udziały na podstawie badania ankietowego
7	Udziały NIR w scenariuszu nowym – max.	[redacted]	[redacted]	
8	Koszty dalszego leczenia po progresji – min.	[redacted]	[redacted]	Założenie własne ( $\pm 50\%$ oszacowania podstawowego) (Szczegóły opisano w <i>AE Zejula 2021</i> )
9	Koszty dalszego leczenia po progresji – max.	[redacted]	[redacted]	

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w kolejnych rozdziałach, kolejno w wariantach z uwzględnieniem (Rozdział 8.3.1) i bez uwzględnienia RSS (Rozdział 8.3.2).

### 8.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Kolejna tabela prezentuje wyniki poszczególnych wariantów analizy wrażliwości.

#### Zejula (niraparyb)

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

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Wydatki płatnika [zł]	Rok 1	Rok 2
Wariant podstawowy	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████
Cena leku Zejula +10%	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████
Cena leku Zejula -10%	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████
Pierwotne rozpoznanie w stadium III-IV	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████
Skuteczność 1L CTH-Pt – min.	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████
Skuteczność 1L CTH-Pt – max.	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████
Udziały NIR w scenariuszu nowym – min.	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████
Udziały NIR w scenariuszu nowym – max.	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████
Koszty dalszego leczenia po progresji – min.	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████

**Zejula (niraparyb)**

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

Wariant	Wydatki płatnika [zł]	Rok 1	Rok 2
Koszty dalszego leczenia po progresji – max.	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████
	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████

Największy wpływ na wydatki inkrementalne miał scenariusz, w którym przyjęto wyższy odsetek rozpoznań w stadium III-IV wg FIGO – 87% za *Narod 2016* względem 69% w wariantcie podstawowym. Spowodowało to wzrost liczebności populacji docelowej, a w konsekwencji również wydatków w scenariuszach istniejącym, nowym oraz wydatków inkrementalnych. Uzyskane wyniki nie przekroczyły jednak poziomu uzyskanego w ramach wariantu maksymalnego (Rozdział 8.2). Z kolei duży spadek kosztów inkrementalnych wystąpił przy założeniu minimalnych udziałów rynkowych NIR. Poprzez wolniejsze kumulowanie się pacjentek, wydatki te były niższe o prawie o 30% w I roku i o 25% w II roku analizy.

W pozostałych scenariuszach nie odnotowano znaczących różnic w zakresie wydatków inkrementalnych względem wariantu podstawowego – około -14% przy założeniu minimalnej skuteczności 1L chemioterapii opartej na platynie oraz o ok.  $\pm$  10% w wariantach z obniżoną/podwyższoną ceną produktu Zejula. Pozostałe scenariusze prowadziły do mniej zauważalnych zmian względem wariantu podstawowego.

#### 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

### 8.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 25 przedstawia wyniki analizy w przypadku nieuwzględniania proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Wydatki płatnika [zł]	Rok 1	Rok 2
Wariant podstawowy	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████
Cena leku Zejula +10%	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████
Cena leku Zejula -10%	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████
Pierwotne rozpoznanie w stadium III-IV	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████
Skuteczność 1L CTH-Pt – min.	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████
Skuteczność 1L CTH-Pt – max.	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████
Udziały NIR w scenariuszu nowym – min.	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
Udziały NIR w scenariuszu nowym – max.	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████

**Zejula (niraparyb)**

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

Wariant	Wydatki płatnika [zł]	Rok 1	Rok 2
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████
Koszty dalszego leczenia po progresji – min.	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████
Koszty dalszego leczenia po progresji – max.	Scenariusz istniejący	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	Wydatki inkrementalne	████████	████████
	Wydatki na Zejula	████████	████████

Wpływ poszczególnych wariantów AW na względną zmianę wydatków inkrementalnych jest bardzo zbliżony jak w analizie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Zejula (por. Rozdział 8.3.1). Wynika to z faktu, że proponowany instrument dzielenia ryzyka oparty jest o mechanizm rabatowy, który nie ma znaczącego wpływu na strukturę wydatków płatnika w scenariuszu nowym.

#### 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



## 9 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania niraparybu (lek Zejula) w ramach programu lekowego leczenia chorych na zaawansowanego (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny, **nie będzie** skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady obecnego stosowania leczenia raka jajnika, zdefiniowane w opisie wnioskowanego programu (Załącznik 13.3, str. 72).

## 10 Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca finansowania preparatu Zejula ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 26).

Tabela 26. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Zejula.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Tak (istnieje równy dostęp)
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Istotna korzyść dla populacji chorych na zaawansowanego raka jajnika
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie

### 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

Kryterium	Ocena
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Tak (nie stoi w sprzeczności)
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Tak (w związku z kwalifikacją do programu lekowego)
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Tak
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględnienia indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

## 11 Dyskusja i ograniczenia analizy

Celem przeprowadzonej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Zejula (niraparyb) w ramach proponowanego programu lekowego, 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 przyjętym **2-letnim horyzoncie czasowym** obejmującym okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika o [REDACTED] w pierwszych dwóch latach refundacji produktu Zejula (przy założeniu instrumentu dzielenia ryzyka w postaci rabatu). Mając na uwadze dużą liczebność populacji docelowej (blisko 1 000 pacjentek), a także zakładany wysoki odsetek chorych rozpoczynających terapię już w I roku ustalonego horyzontu czasowego ([REDACTED]), uzyskane wyniki wydają się akceptowalne w świetle kosztów terapii innych refundowanych obecnie leków innowacyjnych w podobnych wskazaniach (np. bewacyzumab w programie B.50. – 29,1 mln zł w 2019 r., czy olaparyb w programie B.80. – 43,1 mln zł refundacji w 2019 r.; za portalem Statystyka NFZ).

Oszacowanie liczebności populacji docelowej należy uznać za silną stronę analizy. Zostało ono przeprowadzone w trzech wariantach, przy czym w każdym z nich zastosowano inną metodykę, a jednocześnie zakres zmienności oszacowania wskazywał na wysoką zbieżność uzyskanych oszacowań. Na ich podstawie skonstruowane zostały warianty skrajne (minimalny – [REDACTED] i maksymalny – [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

██████████) oraz wariant podstawowy (ok. ██████████). W przypadku wariantu podstawowego i maksymalnego punktem wyjścia były dane na temat zapadalności na raka jajnika w Polsce, pochodzące z bazy Krajowego rejestru Nowotworów, jednakże w pierwszym przypadku oparto się na wynikach przeprowadzonego przeglądu literatury, którego zasadniczym elementem jest badanie *Peres 2019b*, obejmujące aż 28 tys. pacjentek z rakiem jajnika, natomiast w przypadku drugiego wariantu posłużono się głównie wynikami przeprowadzonego badania ankietowego wśród polskich ekspertów (4 ankietowanych). Inne podejście zastosowano w wariantcie minimalnym, gdzie zamiast danych KRN przyjęto opublikowane w ramach oceny przez AOTMiT produktu Lynparza (*AWA 48/2020*) dane dotyczące chorych z rakiem jajnika, które otrzymały chemioterapię w pierwszej linii leczenia w 2018 roku. W wyniku wykonanych obliczeń uzyskano liczebność populacji docelowej dla NIR na poziomie tylko nieznacznie niższym (o 19%), niż w wariantcie podstawowym, co potwierdza wysoką wiarygodność wykonanych oszacowań.

Oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilości zużywanych w trakcie leczenia zasobów (leków, świadczeń opieki zdrowotnej) oparto na wartościach wyznaczonych w ramach przeprowadzonej równoległej analizy ekonomicznej (*AE Zejula 2021*), co zapewnia **spójność pomiędzy obliczeniami przeprowadzonymi w analizie wpływu na budżet oraz w analizie ekonomicznej**. Dzięki temu też oszacowanie to charakteryzuje się wyższą precyzją, gdyż uwzględnia krzywą czasu do zakończenia leczenia oraz zmienną dawkę NIR w pierwszych 12 cyklach (miesiącach) terapii. Ponadto, w związku z widocznym w innych programach lekowych stopniowym, i często powolnym tempem włączania chorych na nową terapię, zwłaszcza w początkowym okresie refundacji, założono, że uzyskane w badaniu ankietowym odsetki pacjentek rozpoczynających leczenie zostaną osiągnięte na koniec danego roku (w ostatnim miesiącu roku), przy założeniu liniowego przyrostu w ciągu 12 miesięcy, począwszy od 1/12 wartości w pierwszym miesiącu. Dzięki temu uzyskano bardziej realistyczne tempo włączania pacjentek z rakiem jajnika na terapię podtrzymującą niraparybem. Jednocześnie warto zauważyć, że określone przez ekspertów i przyjęte w analizie udziały rynkowe niraparybu w tej populacji są dość wysokie i mogą być trudne do osiągnięcia, jednakże na etapie prac nie dysponowano alternatywnymi założeniami.

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w poniższych punktach:

- dużym ograniczeniem analizy jest oszacowanie tempa włączania chorych na terapię z udziałem produktu Zejula; jest to istotny parametr analizy, którego oszacowanie *a priori* (przed faktyczną refundacją leku) jest bardzo trudne, ze względu na wiele czynników, które mogą mieć wpływ na udział rynkowy danego leku; celem ograniczenia wpływu niepewności związanej z tempem przejmowania udziałów przez niraparyb po jego refundacji w scenariuszu nowym, analizę wpływu na budżet

#### 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

przeprowadzono w wariantach zakładających minimalną i maksymalną wartość tego parametru (na podstawie odpowiedzi ekspertów), jednakże należy zauważyć, że [REDACTED]

- pewnym ograniczeniem wykonanych oszacowań populacji docelowej jest [REDACTED];
- wydaje się, że ze względu na dość długi okres leczenia niraparybem we wnioskowanym wskazaniu (nawet kilka lat, przy średniej [REDACTED]), horyzont analizy wpływu na budżet powinien być dłuższy; jednakże skrócenie horyzontu czasowego do 2 lat jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMIT 2016).

## 12 Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zejula spowoduje wzrost wydatków płatnika o około [REDACTED], przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Prognozowane zwiększenie wydatków budżetowych jest związane przede wszystkim z kosztem leczenia podtrzymującego, który w scenariuszu istniejącym nie występuje. Należy przy tym zwrócić uwagę, że wyższy koszt terapii z wykorzystaniem leku Zejula jest przynajmniej w części uzasadniony jego wyższą skutecznością w stosunku do postępowania obejmującego wyłącznie obserwację pacjentek z rakiem jajnika (AKL Zejula 2020). 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 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

### 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

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 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 z tym problemem zdrowotnym. 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*).

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych. W pewnym stopniu zaspokoi ona również potrzeby zdrowotne w rozważanej populacji chorych, gdyż przynajmniej dla części chorych z rozważanej populacji będzie to pierwszy nowoczesny lek refundowany w rozważanym wskazaniu w Polsce.

#### **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

## 13 Załączniki

### 13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTED]	bieżące konsultacje
[REDAKTED]	przygotowanie modelu obliczeniowego oszacowanie populacji opis metodyki analizy przeprowadzenie obliczeń i opis wyników przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości opis ograniczeń analizy, dyskusja
[REDAKTED]	bieżące konsultacje
[REDAKTED]	bieżące konsultacje przeprowadzenie obliczeń i opis wyników ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

**Zejuła (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

## 13.2 Badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych

### 13.2.1 Cel i metodyka badania

Na potrzeby analizy przeprowadzono badanie ankietowe, w którym udział wzięło czterech polskich ekspertów klinicznych (lekarzy ginekologów onkologów), mających doświadczenie w leczeniu chorych na zaawansowanego (stopień klasyfikacji FIGO III lub IV) niskozróżnicowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których występuje całkowita lub częściowa odpowiedź na pierwszą linię (1L) chemioterapii opartej na platynie (CTH-Pt). Podstawowe dane ekspertów zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 27. Podstawowe dane o ekspertach biorących udział w badaniu ankietowym.

	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4
Imię i nazwisko	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Specjalizacja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Reprezentowany ośrodek	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba chorych z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, leczonych w Ośrodku w ostatnim roku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba chorych z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, leczonych przez Eksperta wypełniającego ankietę w ostatnim roku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Celem badania ankietowego było uzyskanie informacji na temat epidemiologii, praktyki klinicznej oraz oszacowania potencjalnej grupy chorych, która w przyszłości będzie mogła być leczona niraparybem. Lek Zejula® (niraparyb) będzie stosowany u powyżej zdefiniowanych chorych jako leczenie **podtrzymujące** odpowiedź na zastosowaną CTH-Pt.

Wzór kwestionariusza, który wypełnili eksperci kliniczni przedstawiono w Rozdziale 13.2.3.

#### 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

### 13.2.2 Wyniki badania ankietowego

W Tabeli 28 przedstawiono odpowiedzi ekspertów na pytania o odsetki, udziały oraz inne wartości liczbowe, dla których możliwe było wyliczenie wartości średniej. Numeracja pytań w pierwszej kolumnie tabeli pokrywa się z oryginalną numeracją z kwestionariusza wypełnianego przez ekspertów (Załącznik 13.2.3, str. 66). Ponieważ, pytanie numer 2 i 8 zostały przygotowane przy założeniu, że substancja czynna olaparyb będzie refundowana w analogicznej populacji chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (po 1L CTH-Pt), a aktualnie nie ma to miejsca, odpowiedzi ekspertów na te pytania zostały pominięte (pytania te zostały przedstawione we wzorze kwestionariusza w Rozdziale 13.2.3).

Tabela 28. Wyniki przeprowadzonego badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych.

