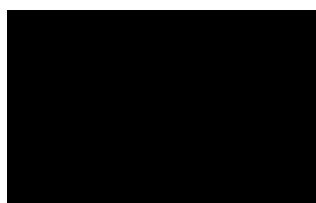





Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, wrzesień 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	10
2. PROBLEM DECYZYJNY	10
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	14
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE	15
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	19
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	21
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	24
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	24
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	25
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	25
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	28
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	31
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	81
3.7. DYSKONTOWANIE	93
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	93
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	97
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	102
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	102
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	104
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	114
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	118
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	118
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	118
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	121
7. Dyskusja	121
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	124
9. BIBLIOGRAFIA	126
10. SPIS TABEL	135
11. SPIS RYSUNKÓW	137
12. ANEKS.....	139
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	139
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	148
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	156
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	163

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

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

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Deficiency*; HRD).

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją [REDACTED]

[37]).

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowiły dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym i platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których potwierdzono zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej. [REDACTED]
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) [REDACTED] (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematów nieuwzględniających stosowania inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (ang. *Poly (ADP-Ribose) Polymerase*, PARP) w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego raka (nowo zdiagnozowany rak), [REDACTED] - obydwie komparatory łącznie zwane schematami „placebo” (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a schematami „placebo” [REDACTED] w zakresie: przeżycia wolnego od pierwszej progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia wolnego od kolejnej progresji (PFS2), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS), charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji (tj. brak olaparybu w leczeniu nawrotowego raka po zastosowaniu wnioskowanej technologii w leczeniu podtrzymującym) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41] (O),

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Od 1 maja 2021 roku wnioskowana technologia jest refundowana w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA. Mutacje w genie BRCA są jedną z przyczyn zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej. Przedmiotem analizy było więc rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją z populacji chorych z mutacją w genie BRCA na całą populację chorych z HRD (chorych HRD+).

Tym samym w analizie uwzględniono tylko populację chorych, u których w chwili obecnej nie ma możliwości zastosowania wnioskowanej technologii w obrębie aktualnie refundowanego wskazania, [REDACTED]

Na uwagę zasługują fakt, iż w chwili obecnej pacjentki z mutacją BRCA, które nie stosowały olaparybu w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego raka mogą go stosować w leczeniu raka nawrotowego (tj. po progresji/nawrocie choroby i identyfikacji mutacji BRCA). Aspekt ten został uwzględniony grupie komparatora (bewacyzumab w monoterapii lub sama obserwacja). W analizie przyjęto brak stosowania olaparybu w leczeniu raka nawrotowego, jeżeli lek ten był wykorzystywany w leczeniu podtrzymującym raka nowo zdiagnozowanego. Tym samym w analizie uwzględniono również konsekwencje stosowania olaparybu (tabletki) po I linii chemioterapii pod postacią niższego wykorzystania olaparybu w leczeniu pacjentek z rakiem nawrotowym. Aspekt ten wynika z faktu, iż stosowanie olaparybu (tabletki) po I linii chemioterapii uniemożliwia ponowne stosowanie inhibitora PARP w kolejnej linii leczenia ze względu na zapisy programu lekowego dla olaparybu stosowanego w raku nawrotowym [37].

[REDACTED]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1149.0, Olaparyb”, w której wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w leczeniu raka jajnika. Tak jak obecnie w przypadku raka jajnika, przy braku określonej zdefiniowanej dawki dobowej dla wnioskowanej technologii [33], w opracowaniu uwzględniono najczęściej stosowaną dobową dawkę (4 tabletki na dobę, niezależnie od wielkości opakowania leku i mocy tabletek, która dostosowywana jest do stanu pacjentów w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych; wśród pacjentów bez zdarzeń niepożądanych – dobową dawką na poziomie 4 tabletek po 150 mg olaparybu), zgodnie z art. 15 ust. 14 ustawy o refundacji [30].

Ustalono, że 1 opakowanie wnioskowanej technologii (56 tabletek po 150 mg lub 100 mg olaparybu) wystarcza na 14 dni podawania.

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

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: [REDACTED]

Koszt pozostałych leków refundowanych określono na poziomie średniego kosztu w Polsce w czerwcu 2021 roku [86] (dane dostępne we wrześniu 2021 roku).

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

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

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności ustalono na poziomie 30 lat. Jest to okres odpowiadający oczekiwanej długości życia kobiety z populacji ogólnej Polski będącej w wieku równym średniemu wiekowi pacjentek włączonych do badania PAOLA-1 (badanie oceniające skuteczność wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem i zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej).

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

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w warunkach brytyjskich (model globalny z danymi brytyjskimi). Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków). W niniejszym opracowaniu uwzględniono model zmodyfikowany w oparciu o komentarze ekspertów oceniających wnioski refundacyjny przygotowany w warunkach brytyjskich [94]. [REDACTED]

[REDACTED] i bewacyzumabu w subpopulacji wysokiego ryzyka (po zakończeniu chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem).

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progiem opłacalności wynoszącym 155 514 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2016 – 2018).

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

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



WYNIKI

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

- związane ze wzrostem liczby lat życia bez progresji choroby lub zgonu przed progresją o 4,73 względem obydwu komparatorów;
- związane ze wzrostem liczby lat życia o 3,23 względem obydwu komparatorów;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość o 1,41 względem obydwu komparatorów;

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Ustalono, że największy wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności mają założenia dotyczące: ekstrapolacji PFS z badania PAOLA-1 i parametrów dotyczących tej ekstrapolacji, zastosowania dyskontowania wyników analizy i zestawów wag użyteczności.

WNIOSKI

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej po chemioterapii I linii w wyniku leczenia podtrzymującego olaparybem [41]. Wyniki modelowania świadczą o tym, że stosowanie wnioskowanej technologii w ww. wskazaniu spowoduje przedłużenie życia bez progresji, nawrotu choroby lub zgonu przed tymi zdarzeniami średnio o 4,7 lat; odsetek pacjentek, u których nie będzie manifestować się choroba przez co najmniej 5 lat (przyjęty moment wyleczenia raka) wzrośnie w wyniku zastosowania

wnioskowanej technologii o około 22%. Wspomniane efekty przełożą się na przedłużenie dalszego życia pacjentek z analizowanej populacji średnio o 3,2 lata.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni stosowanie skutecznej opcji terapeutycznej wśród większej liczby pacjentek niż zapewnia to finansowanie olaparybu w chwili obecnej (tylko pacjentki z BRCA, brak możliwości terapii skojarzonej z bewacyzumabem). Wzrost liczby pacjentek korzystających z leczenia olaparybem, przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród chorych z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

W ramach niniejszej analizy ustalono, że przedstawione powyżej korzyści kliniczne stosowania wnioskowanej technologii uzasadniają sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych ponieważ wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu [REDACTED]

[REDACTED]

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Deficiency, HRD*).

[REDACTED]

2. PROBLEM DECYZYJNY

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

- populację stanowiły dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym i platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których potwierdzono zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej. ■

[REDACTED]

- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Lynparza® [REDACTED] (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematów nieuwzględniających stosowania inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (*ang. Poly (ADP-Ribose) Polymerase, PARP*) w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego raka („placebo”; nowo zdiagnozowany rak), [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] obydwu komparatory łącznie zwane schematami „placebo” (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a schematami „placebo” [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] w zakresie: przeżycia wolnego od pierwszej progresji (*ang. Progression-Free Survival; PFS*), przeżycia wolnego od kolejnej progresji (PFS2), przeżycia całkowitego (*ang. Overall Survival; OS*), charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji (tj. brak olaparybu w leczeniu nawrotowego raka po zastosowaniu wnioskowanej technologii w leczeniu podtrzymującym) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41] (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (*ang. Quality-Adjusted Life Years; QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (*ang. Incremental Cost-Utility Ratio, ICUR*) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Od 1 maja 2021 roku terapia olaparybem w postaci tabletek w monoterapii jest refundowana w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA. Mutacja w genie BRCA jest jedną z przyczyn zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej. Przedmiotem analizy było więc rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją z populacji chorych z mutacją w genie BRCA na całą populację chorych z HRD. [REDACTED]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



[REDACTED]

Wnioskowane wskazanie zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach do stosowania wnioskowanej technologii [57], [REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskowane wskazanie w przypadku olaparybu stosowanego z bewacyzumabem jest zatem zawężone względem zarejestrowanego, do pacjentek z HRD (mutacjami BRCA1/2 i (lub) niestabilnością genomu) z grupy wysokiego ryzyka. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych po 150 mg lub 100 mg olaparybu w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiające stosowanie

[REDACTED]

[37], [40].

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce [37]. Niemniej jednak, olaparyb w monoterapii (olaparyb pod postacią tabletek powlekanych oraz olaparyb pod postacią kapsułek) refundowany jest w leczeniu pacjentek z rakiem jajnika w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” (program opisany w załączniku B.50. obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]).

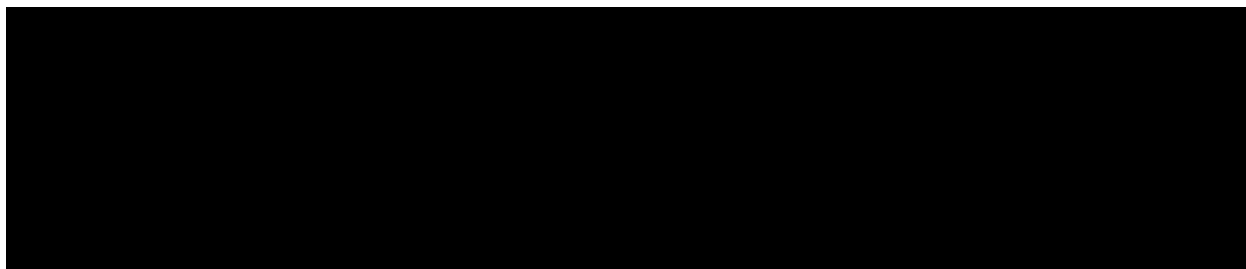
Analizowany problem decyzyjny dotyczył rozszerzenia zakresu wskazań w których wnioskowana technologia jest objęta refundacją. Na tej podstawie uznano, że refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Tym samym, w opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1149.0, olaparyb”, w której refundowana jest obecnie wnioskowana technologia (olaparyb pod postacią tabletek powlekanych) oraz olaparyb pod postacią kapsułek.

Zaobserwowano, że refundacja wnioskowanej technologii w nowej, osobnej grupie limitowej (jako lek innowacyjny, nieposiadający odpowiedników w analizowanym wskazaniu w myśl Ustawy o refundacji [30]) byłaby związana z takimi samymi oficjalnymi cenami i skutkami finansowymi dla płatnika publicznego jak refundacja wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1149.0, olaparyb” – w obydwu przypadkach limit finansowania wnioskowanej technologii będzie na poziomie jej ceny hurtowej. Tym samym uznano, że decyzja dotycząca grupy limitowej w ramach sposobu refundacji wnioskowanej technologii nie będzie miała wpływu na wyniki niniejszej analizy i aspekt ten nie był testowany w ramach analizy wrażliwości.