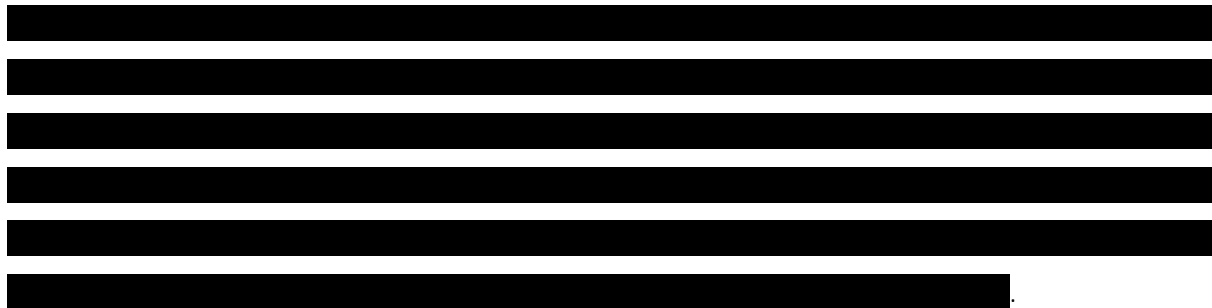
Nr	Pytanie	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■
		■	■	■	■

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



---

W analizie – na etapach oszacowania populacji, prognozy udziałów rynkowych czy też ustalenia obecnej praktyki klinicznej – korzystano z obliczonych średnich z odpowiedzi udzielonych przez ekspertów.

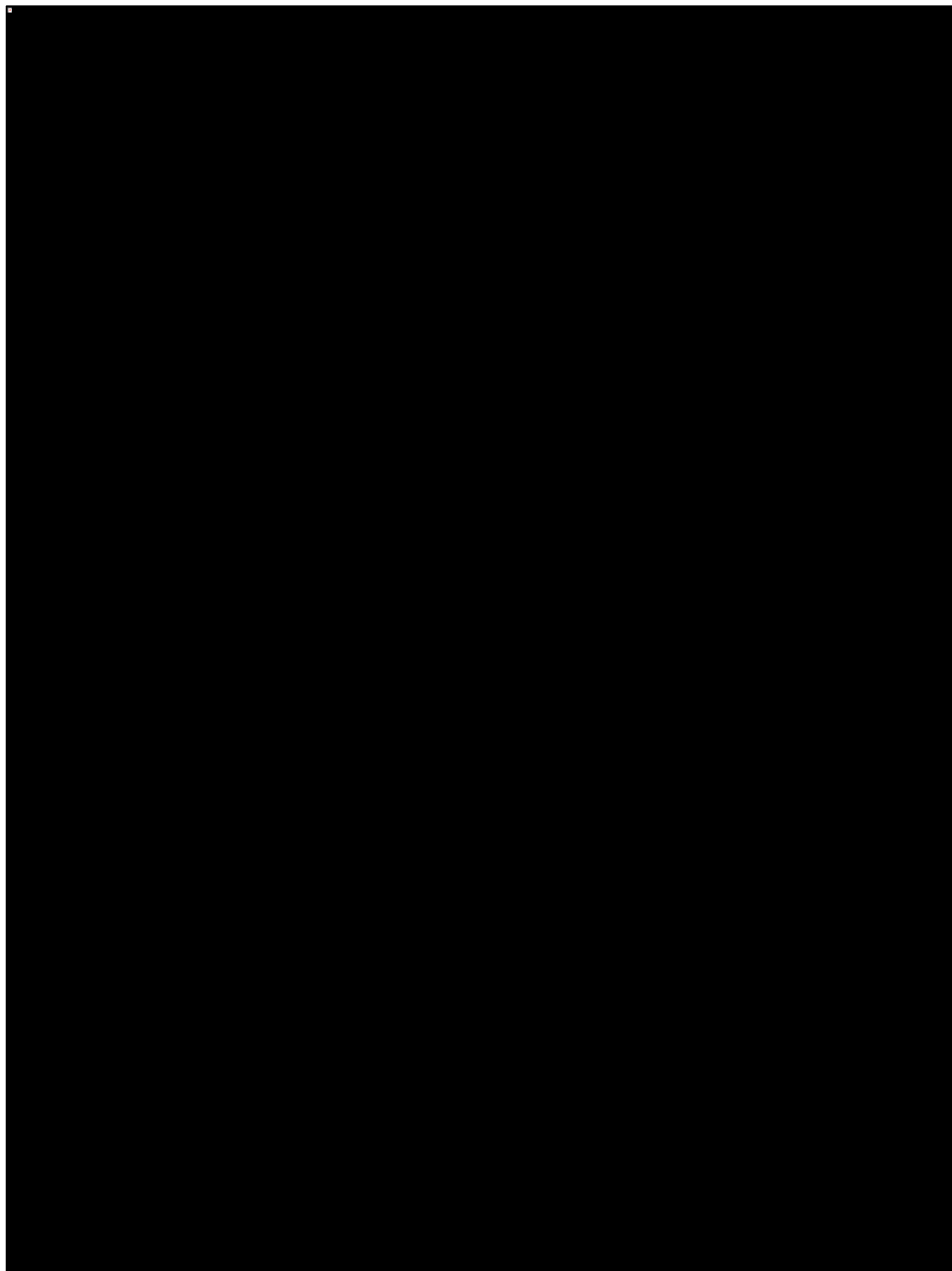


#### **Zejula (niraparyb)**

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

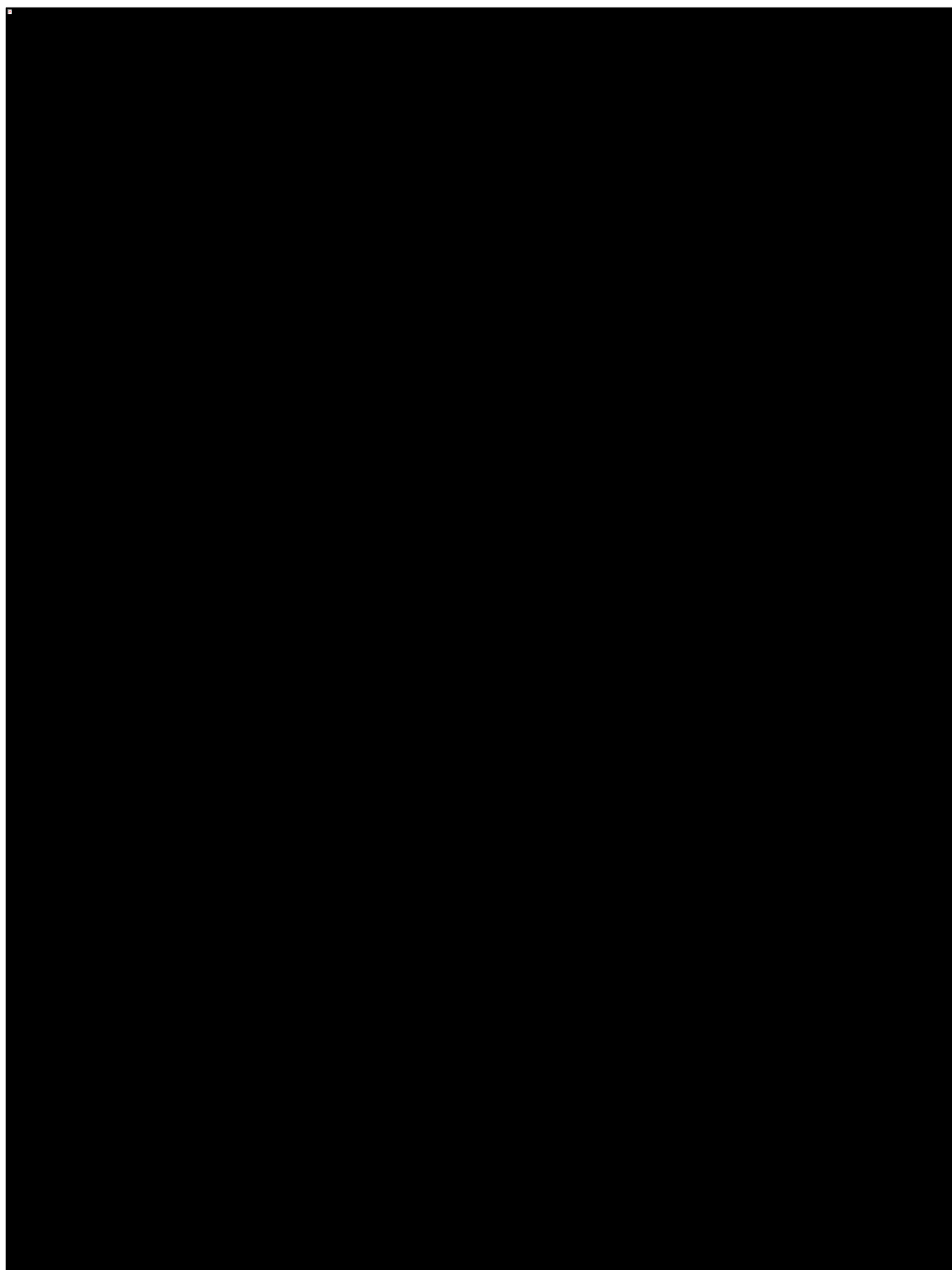
### 13.2.3 Arkusz badania ankietowego

Na kolejnych stronach przedstawiono arkusz badania ankietowego, który wypełniali wybrani eksperci kliniczni.