Przyjęto, że kalkulacja limitu finansowania we wnioskowanej grupie limitowej uwzględniać będzie aktualnie obowiązujące zasady w grupie 1149.0, tj. odmienne schematy dawkowania olaparybu pod postacią tabletek (zalecana dawka na poziomie 600 mg/d; niższa dawka u pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi – stosowana dobową dawką wynosi 4 tabletki na dobę niezależnie od grupy pacjentów i wystąpienia zdarzeń niepożądanych) i olaparybu pod postacią kapsułek (zalecana dawka na poziomie

800 mg/d, tj. 16 kapsułek na dobę) [57]. Olaparyb nie ma ustalonej definiowanej dawki dobowej wg WHO [33]. Tym samym, w opracowaniu przyjęto dawkę wnioskowanej technologii stosowaną w praktyce klinicznej (4 tabletki na dobę), zgodnie z art. 15 ust. 14 ustawy o refundacji [30].

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



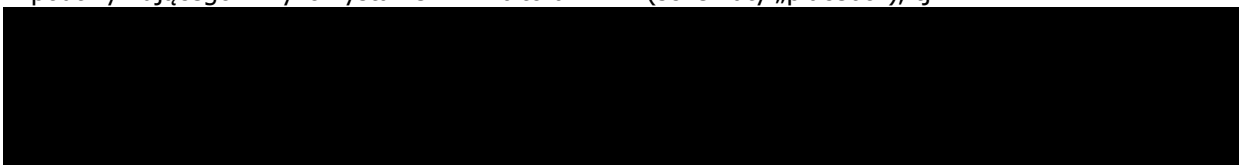
Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [179].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

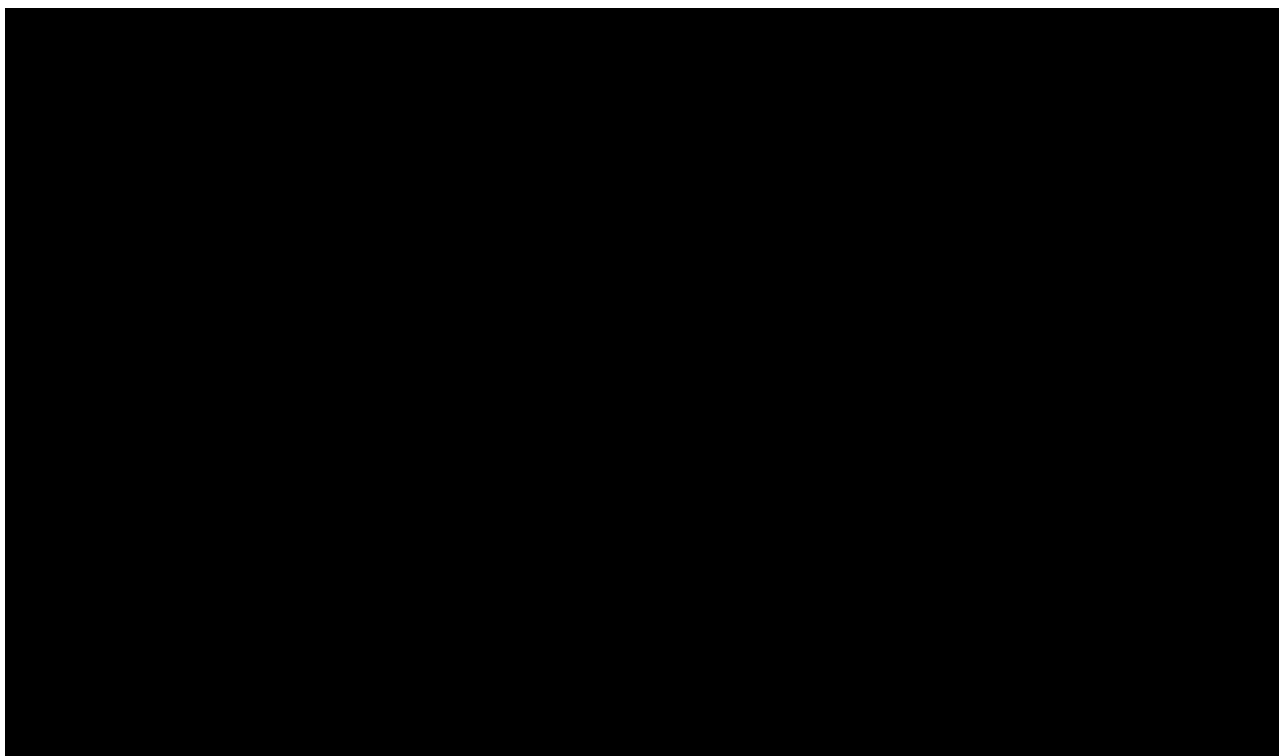
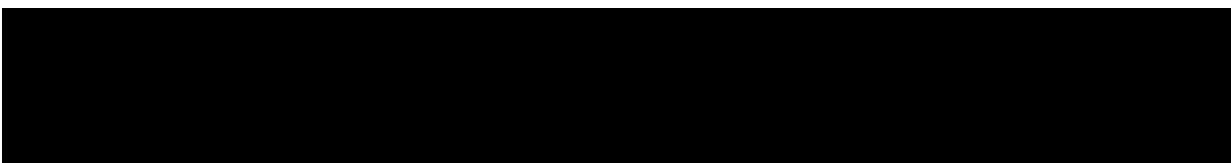
Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z HRD [40].


W chwili obecnej, tylko pacjentki z nowo zdiagnozowanym rakiem jajniki i pacjentki z nawrotowym rakiem jajnika mające mutację w genie BRCA mają możliwość stosowania refundowanego olaparybu [37]. Pacjentki z HRD spowodowanym innymi czynnikami niż mutacja BRCA, niezależnie od stosowania bewacyzumabu (HRD+ BRCA-) oraz pacjentki mające mutację BRCA, ale stosujące bewacyzumab z chemioterapią I linii oraz w leczeniu podtrzymującym nie mają powszechnego dostępu do inhibitorów PARP.


Tym samym, wnioskowaną technologię porównano z postępowaniem zakładającym brak leczenia podtrzymującego z wykorzystaniem inhibitora PARP (schematy „placebo”), tj.



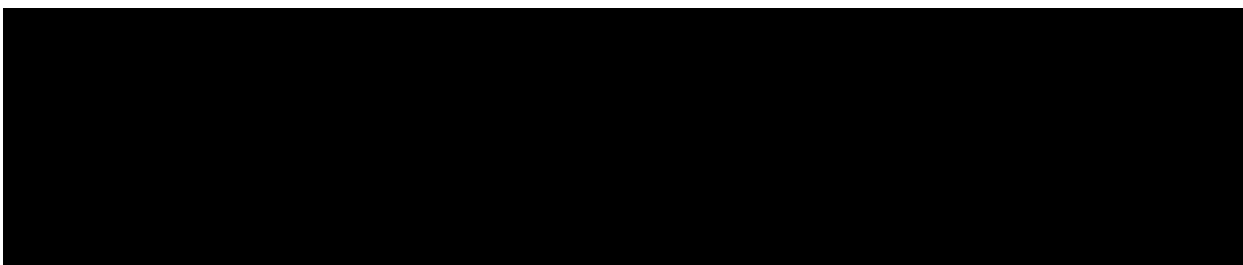
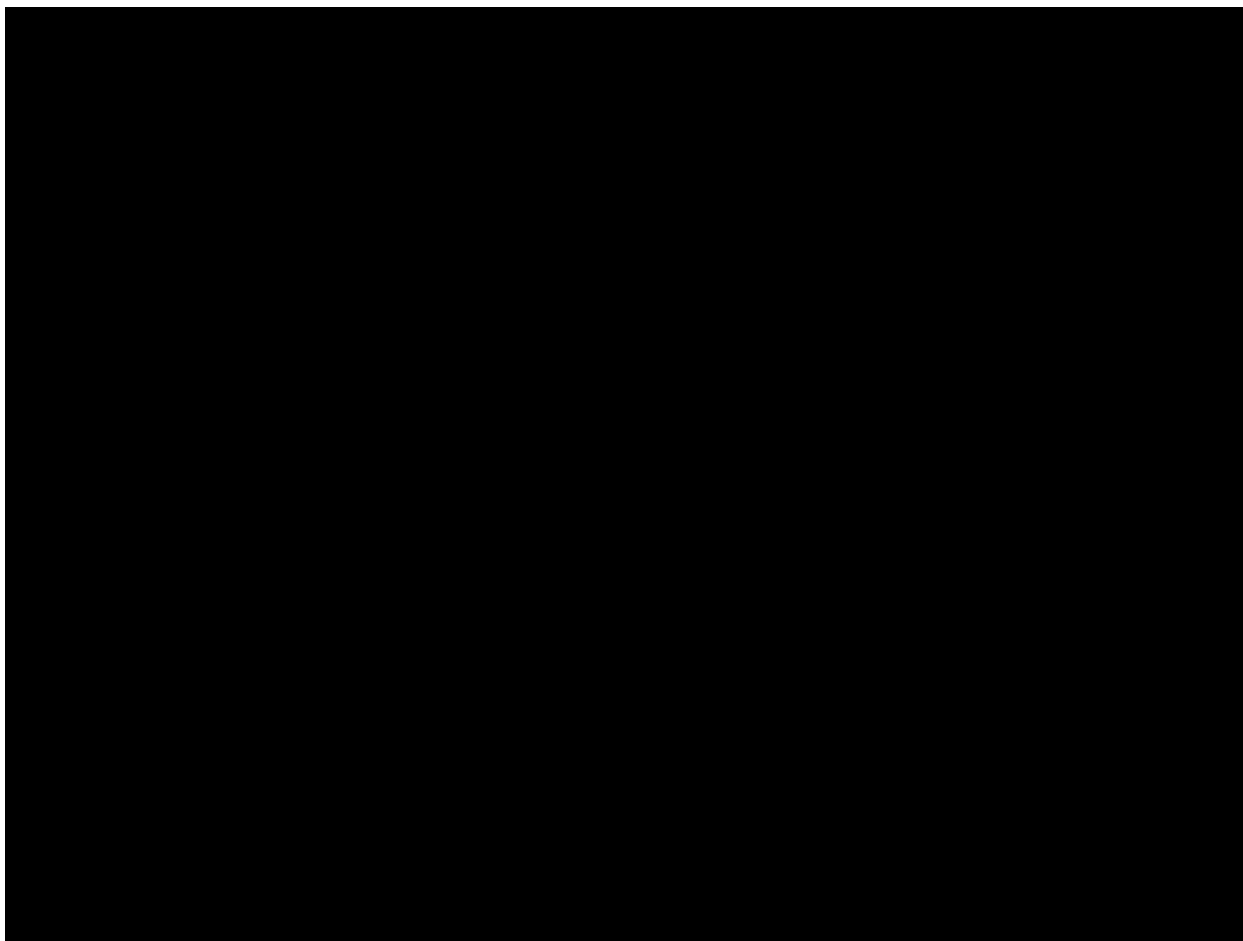
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] uwzględniono stosowanie olaparybu w zalecanej dawce 600 mg na dzień (4 tabletki po 150 mg na dzień) wśród chorych u których lek nie powoduje zdarzeń niepożądanych oraz niższą dawkę (do poziomu najniższej 400 mg/d, tj. 4 tabletek po 100 mg) wśród chorych ze zdarzeniami niepożądanymi. 

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

W badaniu PAOLA-1 bewacyzumab stosowany był w dawce 15 mg na kg masy ciała co 3 tygodnie, przez 15 miesięcy (22-23 cykle). Program B.50. pozwala na stosowanie bewacyzumabu w niższej dawce (7,5 mg/kg m.c.) przez maksymalnie 18 cykli od początku chemioterapii I linii [37].



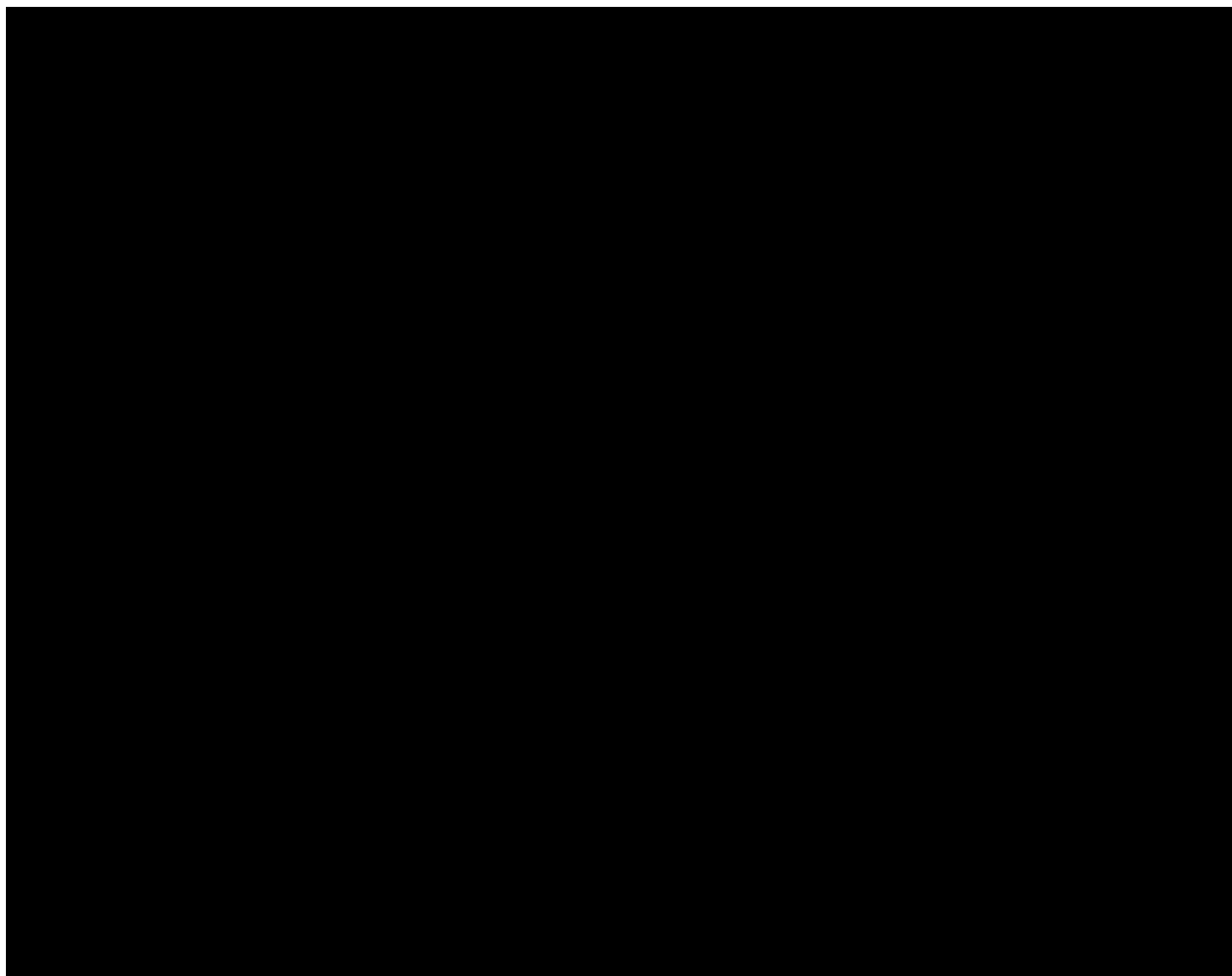
W opracowaniu uwzględniono stosowanie olaparybu do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby, zakończenia horyzontu czasowego analizy lub zgonu, zgodnie z wynikami badania PAOLA-1 w zakresie czasu do dyskontynuacji leczenia. Uwzględniono także kryterium zakończenia leczenia po 2 latach stosowania wnioskowanej technologii w przypadku odpowiedzi całkowitej lub braku dowodów na istnienie choroby po 2 latach leczenia (leczenie powyżej 2 lat kontynuują pacjentki z częściową odpowiedzią na leczenie, odnoszące korzyści kliniczne ze stosowania olaparybu) [57].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



W analizie oceny długości stosowania porównywanych leków dokonano przy uwzględnieniu czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *Time to treatment discontinuation*, TTD) z badania PAOLA-1 (dane dostarczone wraz z modelem centralnym).

TTD terapii olaparybem i bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii I linii modelowano na podstawie dojrzałych danych z badań klinicznych PAOLA-1 (tj. bez inter- i ekstrapolacji).



Jak wspomniano wcześniej, większość pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem kończy leczenie olaparybem po 24 miesiącach (całkowita odpowiedź na chemioterapię I linii lub brak dowodów na istnienie choroby), zgodnie z wnioskowanym sposobem podawania wnioskowanej technologii [57] i zakresem proponowanego programu lekowego [40]. Z tego powodu po 24. miesiącu drastycznie spada krzywa obrazująca odsetek pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem kontynuujących leczenie (rysunek powyżej).

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

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

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

- leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny (wskazanie numer 1 – nieobjęte wnioskiem, obecnie objęte refundacją [37]);
- leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny (wskazanie numer 2 – nieobjęte wnioskiem, obecnie częściowo objęte refundacją: tylko wśród pacjentów z mutacją BRCA [37]);
- leczenie podtrzymujące (w skojarzeniu z bewacyzumabem) dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency, HRD*), definiowanymi na podstawie obecności mutacji BRCA1/2 i (lub) niestabilności genomu (wskazanie numer 3 – wnioskowane wskazanie, patrz opis poniżej w akapicie);
- leczenie dorosłych pacjentek z dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi, po terapii antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, lub w przypadku przeciwwskazań do terapii antracykliną i taksanem (wskazanie numer 4 – nieobjęte wnioskiem);
- monoterapię w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii (wskazanie numer 5 – nieobjęte wnioskiem);

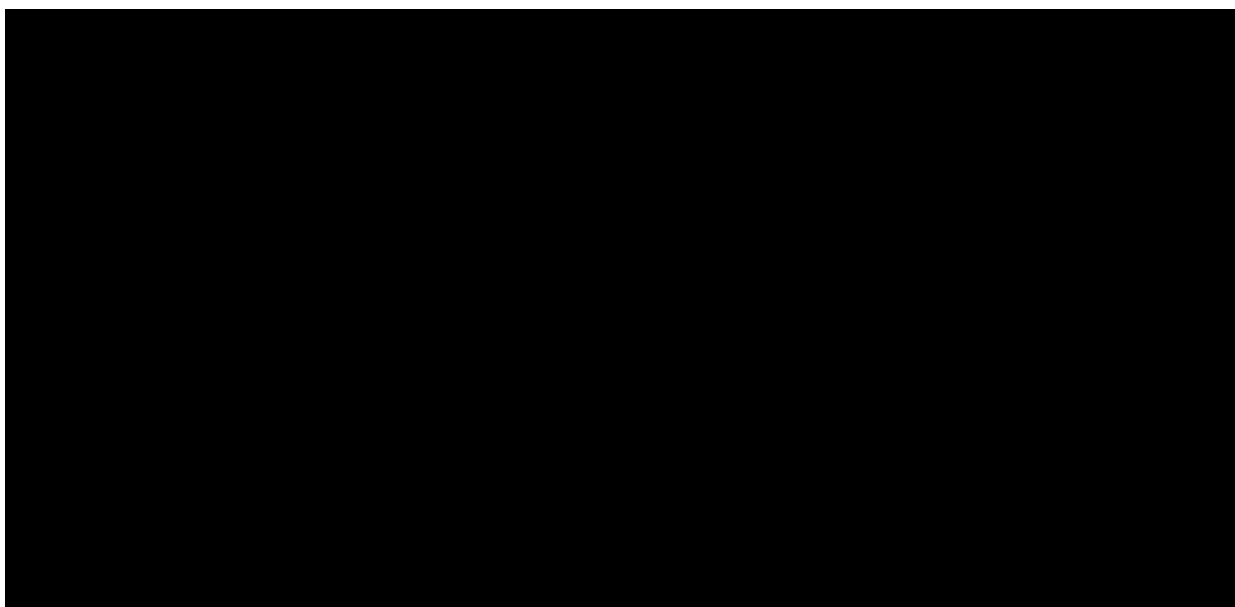
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



- monoterapię w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby (wskazanie numer 6 – nieobjęte wnioskiem) [57].

Niniejsza analiza dotyczy pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana w ramach **wskazania 3**.

W chwili obecnej wnioskowana technologia (Lynparza®, olaparyb, tabletki) nie jest finansowana ze środków publicznych [37] we wnioskowanym wskazaniu. Terapia olaparybem jest refundowana w ramach wskazania 1. oraz 2. (por. rozdział 2.1).

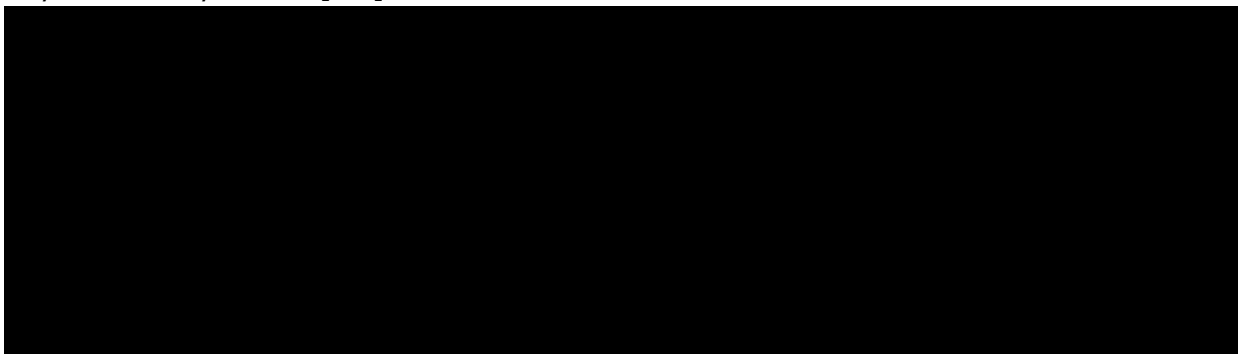


W opracowaniu przeprowadzono modelowanie efektów klinicznych i kosztów stosowania porównywanych opcji terapeutycznych na podstawie wyników międzynarodowego badania PAOLA-1 [158]. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentek włączonych do tych badań. Uwzględniono dane dotyczące średniego wieku (60,2 lata), średniej powierzchni ciała (1,69 m²), średniej masy ciała (63,3 kg) i wskaźnika filtracji kłębuszkowej (73,03 ml/min). W opracowaniu założono stałą wartość powierzchni ciała i masy ciała w całym horyzoncie czasowym analizy.