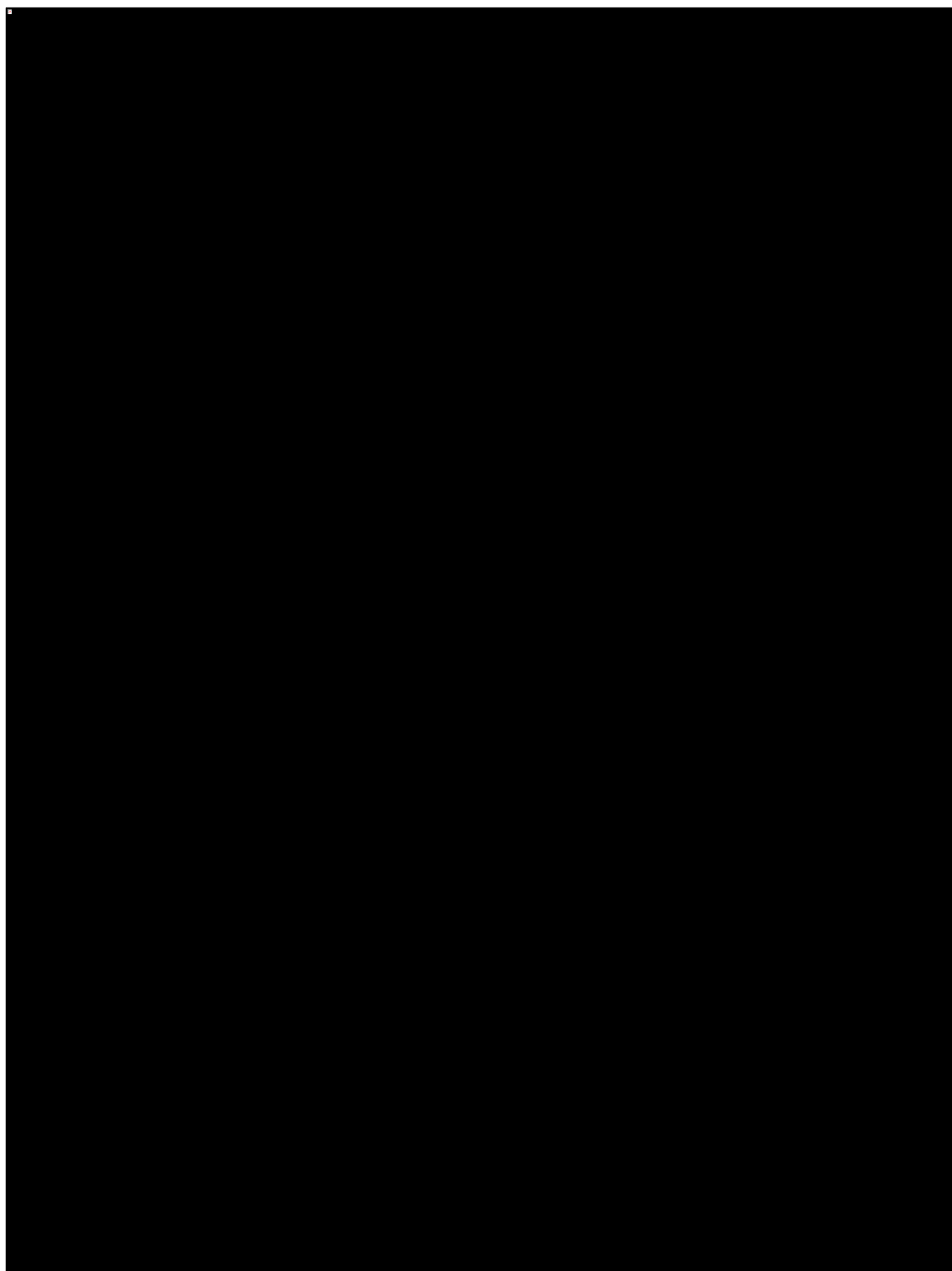


**Zejuła (niraparyb)**

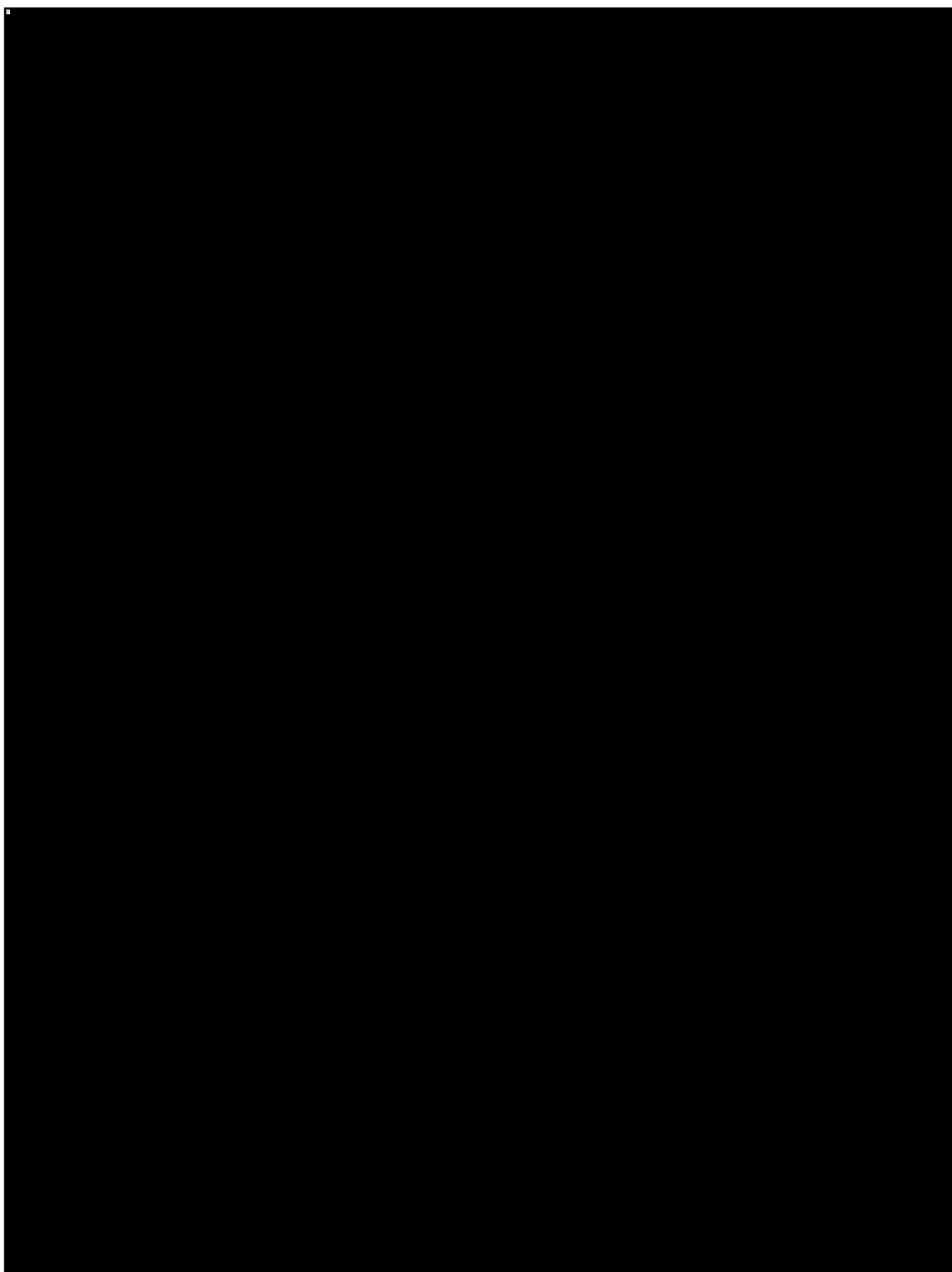
w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

**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

**Zejula (niraparyb)**

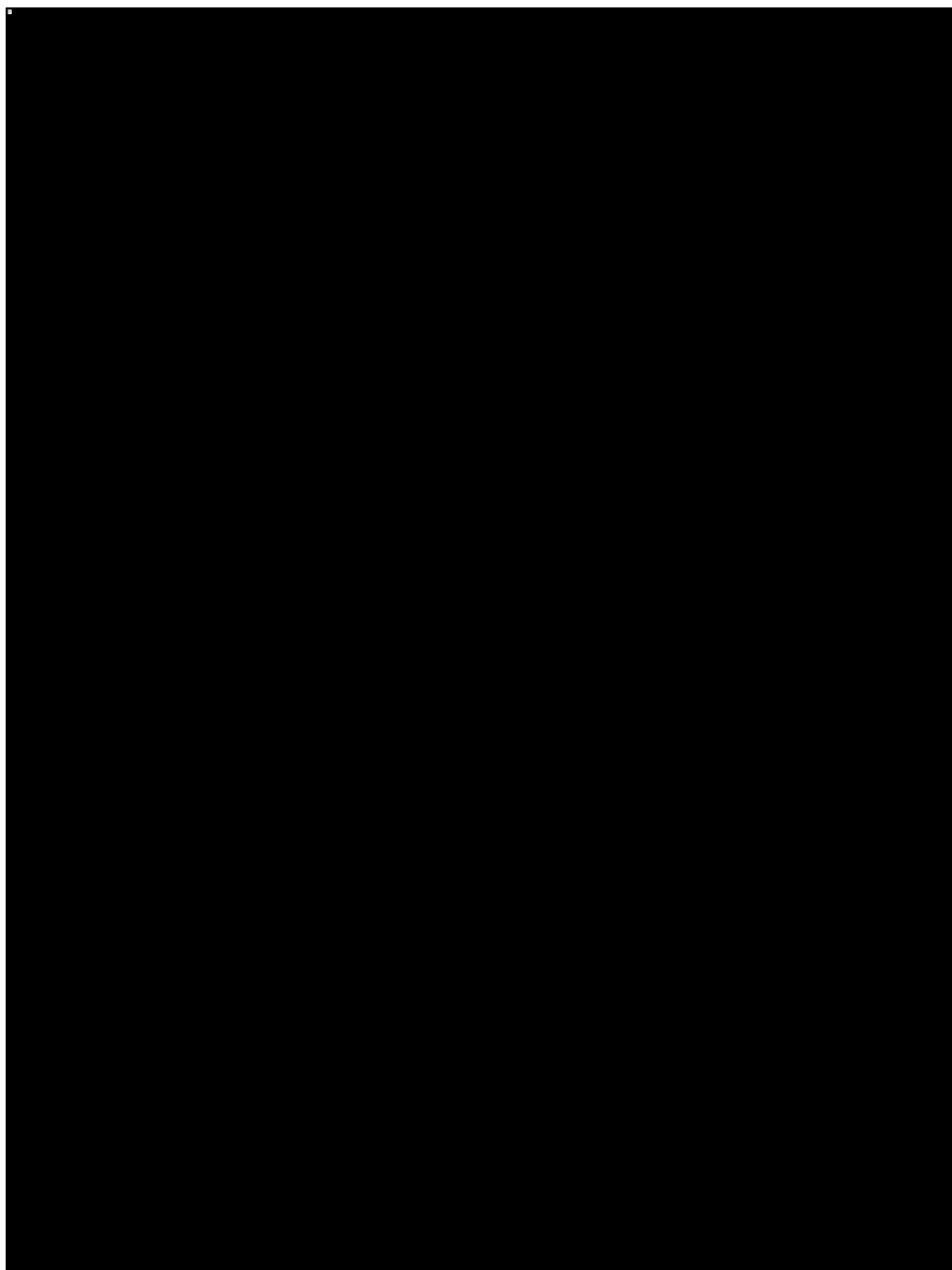
w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

**Zejula (niraparab)**

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

**Zejula (niraparab)**

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

**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

### 13.3 Wnioskowany program lekowy

W poniższej tabeli przedstawiono zapisy proponowanego programu lekowego, w ramach którego odbywałoby się leczenie niraparybem.

Tabela 29. Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48).