Mając na uwadze międzynarodowy charakter badania oraz zbieżność odsetka mutacji BRCA wśród uczestników tego badania z HRD (62,3%) oraz populacji docelowej określonej w analizie wpływu na budżet [redacted] [179] populację pacjentek HRD+ z badania PAOLA-1 uznano za reprezentatywną dla

pacjentek kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego po chemioterapii I linii w praktyce klinicznej w Polsce w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego, którego załącznikiem jest niniejsza analiza.

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [179].



2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że porównywane opcje leczenia pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem różnią się skutecznością kliniczną.

Dostępne wyniki badania PAOLA-1 potwierdzają dodatkowy efekt wnioskowanej technologii w zakresie m.in. przeżycia wolnego od progresji, przeżycia wolnego od kolejnej progresji i czasu do rozpoczęcia kolejnych linii leczenia (pierwszej i kolejnej).

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text] [41].

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Oceny zużycia inhibitorów PARP w rozpatrywanych wskazaniach dokonano na podstawie dojrzałych danych czasu do zakończenia leczenia olaparybem z badania PAOLA-1 (por. informacje w rozdziale 2.2.) oraz ekstrapolowanych danych dotyczących czasu do zakończenia leczenia olaparybem raka nawrotowego z badania SOLO-2 [136].

W analizie uwzględniono różny profil bezpieczeństwa porównywanych opcji leczenia. Uwzględniono ryzyko występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. Uwzględniono wybrane (związane z kosztem lub efektem) zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego z badania PAOLA-1 [158]. Dane te uwzględniono przy ocenie profilu bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem (dane z grupy badanej badania PAOLA-1) oraz samego bewacyzumabu (dane z grupy kontrolnej badania PAOLA-1). Ponieważ stosowanie bewacyzumabu może mieć istotny związek z profilem bezpieczeństwa (względem braku stosowania tego leku) dla porównania [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

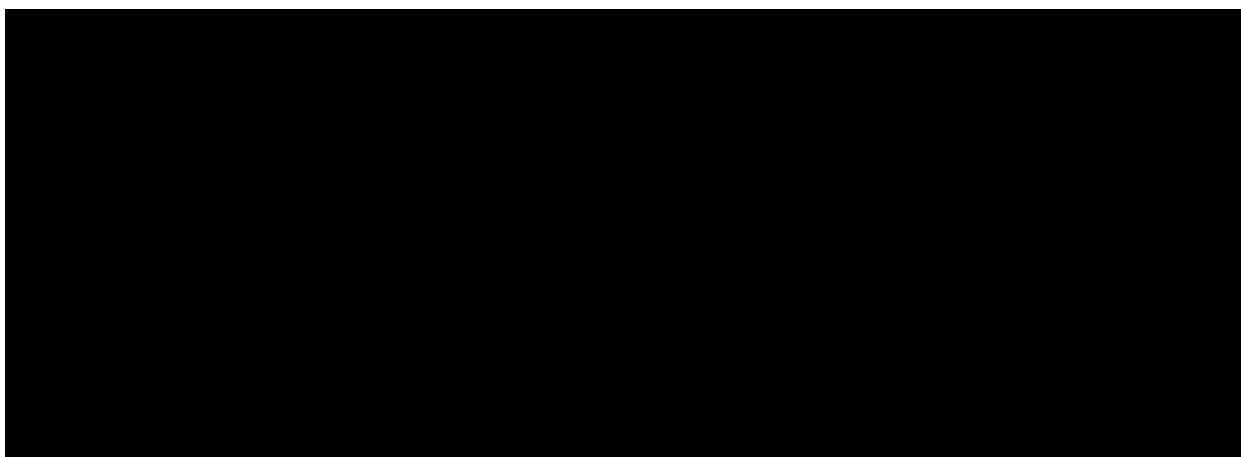


Tabela 1. Porównanie wyników inkrementalnych stosowania inhibitora PARP w analizowanych wskazaniach [41].

Populacja	PAOLA-1 (Olaparyb)		PRIMA (niraparyb)	
	Różnica PFS vs grupa kontrolna	współczynnik HR	Różnica PFS vs grupa kontrolna	współczynnik HR
HRD	19,5	0,33	11,5	0,43
HRD [inne niż BRCA]	11,5	0,43	11,4	0,50
BRCA	15,5	0,31	11,2	0,50

Wskazując pod uwagę, że populacje pacjentów w obu badaniach (PRIMA dla niraparybu i PAOLA-1 dla olaparybu) były porównywalne w zakresie występowania mutacji *BRCA1/2* (29% i 30%), jak również HRD+ (48% i 50%) a także pod względem definiowania niestabilności genomu, tj. GIS>=42 oraz to, że w obu badaniach wykorzystano ten sam test diagnostyczny *Myriad myChoice*, można przypuszczać, [redacted]

- wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie SOLO-1 [84] świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii w monoterapii chorych z mutacjami genu BRCA jest bardziej skuteczne od stosowania placebo [redacted]

[redacted] [179]);



3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

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

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

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

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w warunkach brytyjskich (model globalny z danymi brytyjskimi). Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. ryzyko zgonu kobiet z populacji ogólnej, wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków, schematy i procedury opieki medycznej).

W niniejszym opracowaniu uwzględniono model zmodyfikowany w oparciu o komentarze ekspertów oceniających wnioski refundacyjny przygotowany w warunkach brytyjskich [94].

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

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

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

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

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

Z uwagi na bardzo zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w analizie podstawowej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego. Wariant ten jest zadowalającym przybliżeniem wyników z obydwu perspektyw – nie zidentyfikowano istotnych kosztów różniących z perspektywy pacjenta (por. rozdział 3.6.).

3.3. HORYZONT CZASOWY

Wnioskowana technologia jest stosowana wśród pacjentek z analizowanej populacji do zgonu lub do zaprzestania leczenia z innych powodów (szczegóły w rozdziale 2.2. i Analizie problemu decyzyjnego [40]).

Co więcej dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii przekłada się na długoterminowe efekty kliniczne pod postacią przedłużenia przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z chorobą i biorąc pod uwagę bezprecedensowe wydłużenie PFS oraz czasu do kolejnych progresji czy terapii kolejnych linii. Co więcej, można spodziewać się istotnego wydłużenia OS w momencie końcowej analizy danych, biorąc pod uwagę istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2), a także wyniki innych badań dla olaparybu, tj. SOLO-2 oraz badania 19, w których wykazano, że zysk kliniczny w postaci wydłużenia mediany PFS przełożył się na wydłużenie przeżycia całkowitego (OS):

- w badaniu SOLO-2 wydłużenie mediany PFS wyniosło 24,7 miesiąca, co przełożyło się na wydłużenie mediany OS o 12,9 mies. (dane z korektą o 38% *cross-over* wskazują, że wydłużenie mediany OS jest jeszcze większe i wynosi 16,4 miesiąca);

- w badaniu 19 wydłużenie mediany PFS w populacji z mutacją BRCA wyniosło 6,9 miesiąca, co przełożyło się na wydłużenie mediany OS o 4,7 miesiąca [41].

Aspekt oczekiwanego przedłużenia OS po zastosowaniu olaparybu w analizowanym wskazaniu został podkreślony w raportach NICE dla wnioskowanej technologii stosowanej w leczeniu podtrzymującym wśród chorych z HRD i/lub mutacją BRCA [94], [96], [97] (por. rozdział 2.4.).

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych opcji leczenia.

Tym samym horyzont adekwatny do każdego porównania obejmuje okres manifestacji efektów klinicznych wnioskowanej technologii.

Horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje oczekiwany czas życia pacjentek z analizowanej populacji. W opracowaniu przyjęto 30 letni horyzont czasowy. Jest to okres odpowiadający oczekiwanej długości życia kobiety z populacji generalnej Polski będącej w wieku równym średniemu wieku pacjentek włączonych do badania PAOLA-1 (60,2 lata; oczekiwane trwanie życia kobiet z Polski w wieku 60 i 61 lat wynosi odpowiednio 23,22 i 22,38 lat [46]), ale przy uwzględnieniu faktu, że wśród uczestniczek badania PAOLA-1 były również kobiety w wieku 26 lat dla których oczekiwane dalsze trwania życia w Polsce w 2020 roku wyniosło 55,22 lata [46].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Jak wspomniano powyżej wśród kobiet w wieku 26 lat oczekiwana długość życia w Polsce jest prawie dwukrotnie dłuższa niż horyzont czasowy analizy podstawowej [46]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Niemniej jednak, mając na uwadze, iż uwzględniony model nie pozwala na osobne modelowanie poszczególnych grup chorych różniących się wiekiem **w analizie podstawowej uwzględniono horyzont czasowy na poziomie 30 lat.** Uwzględniono okres, w którym wszystkie istotne różnice w kosztach lub wynikach zdrowotnych pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorem byłyby obserwowane, w tym te dotyczące grupy pacjentek, u których spodziewane jest długoterminowe przeżycie. Horyzont czasowy analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych. **Na uwagę zasługuje fakt, że przyjęto taki sam horyzont czasowy**

jak w przypadku zaakceptowanej przez AOTMiT analizy dla stosowania olaparybu w monoterapii w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem i mutacją BRCA [152] oraz krótszy horyzont czasowy niż w przypadku zaakceptowanej przez AOTMiT analizy dla stosowania innego inhibitora PARP (niraparybu) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem (39 lat) [157].

W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont na poziomie 20 i 50 lat. Wartości te pozwalają ocenić zakres zmienności wyników analizy przy niepewnym wyniku modelowania przeżycia całkowitego na podstawie niedojrzałych danych, przy jednoczesnym pominięciu skrajnych wyników modelowania obserwowanych dla horyzontu czasowego obejmującego wyłącznie okres przeżycia wolnego od progresji (okres aktualnie dostępnych danych z badania PAOLA-1). Uwzględnienie jedynie kilkuletniego horyzontu czasowego pomija efekty kliniczne wnioskowanej technologii pod postacią wydłużania czasu do zgonu. Uważa się, że przeżycie wolne od progresji jest zadowalającym czynnikiem prognostycznym przeżycia całkowitego i z tego powodu stanowi najczęstszy pierwszorzędowy punkt końcowy badań klinicznych w onkologii [40], [96].

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

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] analizę ekonomiczną dla pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem przeprowadzono przy uwzględnieniu lat życia i lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Uwzględnione kategorie wyników zdrowotnych wymagają długiego horyzontu czasowego w celu manifestacji wszystkich efektów wnioskowanej technologii.

Wynikająca ze stosowania olaparybu mniejsza liczba zgonów chorych i mniejsza liczba progresji choroby (które wiążą się z pogorszeniem stanu klinicznego pacjentki i ze zwiększeniem ryzyka zgonu, więc redukcja liczby progresji również powoduje zmniejszenie liczby zgonów) wymaga horyzontu dożywnotnego w celu uchwycenia korzyści wynikających ze stosowania wnioskowanej technologii (tj. horyzontu do momentu zgonu pacjenta żyjącego dzięki zastosowaniu wnioskowanej technologii). W 5-letnim horyzoncie czasowym, który w przybliżeniu odpowiada okresowi obserwacji badania PAOLA-1 (dane z marca 2020 roku), u około 41% pacjentek z grupy olaparybu i około 19% pacjentek z grup placebo nie wystąpiła jeszcze progresja choroby (por. arkusz „Collate” modelu). XXXXXXXXXX

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

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

Opublikowane modele dla inhibitorów PARP stosowanych w leczeniu pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem (z HRD, z mutacją BRCA lub ogółem) uwzględniały horyzont czasowy na poziomie:

- 50 lat (zasadny horyzont czasowy wg brytyjskiej agencji HTA (NICE), która wskazuje, że jest to taki horyzont, w którym byłyby obserwowane wszystkie istotne różnice w kosztach lub wynikach między tabletkami olaparybu a brakiem tego leczenia) [94], [96], [97];
- 39 lat dla chorych ogółem w modelu dla niraparybu ocenianym przez AOTMiT [157];
- 30 lat dla chorych z BRCA w modelu dla olaparybu ocenianym przez AOTMiT [152];
- 30 lat dla chorych z BRCA (w opinii kanadyjskiej agencji HTA (CADTH) 20-letni horyzont czasowy w wyższym stopniu niweluje ograniczenia dostępnych danych, w tym niedojrzałość danych OS) [95].

Uwzględnienie długości horyzontu czasowego na poziomie 30 lat potwierdzają również zaakceptowane przez agencje HTA analizy dotyczące innych inhibitorów PARP i/lub innych wskazań, w których olaparyb jest stosowany:

- 40 lat w przypadku niraparybu stosowanego w leczeniu nawrotowego raka jajnika [103];
- 15 lat w przypadku olaparybu stosowanego w leczeniu nawrotowego raka jajnika [55], [104].

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

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii

obejmuje wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby [REDACTED] (por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych jak i przedłużenia życia chorych. Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 155 514 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2016 – 2018) [30], [36].

Nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne PAOLA-1 (olaparyb + bewacyzumab vs bewacyzumab w populacji HRD+) [158] i SOLO-1 [REDACTED] [84] wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad schematem nieuwzględniającym podawania inhibitora PARP niezależnie od schematu postępowania do którego dodawany jest olaparyb oraz niezależnie od grupy pacjentów w której jest stosowany [REDACTED]. Co więcej powyższe również potwierdza zestawienie dodatkowych efektów wnioskowanej technologii z badania PAOLA-1, w którym stosowany był bewacyzumab w grupie badanej i grupie kontrolnej z wynikami badania PRIMA [159], w której inny inhibitor PARP (niraparyb) stosowany był w leczeniu podtrzymującym pacjentek z grupy wysokiego ryzyka w miejsce samej obserwacji [REDACTED].

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

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Ponieważ pomiędzy grupami pacjentek [redacted] mogą występować różnice w niektórych kosztach (tj. koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt realizacji programu, [redacted] wyniki niniejszej analizy przedstawiono [redacted] uznano, że tylko różnice w ww. kategoriach kosztu istotnie wpływają na wyniki inkrementalne analizy ekonomicznej, przyjmując takie same wyniki zdrowotne [redacted]

[redacted] przedstawiono progowe ceny zbytu netto, które po uwzględnieniu stawki VAT (8%) mogą przedstawiać progowe urzędowe ceny zbytu.

[redacted] Ceny te mają charakter wyłącznie teoretyczny, gdyż zgodnie z brzmieniem proponowanego porozumienia dotyczą one wyłącznie proponowanego sposobu finansowania (tj. wysokości sugerowanych cen zbytu netto). [redacted]

Ponieważ analiza nie uwzględnia stosowania olaparybu w leczeniu raka nawrotowego w grupie badanej (schemat olaparyb + bewacyzumab w subpopulacji wysokiego ryzyka; schemat olaparyb w subpopulacji niskiego ryzyka) w obliczeniach cen progowych przyjęto, że koszt olaparybu we wnioskowanym wskazaniu jest niezależny od kosztu tego leku stosowanego w raku nawrotowym – założenie umożliwiło kalkulację cen progowych mając na uwadze wykorzystanie tej samej technologii lekowej w obydwu porównywanych grupach pacjentów tylko na innym etapie leczenia (grupa badana: olaparyb po I linii chemioterapii; grupa kontrolna: olaparyb w raku nawrotowym po kolejnej linii chemioterapii). Powyższe jest zasadne ponieważ schematy komparatorów odzwierciedlają istniejące warunki realizacji programu lekowego dla olaparybu i ceny tego leku ponoszone przez płatnika, podczas gdy oceniane schematy leczenia [redacted]

[redacted] obrazują przyszłą sytuację uwzględniającą refundację wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu.

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

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

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

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

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Przeprowadzono modelowanie kosztów, użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie 30 lat – uwzględniono obserwację pacjentki od włączenia do analizy do zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy [REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono 2 rodzaje modelu analitycznego:

- 3-stanowy model kohortowy oparty na analizie osobnych funkcji przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (ang. *Partitioned Survival Model*, PSM) – model na podstawie obszaru pod funkcjami przeżycia (ang. *Area Under Curve*, AUC) uwzględniający 3 stany: „Brak progresji”, „Progresja” i „Zgon”;
- 4-stanowy model PSM uwzględniający 4 stany: „Brak progresji”, „Progresja 1” (PFS2), „Progresja 2” i „Zgon”.

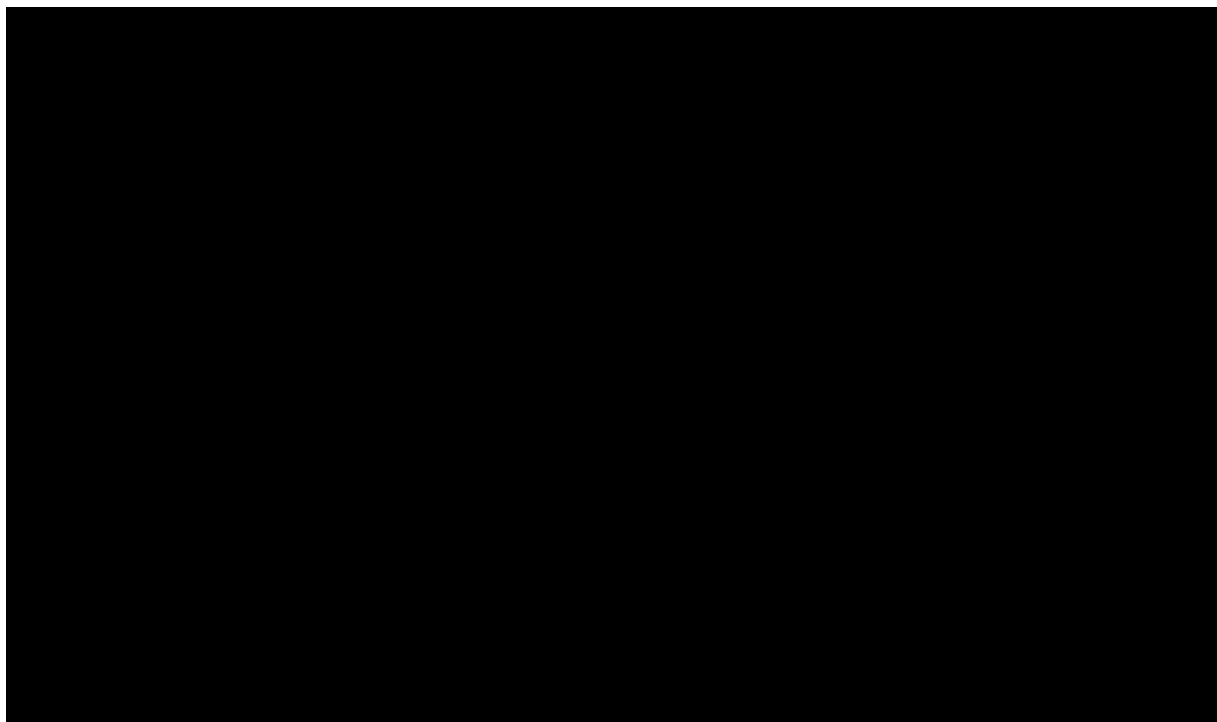
W analizie podstawowej uwzględniono 4-stanowy model kohortowy oparty na analizie osobnych funkcji przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (PSM), co jest tożsame z modelem dla olaparybu stosowanego wśród chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem oraz mutacją w genie BRCA [152] oraz pozwala lepiej odzwierciedlić postęp choroby u pacjentki w praktyce klinicznej niż np. modele 3-stanowe uwzględniające łącznie heterogeniczną grupę pacjentek po pierwszej progresji.

Wykorzystany w analizie model został przygotowany w oparciu o komentarze ekspertów oceniających wnioski refundacyjny w warunkach brytyjskich [94].

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

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

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



Do zalet wykorzystania takiej struktury modelu należą:

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

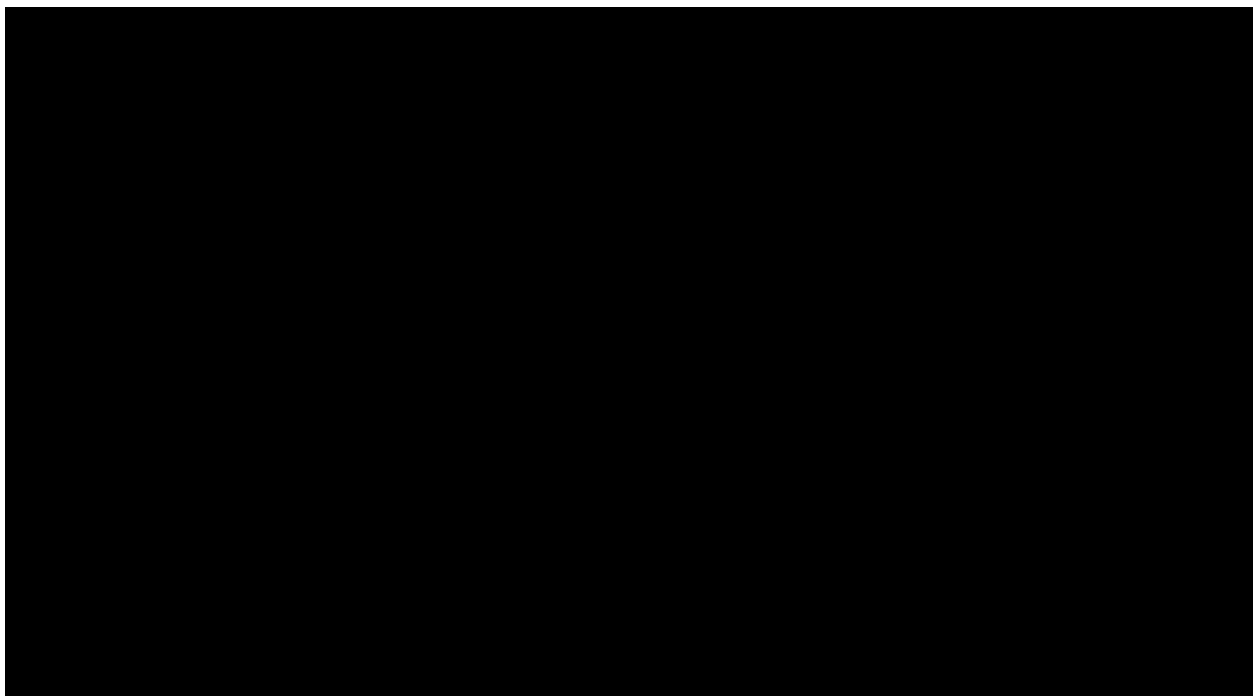
Dodatkowo w obrębie stanu „Brak progresji” uwzględniono chorych stosujących i niestosujących olaparyb zgodnie z analizą czasu do zakończenia leczenia olaparybem (analizę TTD przeprowadzono osobno od analizy PFS – uwzględniono dojrzałe dane TTD z badania PAOLA-1; por. rozdział 3.5.3.1.). Aspekt ten zapewnia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

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



obydwa estymatory oszacowano odsetek pacjentek otrzymujących inhibitor PARP w kolejnych liniach leczenia w każdym cyklu modelu.