Świadczeniobiorcy	Zakres świadczenia gwarantowanego Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej,</li> <li>2) stopień zaawansowania klinicznego według FIGO III lub IV,</li> <li>3) całkowita lub częściowa odpowiedź na pierwszą linię leczenia wg kryteriów RECIST 1.1, w której zastosowano chemioterapię opartą na pochodnych platyny,</li> <li>4) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG,</li> <li>5) wiek powyżej 18 roku życia,</li> <li>6) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) liczba płytek krwi większa lub równa <math>100 \times 10^9/l</math>,</li> <li>b) liczba leukocytów większa lub równa <math>3,0 \times 10^9/l</math>;</li> <li>c) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa <math>1,5 \times 10^9/l</math>,</li> <li>d) stężenie hemoglobiny większe lub równe <math>10,0 \text{ g/dl}</math> (<math>6,3 \text{ mmol/dl}</math>);</li> </ol> </li> <li>7) wskaźniki czynności wątroby i nerek:</li> </ol>	<p style="text-align: center;"><u>Dawkowanie</u></p> <p>Niraparyb – maksymalna całkowita dawka dobową: 300 mg.</p> <p>Dawkowanie, modyfikacja dawkowania, sposób oraz rytm podawania zgodnie z zapisami odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego aktualnych na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją.</p> <p>Chore powinny rozpocząć leczenie niraparybem nie później, niż 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia niraparybem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>3) oznaczenie w surowicy stężenia:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) kreatyniny,</li> <li>b) bilirubiny,</li> </ol> </li> <li>4) oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT),</li> <li>5) oznaczenie stężenia CA 125,</li> <li>6) test ciążowy (dotyczy kobiet w okresie prokreacyjnym, u których nie wykonano radykalnego wycięcia narządu rodniego),</li> <li>7) inne badania w razie wskazań klinicznych.</li> </ol>

#### 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



Świadczeniobiorcy	Zakres świadczenia gwarantowanego Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
a) stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta), b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy (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.		<b>2. Badania laboratoryjne w trakcie leczenia niraparybem:</b> 1) morfologia krwi z rozmazem; zaleca się kontrolę raz na tydzień w pierwszym miesiącu terapii, następnie co miesiąc i w razie konieczności modyfikację dawkowania, 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.

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

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

## 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

Świadczeniobiorcy	Zakres świadczenia gwarantowanego Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualnej na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją,</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3) wystąpienie nietolerancji leku mimo zastosowania maksymalnej redukcji dawki zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego,</li> <li>4) działania niepożądane w stopniu &gt; 3 wg klasyfikacji NCI CTC utrzymujące się ponad 28 dni,</li> <li>5) karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.</li> </ol>		<p>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 za 3 miesiące, chyba że wcześniej wystąpią objawy kliniczne progresji choroby nowotworowej.</p> <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej chorej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia,</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia,</li> <li>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.</li> </ol>

**Zejuła (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

## 13.4 Szybki przegląd literatury

### 13.4.1 Odpowiedź na leczenie 1L CTH-Pt

Na potrzeby oszacowania liczebności populacji docelowej wykonano szybki i niesystematyczny przegląd zasobów Internetu, celem którego było zidentyfikowanie badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność stosowania (CR, PR) leczenia pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny (karboplatyna, cisplatyna) w populacji co najmniej 100 chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. W poniższej tabeli przedstawiono skróconą charakterystykę odnalezionych badań, uwzględniającą charakterystykę populacji otrzymującej CTH-Pt (liczebność, jednostka chorobowa, wiek, udział chorych w stadium FIGO III i IV) oraz opis otrzymywanej chemioterapii opartej na związkach platyny (zgodnie z polskimi wytycznymi *PTOK 2017* uwzględniono schematy leczenia standardowego oparte na karboplatynie lub cisplatynie w skojarzeniu z paklitakselem).

Tabela 30. Wyniki szybkiego przeglądu badań klinicznych: odsetek chorych z odpowiedzią na 1L CTH-Pt.

Źródło	Populacja	CTH-Pt	Odpowiedź	
			całkowita	częściowa
Du Bois 2006	<p><u>Jednostka chorobowa:</u> Zaawansowany nabłonkowy rak jajnika;</p> <p><u>Liczba chorych:</u> 635;</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 58 lat;</p> <p><u>FIGO III-IV:</u> 90,39%;</p> <p><u>ECOG:</u> 0-3 (0,2% z ECOG 3);</p> <p><u>Zabieg operacyjny:</u> w ciągu 6 tyg. przed randomizacją;</p>	<p><u>Schemat:</u> Paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> iv (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5 iv (wlew 0,5-1-godziny) w dniu 1. każdego 3 tyg. cyklu</p> <p><u>Liczba cykli:</u> co najmniej 6</p>	37,84% (=70/185)	22,16% (=41/185)
Du Bois 2010	<p><u>Jednostka chorobowa:</u> zaawansowany nabłonkowy rak jajnika;</p> <p><u>Liczba chorych:</u> 882;</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 60 lat;</p> <p><u>FIGO III-IV:</u> 81,97%;</p> <p><u>ECOG:</u> 0-2;</p> <p><u>Zabieg operacyjny:</u> w ciągu 6 tyg. przed randomizacją;</p>	<p><u>Schemat:</u> Paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> iv (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5 iv (wlew 0,5-1-godziny) w dniu 1. każdego 3 tyg. cyklu</p> <p><u>Liczba cykli:</u> co najmniej 6</p>	34,83% (=70/201)	35,32% (=71/201)
McGuire 1996	<p><u>Jednostka chorobowa:</u> nabłonkowy rak jajnika;</p> <p><u>Liczba chorych:</u> 184;</p> <p><u>Mediana wieku:</u> 59 lat;</p> <p><u>FIGO III-IV:</u> bd. (stadium: III-IV);</p> <p><u>ECOG:</u> bd.;</p> <p><u>Zabieg operacyjny:</u> chore po zabiegu;</p>	<p><u>Schemat:</u> Paklitaksel 135 mg/m<sup>2</sup> iv (wlew 24-godziny) + cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> iv (wlew 1mg/1min.) w 3 tyg. cyklu</p> <p><u>Liczba cykli:</u> 6</p>	51,00% (=51/100)	22,00% (=22/100)
Muggia 2000	<p><u>Jednostka chorobowa:</u> nabłonkowy rak jajnika;</p> <p><u>Liczba chorych:</u> 201;</p> <p><u>Mediana wieku:</u> bd. (&gt;40 lat: 95%);</p>	<p><u>Schemat:</u> Paklitaksel 135 mg/m<sup>2</sup> iv (wlew 24-godziny) + cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> iv w 3 tyg. cyklu</p>	43,55% (=54/124)	23,39% (=29/124)