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

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

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

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

Wykorzystanie liczebności kohorty danego stanu na początku lub na końcu danego cyklu doprowadziłoby do przeszacowania lub niedoszacowania tej liczebności. Zastosowano korektę połowy cyklu w celu

złagodzenia tego nieodłącznego błędu wynikającego z zastosowania czasu dyskretnego w modelach obrazujących zmiany stanów klinicznych pacjentek.

Wszystkie pacjentki były włączane do modelu poprzez stan „Brak progresji” i w kolejnych cyklach są narażone na wystąpienie pierwszej progresji choroby lub zgonu. Pacjentki, u których wystąpiła już progresja narażone są na wystąpienie kolejnej progresji lub zgonu. U pacjentek w stanie „Progresja 2” modelowano wyłącznie wystąpienie zgonu. W opracowaniu modelowano postęp choroby jako nieodwracalny proces z absorpcyjnym stanem „Zgon”. Wszystkie stany wykluczały się wzajemnie; pacjentki mogły zajmować tylko jeden ze stanów w danym momencie.

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

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

W praktyce klinicznej przy braku leczenia podtrzymującego tylko 10–25% pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika przeżywa bez objawów choroby nowotworowej długoterminowo, tj., przez 5–10 lat od rozpoznania [140], [171]–[177]

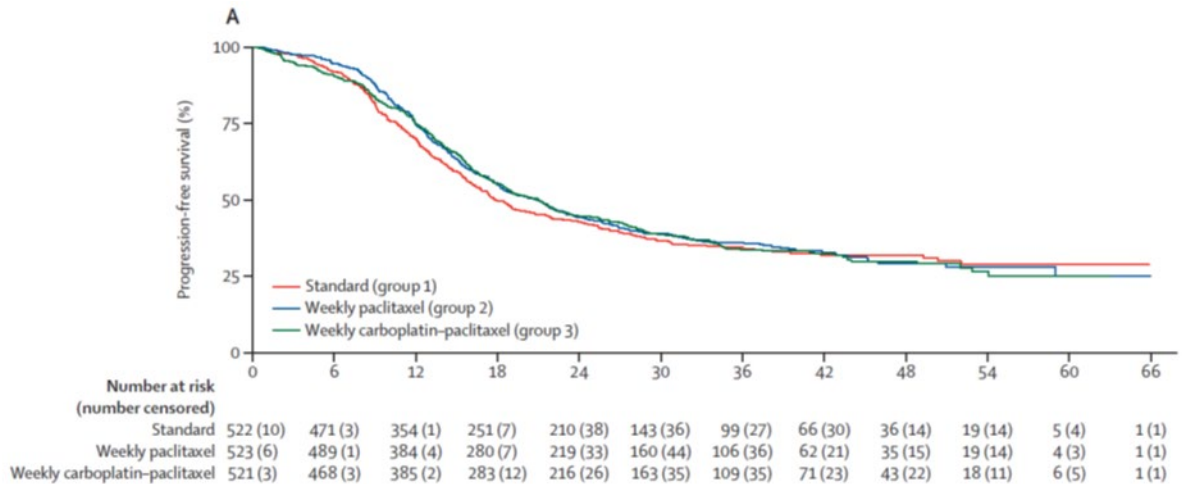
W praktyce klinicznej przewiduje się, że pacjentki te (określane często jako „wyleczone” z raka) będzie cechować długoterminowa remisja choroby i ryzyko zgonu na poziomie zbliżonym do ryzyka w populacji generalnej [141].

Dostępne dowody sugerują bardzo niskie ryzyko nawrotu choroby u pacjentek z rakiem jajnika, przeżywających bez progresji/nawrotu raka przez okres dłuższy niż 5 lat [142]. Ostatnie dane z badania ICON8 [171], w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo trzech schematów chemioterapii nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem jajnika wykazały, że pacjentki te mogą osiągnąć trwałą odpowiedź

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.

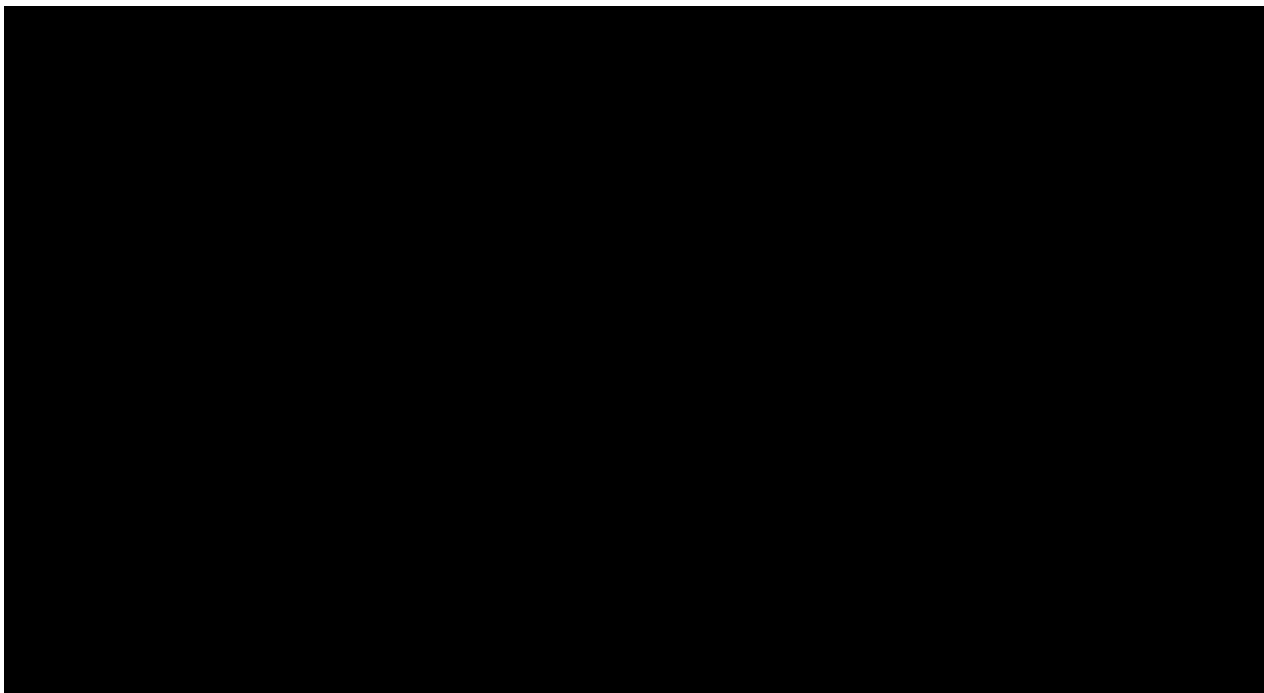


(i prawdopodobnie długotrwałą remisją), która pozwala im pozostać bez progresji i nawrotu nawet po 5 latach od zakończenia operacji i chemioterapii (rysunek poniżej).



Rysunek 5. PFS w badaniu ICON8 [171].

Dane z Wielkiej Brytanii wskazują, że po 5 latach od diagnozy ryzyko nawrotu choroby wśród pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika w momencie diagnozy, z mutacją w genie BRCA (mutacja BRCA dotyczy około 63% pacjentek z analizowanej populacji, które będą korzystać z wnioskowanej technologii w 1. roku realizacji programu [179]) jest bardzo bliskie zeru (rysunek poniżej) [96], [97].



Ze względu na istotne przedłużenie PFS w badaniu PAOLA-1 należy się spodziewać, że leczenie podtrzymujące olaparybem po chemioterapii I linii istotnie zwiększy odsetek pacjentek z długotrwałą odpowiedzią („wyleczonych”) – dłuższe PFS przełoży się na wyższy odsetek pacjentek z trwałą odpowiedzią (tj. takich u których po zdefiniowanym okresie nie obserwowano progresji czy nawrotu choroby) i które będą nosiły znamiona „wyleczenia”. W związku z tym oczekuje się, że pacjentki, u których nie doszło do progresji choroby przez 5 lat będą przeżywać bez progresji dłużej. Ta grupa pacjentów jest określana jako „wyleczeni” lub jako posiadający trwałą odpowiedź w niniejszym modelu.

Możliwość zwiększenia długoterminowego przeżycia bez progresji/nawrotu choroby wśród pacjentek leczonych olaparybem została poparta danymi dotyczącymi pacjentek z rakiem nawrotowym o znacznie gorszym rokowaniu niż pacjentki z nowo zdiagnozowanym rakiem. W badaniu 19 (Study 19) [135] wykazano, że odsetek pacjentek z długotrwałą odpowiedzią („wyleczonych”) trwającą co najmniej 5 lat jest znacznie wyższy po zastosowaniu olaparybu w miejsce placebo (35,5% vs 20,86%).

3.5.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI I PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

Standardowe modele parametryczne (np. wykładniczy, Weibull) zazwyczaj nieprawidłowo przewidują przeżycie w przypadkach, gdy obserwuje się lub można oczekiwać *plateau* w zakresie przeżycia.

Długoterminowe przeżycie pacjentek „wyleczonych” z raka w modelu ekonomicznym możliwe jest do oszacowania z wykorzystaniem dwóch metod ekstrapolacji PFS:

- w pierwszej wskaźniki przeżycia wolnego od progresji (PFS) po zdefiniowanym momencie jest ustalony na poziomie równym ryzyku zgonu wśród osób z mutacją w genie BRCA, u których nie występuje nowotwór (tj. do zdefiniowanego momentu PFS ekstrapolowany jest standardowymi metodami, a po zdefiniowanym momencie przebiega zgodnie z ryzykiem zgonu osób z populacji generalnej powiększonym o czynnik odpowiadający charakterystyce danej populacji).
- druga metoda uwzględnia fakt, iż pacjentki które przeżyły bez progresji do momentu „wyleczenia” nie miały żadnych zdarzeń związanych z chorobą nowotworową (od początku obserwacji do tego momentu PFS w tej grupie chorych był stały i wynosił 100%). Ekstrapolacja PFS w ramach tej metody polega na połączeniu funkcji PFS w całym okresie obserwacji w obydwu grupach chorych: z długotrwałą odpowiedzią i bez tej odpowiedzi. Wśród pacjentek z długotrwałą odpowiedzią PFS przebiega w modelu ekonomicznym zgodnie z ryzykiem zgonu osób z populacji generalnej powiększonym o czynnik odpowiadający charakterystyce danej populacji, a wśród pozostałych pacjentek PFS ekstrapolowany jest z wykorzystaniem standardowych metod.

Metoda druga, określana jako zlepek kilku funkcji parametrycznych (ang. *Parametric Mixture Survival Modeling*, PMM) znajduje swoje zastosowanie szczególnie w modelach ekonomicznych, w których niezbędne jest dostosowanie wyników zdrowotnych do populacji pacjentów z danego kraju – ponieważ zakłada wykorzystanie danych z poszczególnych krajów od początku modelowania (a nie tylko po zdefiniowanym okresie) w lepszym stopniu dopasowuje wyniki zdrowotne modelu do charakterystyk pacjentów z danego kraju.

Metoda ta uwzględnia heterogenność przeżycia populacji i pozwala wyjaśnić fakt, że całkowita przeżywalność jest mieszaniną wyników zdrowotnych pacjentek przeżywających krótko- i długoterminowo (trwałe odpowiedzi/ wyleczeni), ponieważ nie wszystkie chore na nowo zdiagnozowanego raka jajnika mają taką samą podatność na nawrót lub progresję choroby.

W analizie podstawowej wykorzystano metodę drugą, a w analizie wrażliwości – metodę pierwszą ekstrapolacji z uwzględnieniem momentu wyleczenia na poziomie 5 lat.

Takie podejście jest odpowiednie do analizy danych PAOLA-1 w populacji pacjentek HRD+, ponieważ pozwala na dokładniejsze uchwycenie długoterminowego przeżycia części pacjentek zgodnie z praktyką kliniczną. Przydział do każdej z kohort określa się w momencie randomizacji, ale na podstawie długoterminowych wyników zdrowotnych z uwagi na brak jednoznacznych czynników predykcyjnych umożliwiających identyfikację chorych, u których będzie manifestować się długoterminowe przeżycie wolne od progresji przez rozpoczęciem leczenia podtrzymującego [141].

Matematyczne PMM można przedstawić jako:

$$S(t) = \pi \times \hat{S}(t) + (1 - \pi) \times \tilde{S}(t)$$

Gdzie: $S(t)$ to estymator przeżycia w czasie t wśród wszystkich pacjentek (łącznie krótko- i długotrwałe przeżywających bez progresji), π to odsetek pacjentek z długotrwałym przeżyciem bez progresji, $\hat{S}(t)$ to przeżycie wśród pacjentek z długotrwałym przeżyciem bez progresji, a $\tilde{S}(t)$ to przeżycie wśród pacjentek z krótkotrwałym przeżyciem bez progresji.

Mając na uwadze brak możliwości identyfikacji pacjentek przeżywających długoterminowo w analizie uwzględniono uproszczony PMM dopasowywany do indywidualnych danych pacjentów z badania PAOLA-1. W analizie π definiowano na podstawie długoterminowego przeżycia przez okres T oznacza to że pacjentki do momentu T cechować się będą przeżyciem wolnym od progresji równym 100%, co oznacza, że ww. PMM ulega uproszczeniu do postaci:

$$S(t \leq T) = \pi + (1 - \pi) \times \tilde{S}(t)$$

Dopasowanie PMM do danych z badania PAOLA-1 polegało więc na dopasowaniu standardowych modeli parametrycznych przeżycia i identyfikacji wartości parametru π . Analizę przeprowadzono w pakiecie *flexsurvcure* programu R.

W analizie uwzględniono T na poziomie 5 lat, zgodnie z informacjami przedstawionymi wcześniej. Przystosowując wyniki zdrowotne do warunków polskich w niniejszej analizie pacjentkom z długoterminowym przeżyciem (definiowanym przez π) przypisano ryzyko zgonu osób z populacji generalnej Polski powiększone o ryzyko wśród nosicieli mutacji BRCA (por. rozdział 3.5.1.1.), pozostałym pacjentkom – wyniki modelu przeżycia $\tilde{S}(t)$

Modele oparte na funkcjach przeżycia (PSM) mogą generować nieodpowiednie oszacowania zajętości stanu, jeśli skumulowane prawdopodobieństwa przeżycia dla danego stanu (np. PFS1 lub PFS2) są większe niż stan macierzysty (np. OS). Aby tego uniknąć w modelu, PFS2 i OS modelowano dopasowując standardowe modele parametryczne do momentu, w którym przecinają się z PFS. Po przecięciu założono, że PFS2 i OS przebiegają zgodnie z prognozami PFS. Odzwierciedla to długoterminowy trend przeżycia w modelu (w długim okresie obserwacji przeżywają tylko pacjentki z trwałą odpowiedzią) i jest logicznym ograniczeniem w modelu w celu uniknięcia ujemnych liczb pacjentek zajmujących stany po progresji. Przedstawione założenia umożliwiają uchwycenie przeżycia pacjentek „wyleczonych” (tj. pacjentek przeżywających długoterminowo bez objawów raka) i została wprowadzona w celu uniknięcia ujemnych liczb pacjentek w danym stanie (np. jeżeli $OS < PFS$ i $PD = OS - PFS$ to $PD < 0$).

Wszystkie modele parametryczne w ramach analizy przeżycia poddano ocenie na podstawie:

- poprawności dopasowania do danych (AIC/BIC);
- wizualnego dopasowania do krzywych Kaplan-Meier oraz porównania estymatorów Kaplan-Meier z wynikami modelowania;
- testowania opcjonalnych założeń przy ekstrapolacji OS (szczegóły w kolejnych rozdziałach);
- wiarygodności klinicznej ekstrapolowanego przeżycia – zgodności wyników ekstrapolacji z oczekiwanym naturalnym przebiegiem choroby u pacjentek z analizowanej populacji.

Oceniono zasadność uwzględnienia modeli opartych na proporcjonalnych hazardach w całym okresie dostępnych danych (wykresy reszt Schoenfeld’a i zlogarytmowanego skumulowanego hazardu) i w następnej kolejności testowano parametryczne modele standardowo wykorzystywane przy ekstrapolacji danych przeżycia z badań klinicznych (wykładniczy, Weibull, Log-logistyczny, Log-normalny, Gompertz i uogólniony gamma; w PMM uwzględniono dodatkowo rozkład gamma).

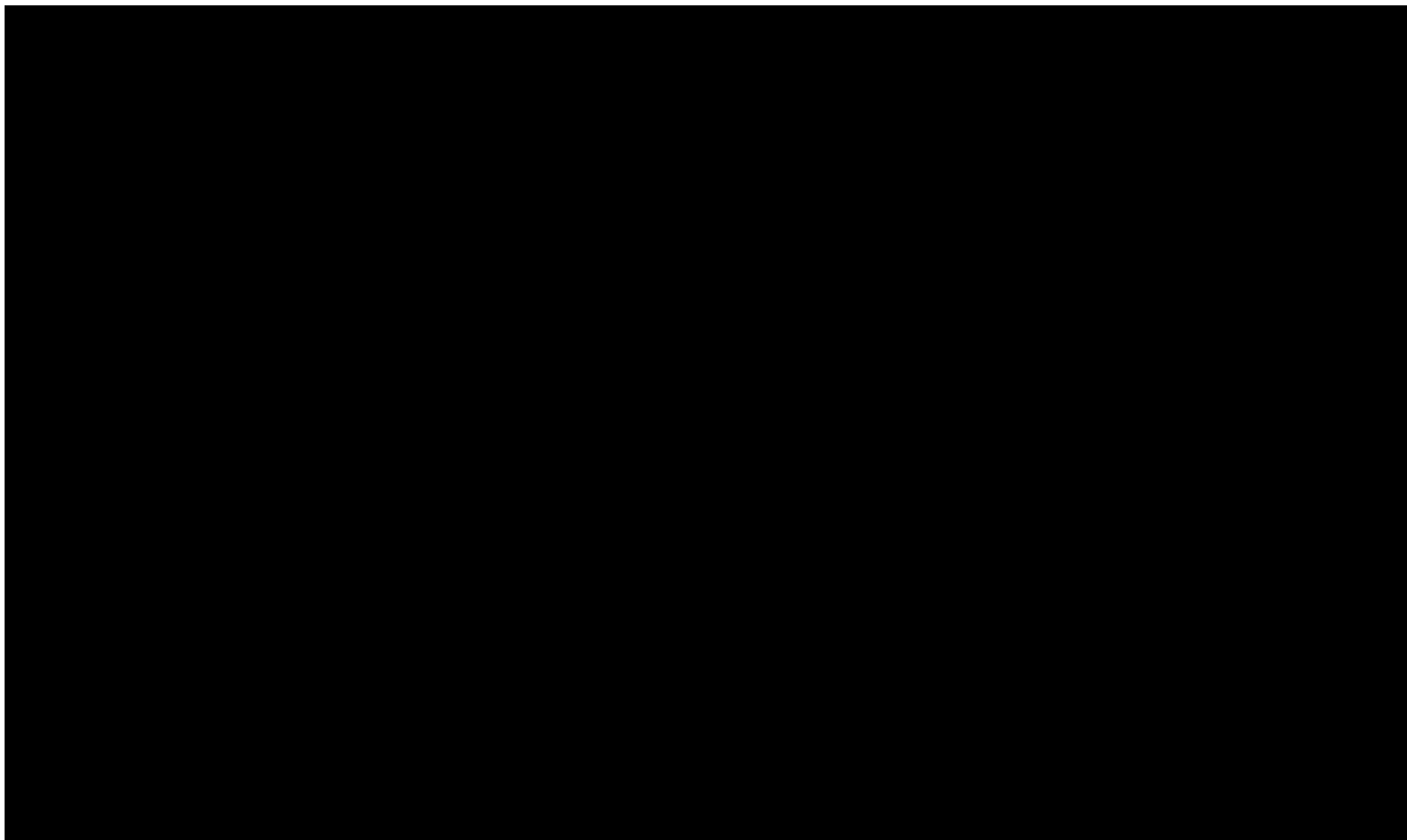
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



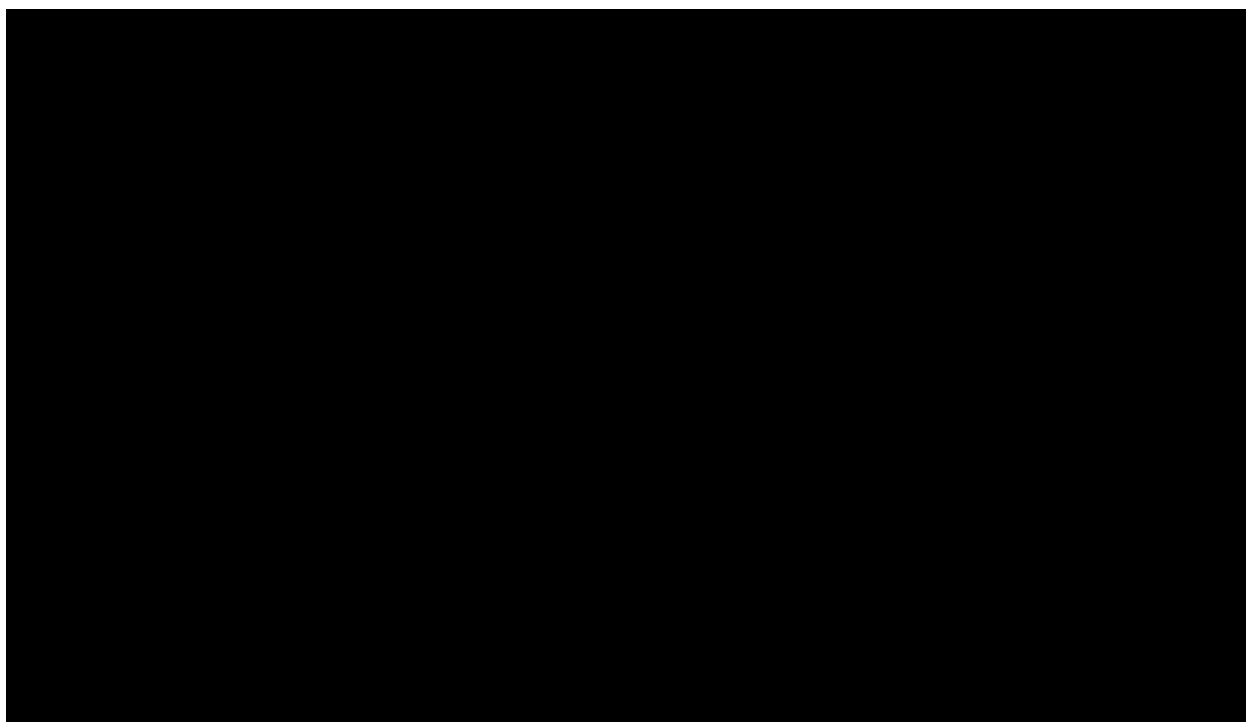
3.5.1.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS)