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

Źródło	Populacja	CTH-Pt	Odpowiedź	
			całkowita	częściowa
	<u>FIGO III-IV</u> : bd. (stadium: III-IV); <u>ECOG</u> : 0-2; <u>Zabieg operacyjny</u> : w ciągu 6 tyg. przed randomizacją;	<u>Liczba cykli</u> : 6		
<i>Piccart 2000</i>	<u>Jednostka chorobowa</u> : nabłonkowy rak jajnika; <u>Liczba chorych</u> : 342; <u>Mediana wieku</u> : 58 lat; <u>FIGO III-IV</u> : 93,6%; <u>ECOG</u> : 0-3 (1,5% z ECOG 3); <u>Zabieg operacyjny</u> : w ciągu 8 tyg. przed randomizacją;	<u>Schemat</u> : Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + cisplatyna 75 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> w 3 tyg. cyklu <u>Liczba cykli</u> : co najmniej 6	40,74% (=66/162)	17,90% (=29/162)
<i>Van der Burg 2014</i>	<u>Jednostka chorobowa</u> : nabłonkowy rak jajnika, rak jajowodu, pierwotny rak otrzewnej; <u>Liczba chorych</u> : 112; <u>Mediana wieku</u> : 58 lat; <u>FIGO III-IV</u> : 95,6%; <u>ECOG</u> : 0-2; <u>Zabieg operacyjny</u> : u większości chorych tak	<u>Schemat</u> : Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> (wlew 3-godzinny) + karboplatyna AUC 6 lub cisplatyna 75 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> w dniu 1, 22 i 43. , cykle 3 tyg. <u>Liczba cykli</u> : 6	74,31% (=81/109)	14,68% (=16/109)
<i>Vasey 2004</i>	<u>Jednostka chorobowa</u> : nabłonkowy rak jajnika, pierwotny rak otrzewnej; <u>Liczba chorych</u> : 538; <u>Mediana wieku</u> : 59 lat; <u>FIGO III-IV</u> : 80%; <u>ECOG</u> : 0-2; <u>Zabieg operacyjny</u> : w ciągu 6 tyg. przed randomizacją;	<u>Schemat</u> : Paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> (wlew 3-godzinny) w dniu 1. + karboplatyna AUC 5 <i>iv</i> (wlew 1-godzinny) w dniu 1. każdego 3 tyg. cyklu <u>Liczba cykli</u> : co najmniej 6	28,0%	31,0%

### 13.4.1 Chorzy z rozpoznaniem raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania oraz w III lub IV stopniu zaawansowania wg FIGO

Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego kwalifikowani są chorzy, którzy łącznie spełnią następujące kryteria dotyczące typu histopatologicznego oraz stopnia zaawansowania nowotworu:

- histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;
- stopień zaawansowania klinicznego według FIGO III lub IV.

Na potrzeby oszacowania liczebności populacji docelowej wykonano szybki i niesystematyczny przegląd zasobów Internetu, celem którego było zidentyfikowanie opracowań, w których przedstawiono dane dotyczące udziałów chorych na nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka

**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

otrzewnej z wyżej zdefiniowanym typem histopatologicznym, którzy zostali zdiagnozowani w III lub IV stopniu zaawansowania wg klasyfikacji FIGO. W wyniku przeszukania zidentyfikowano trzy badania: (*Maheshwari 2018, Peres 2019a, Peres 2019b*) przedstawiające udziały chorych z poszczególnymi typami histopatologicznymi oraz z uwzględnieniem stopnia zaawansowania według klasyfikacji FIGO. Po wnikliwej analizie zidentyfikowanych badań, wykazano, że możliwe do wykorzystania w oszacowaniu liczebności populacji docelowej dane znajdują się w publikacji Peres 2019b. Na podstawie danych z publikacji Peres 2019b możliwe było wiarygodne oszacowanie udziałów chorych z III i IV stopniem zaawansowania wg klasyfikacji FIGO w populacji chorych z nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania z typem endometrialnym. W pozostałych dwóch pracach *Maheshwari 2018, Peres 2019a*, sposób przedstawienia danych dotyczących typu histopatologicznego oraz stopnia zaawansowania nowotworu uniemożliwił wiarygodne oszacowanie poszukiwanego parametru.

Celem pracy *Peres 2019b* było ustalenie zależności czasu przeżycia chorych na raka jajnika i typu histopatologicznego w jakim została zdiagnozowana choroba. Autorzy badania opracowali dane dotyczące 28 118 przypadków na nabłonkowego raka jajnika zdiagnozowanych w latach 2004-2014 z bazy SEER. Typ histologiczny został ustalony zgodnie z wytycznymi WHO z 2014 roku, natomiast system klasyfikacji zaawansowania choroby stosowany w bazie SEER odpowiada klasyfikacji FIGO – chorzy w stopniu „*distant*” to chorzy w stadium III-A, III-B, III-C, III-NOS, IV zgodnie z klasyfikacją FIGO. Należy podkreślić, że zidentyfikowana praca przedstawia stosunkowo aktualne dane z licznej podgrupy chorych na raka jajnika. W poniższej tabeli przedstawiono dane źródłowe z pracy *Peres 2019b* wykorzystane w oszacowaniu liczebności populacji docelowej.

Tabela 31. Rozkład chorych w poszczególnych typach histopatologicznych (*Peres 2019b*).

Typ	Liczba chorych	Udział
nisko zróżnicowany surowiczy	17 837	63,4%
wysoko zróżnicowany surowiczy	708	2,5%
endometrialny	2 782	9,9%
jasnokomórkowy	2 695	9,6%
rak śluzowy	2 641	9,4%
mięsakorak	1 381	4,9%
złośliwy guz Brennera	74	0,3%

#### 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

W populacji chorych z nowo rozpoznany nabłonkowym rakiem jajnika chore z typem niskozróżnicowanym stanowią 63,4%, a z typem endometrialnym 9,9% (Peres 2019b).

Tabela 32. Chorzy z rozpoznaniem raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania oraz w III lub IV stopniu zaawansowania wg FIGO (Peres 2019b)

Stopień zaawansowania wg FIGO	Niskozróżnicowany (high grade)	Typ histologiczny	
		Endometrialny	Niskozróżnicowany + endometrialny
FIGO I-A, I-B, I-NOS	4,9% (=882/17 837)	45,8% (=1 275/2 782)	10,5% (=2 157/20 619)
FIGO I-C, II-A, II-B, II-C, II-NOS	17,1% (=3 057 /17 837)	42,3% (=1 177/2 872)	20,5% (=4 234/20 619)
FIGO III-A, III-B, III-C, III-NOS, IV	77,9% (=13 898 /17 837)	11,9% (=330/2 872)	69,0% (=14 228/20 619)

Wśród nowo zdiagnozowanych chorych z nabłonkowym rakiem jajnika z niskozróżnicowanym typem lub z typem endometrialnym w III lub IV stopniu zaawansowania wg klasyfikacji FIGO jest 69% pacjentek (Peres 2019b).

W związku z powyższym na potrzeby oszacowania liczebności populacji docelowej należało ustalić udział tych chorych.

### 13.5 Kryteria RECIST 1.1.

Poniżej przedstawiono kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1.

Tabela 33. Kryteria ogólnej odpowiedzi RECIST 1.1.

Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
CR	CR	nie	CR
CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	nie	PR
PR	Nie-PD	nie	PR
SD	Nie-PD	nie	SD
PD	Każda odpowiedź	tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	PD	tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	tak	PD

#### 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.....	15
Tabela 2. Zachorowalność na raka jajnika, jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w Polsce (dane historyczne KRN).....	20
Tabela 3. Prognoza liczby nowych zachorowań na raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w Polsce.....	22
Tabela 4. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego wg FIGO: stopień III, IV ( <i>Basta 2017</i> ).....	23
Tabela 5. Zestawienie danych dotyczących liczby leczonych w programie B.50. (za <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/">https://statystyki.nfz.gov.pl/</a> ). .....	25
Tabela 6. Udział chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią na leczenie pierwszej linii chemioterapii zawierającej związku platyny (CTH-Pt).....	27
Tabela 7. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Zejula (niraparyb)^.....	28
Tabela 8. Wariant minimalny: oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Zejula (niraparyb)^.....	31
Tabela 9. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w wariantcie minimalnym – ekstrapolacja proporcjonalna względem wariantu podstawowego.....	31
Tabela 10. Wariant maksymalny: oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Zejula (niraparyb)^.....	33
Tabela 11. Prognozowane przez ekspertów odsetki pacjentek z rakiem jajnika, u których zdaniem ekspertów powinien zostać zastosowany niraparyb w programie lekowym w kolejnych latach.....	36
Tabela 12. Zestawienie tabelaryczne modelowanych średnich kosztów [zł] związanych z leczeniem populacji docelowej, nieotrzymującej niraparybu – scenariusz aktualny i nowy.....	41
Tabela 13. Zestawienie tabelaryczne modelowanych średnich kosztów [zł] związanych z leczeniem populacji docelowej, otrzymującej niraparybu – scenariusz nowy.....	41
Tabela 14. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariantcie podstawowym.....	42
Tabela 15. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.....	45
Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.....	45
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.....	47
Tabela 18. Liczba leczonych w programie oraz prognozowana liczba zrefundowanych opakowań niraparybu w kolejnych latach analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy.....	49
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS – wariant minimalny.....	49
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS – wariant maksymalny.....	50
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS – wariant minimalny.....	50
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS – wariant maksymalny.....	51

### **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 23. Założenia wariantów analizy wrażliwości.....	52
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS. ....	53
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS. ....	55
Tabela 26. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Zejula. ....	57
Tabela 27. Podstawowe dane o ekspertach biorących udział w badaniu ankietowym. ....	63
Tabela 28. Wyniki przeprowadzonego badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych.....	64
Tabela 29. Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48).....	72
Tabela 30. Wyniki szybkiego przeglądu badań klinicznych: odsetek chorych z odpowiedzią na 1L CTH-Pt.....	75
Tabela 31. Rozkład chorych w poszczególnych typach histopatologicznych ( <i>Peres 2019b</i> ). ....	77
Tabela 32. Chorzy z rozpoznaniem raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania oraz w III lub IV stopniu zaawansowania wg FIGO ( <i>Peres 2019b</i> ) .....	78
Tabela 33. Kryteria ogólnej odpowiedzi RECIST 1.1.....	78

### **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 Wykresów

Wykres 1. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla niraparybu w ramach leczenia zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (na rok 2022). .....	18
Wykres 2. Zachorowalność na raka jajnika w Polsce (dane historyczne KRN). .....	21
Wykres 3. Zachorowalność na raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej w Polsce (dane historyczne KRN). .....	21
Wykres 4. Oszacowanie odsetków pacjentek rozpoczynających terapię niraparybem w scenariuszu nowym, w kolejnych cyklach miesięcznych.....	37
Wykres 5. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla niraparybu w ramach leczenia zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (na rok 2022) – wariant maksymalny. 38	
Wykres 6. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla niraparybu w ramach leczenia zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (na rok 2018) – wariant minimalny. ....	39
Wykres 7. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla niraparybu w ramach leczenia zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (na rok 2020). .....	44
Wykres 8. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS. ....	46
Wykres 9. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.....	48

### Zejuła (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

## Piśmiennictwo

- 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
- 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.
- AE 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 ekonomiczna. 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.
- 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.
- 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 produktów leczniczych Zejula 0,25 mg kapsułki twarde oraz Zejula 1 mg kapsułki twarde.
- Du Bois 2006** du Bois A, Weber B, Rochon J, Meier W, Goupil A, Olbricht S, Barats JC, Kuhn W, Orfeuvre H, Wagner U, Richter B, Lueck HJ, Pfisterer J, Costa S, Schroeder W, Kimmig R, Pujade-Lauraine E; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie; Ovarian Cancer Study Group; Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 1;24(7):1127-35.
- Du Bois 2010** u Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, Müller HH, Harter P, Kristensen G, Joly F, Huober J, Avall-Lundqvist E, Weber B, Kurzeder C, Jelic S, Pujade-Lauraine E, Burges A, Pfisterer J, Gropp M, Staehle A, Wimberger P, Jackisch C, Sehouli J. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4162-9.
- 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.
- KRN 2020** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp online pod adresem: <http://onkologia.org.pl/>, data dostępu: 25.11.2020 r.
- Maheshwari 2018** Maheshwari A, Kumar N, Gupta S, Rekhi B, Shylasree TS, Dusane R, Bajpai J, Ghosh J, Gulia S, Deodhar K, Menon S, Popat P, Sable N, Thakur M, Kerkar R. Outcomes of advanced epithelial ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Indian Journal of Cancer*. 2018;55(1):50-54.
- 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

- McGuire 1996** McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase III randomized trial in patients with suboptimal stage III/IV ovarian cancer (from the Gynecologic Oncology Group). *Semin Oncol.* 1996 Oct;23(5 Suppl 12):40-7.
- Muggia 2000** Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL, Alvarez RD, Kucera PR, Small JM. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2000 Jan;18(1):106-15.
- 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 dzień 1 stycznia 2021 r.
- Narod 2016** Narod S. Can advanced-stage ovarian cancer be cured? *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Apr;13(4):255-61.
- 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 chemioterapii
- 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 chemioterapii
- 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
- Peres 2019a** Peres LC, Sinha S, Townsend MK, Fridley BL, Karlan BY, Lutgendorf SK, Shinn E, Sood AK, Tworoger SS. Predictors of survival trajectories among women with epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology.* 2020;156(2):459-466.
- Peres 2019b** Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, Harris HR, Berchuck A, Rossing MA, Schildkraut JM, Doherty JA. Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2018;111(1):60-68.
- 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.
- Piccart 2000** Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, Stuart G, Kaye S, Vergote I, Blom R, Grimshaw R, Atkinson RJ, Swenerton KD, Trope C, Nardi M, Kaern J, Tumolo S, Timmers P, Roy JA, Lhoas F, Lindvall B, Bacon M, Birt A, Andersen JE, Zee B, Paul J, Baron B, Pecorelli S. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst.* 2000 May 3;92(9):699-708.

Zejuła (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

- Prat 2014 (FIGO Guidelines)** Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 Jan;124(1):1-5.
- 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 der Burg 2014** van der Burg ME, Onstenk W, Boere IA, Look M, Ottevanger PB, de Gooyer D, Kerkhofs LG, Valster FA, Ruit JB, van Reisen AG, Goey SH, van der Torren AM, ten Bokkel Huinink D, Kok TC, Verweij J, van Doorn HC. Long-term results of a randomised phase III trial of weekly versus three-weekly paclitaxel/platinum induction therapy followed by standard or extended three-weekly paclitaxel/platinum in European patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2014 Oct;50(15):2592-601.
- Vasey 2004** Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, Parkin D, Paul J, Hay A, Kaye SB; Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Nov 17;96(22):1682-91.
- WHO 2020** WHO. Cancer Mortality Database. Mortality from Ovarian cancer (2016). Age-standardised rate (world). <https://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>.