[REDACTED]

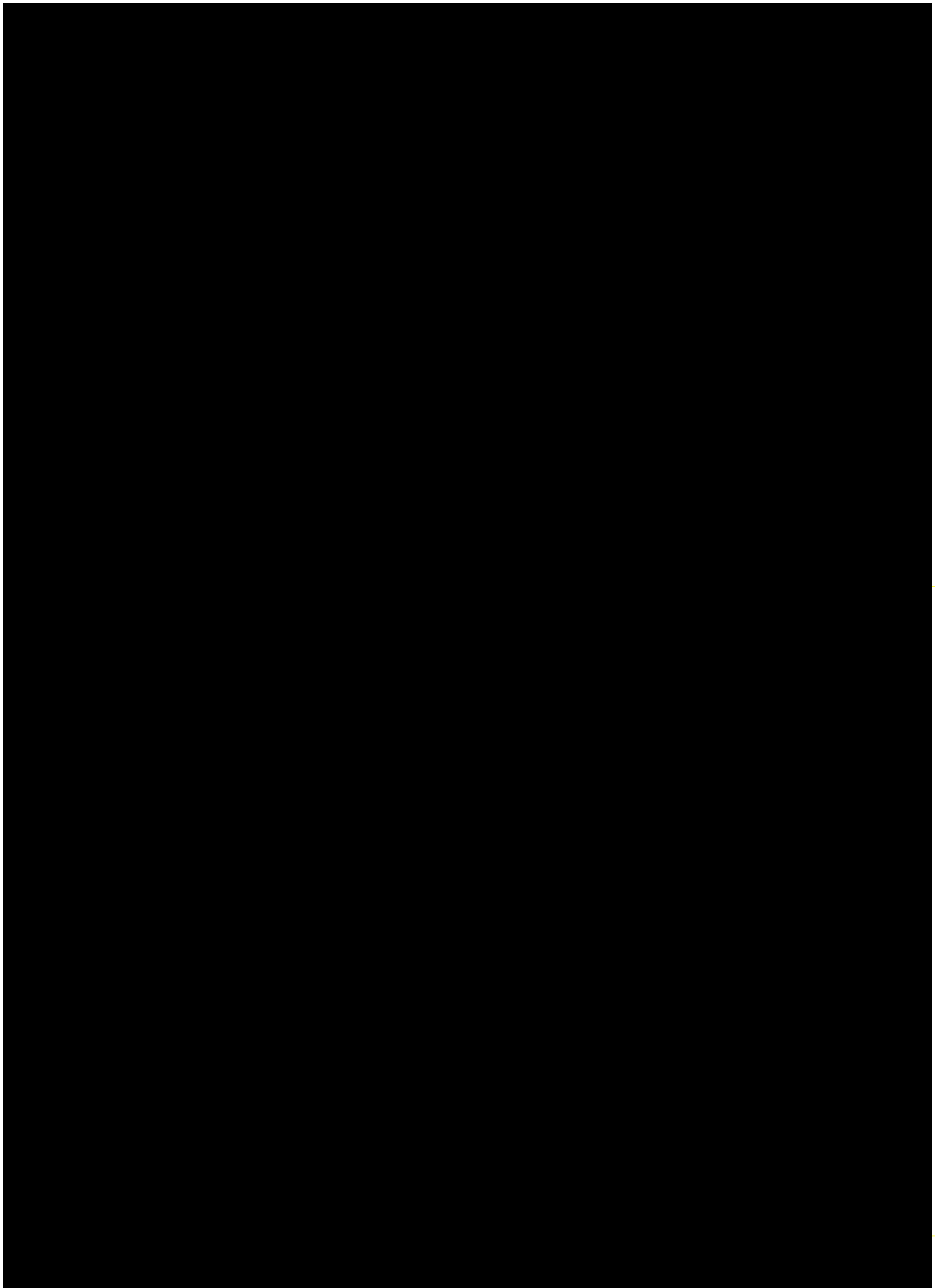
[REDACTED]



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Poprawność dopasowania przedstawiono na wykresach poniżej.

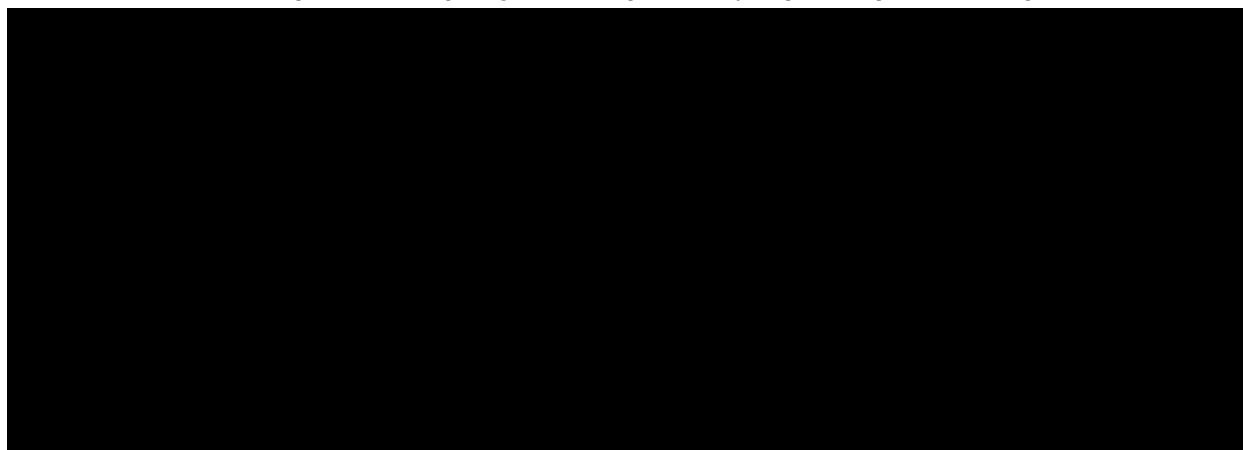


Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Porównano prognozy PMM w grupie kontrolnej badania PAOLA-1 z dostępnymi danymi z badaniami długookresowymi i estymatorami Kaplan-Meier (tabela poniżej).

Tabela 3. Porównanie wyników ekstrapolacji PFS z danymi zewnętrznymi i estymatorami Kaplan-Meier.



Kehoe 2015 [172]	–	–	–	–	15–20%	–	–
Clamp 2019 [171]	–	–	–	–	25%	–	–
Gadducci 2017 [173]	–	43,8%	–	–	12,5%	–	–
Di Giorgio 2017 [174]	–	–	–	–	19,7%	–	–
Vergote 2018 [175]	50,9%	23,9%	17,7%	–	–	–	–
Keyver-Paik 2013 [176]	74,0%	38,0%	–	–	11%	–	–
Bois 2009 [177]	–	–	–	–	22,6%	–	–
ICON7 [94]	40%	20%	–	–	–	–	–
CHORUS [94]	40%	20%	19%	–	10%	5%	–
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
GOG 218 [87] (inny punkt początkowy obserwacji chorych)	83%	41%	22%	19%	15%	–	–

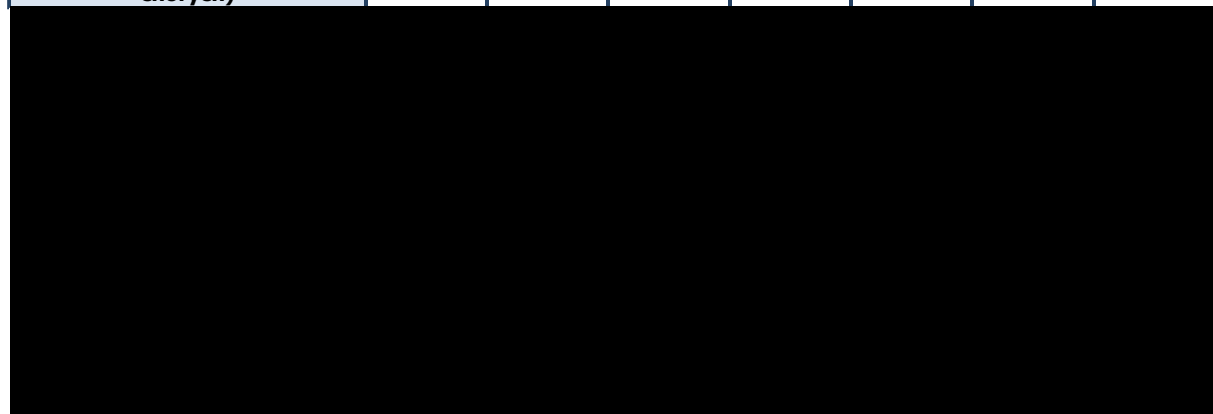
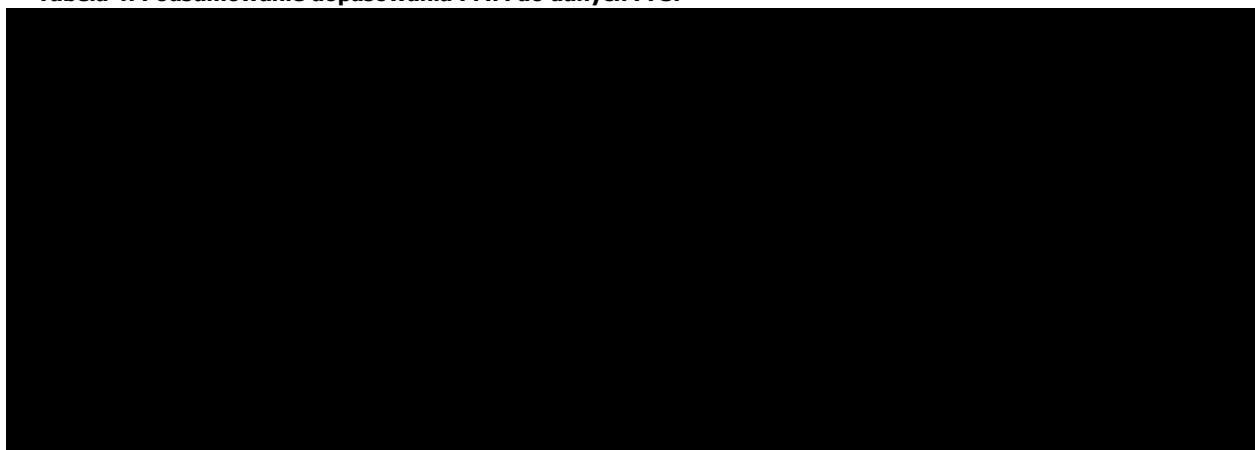


Tabela poniżej przedstawia podsumowanie rankingów statystycznej poprawności dopasowania PMM do danych z badania PAOLA-1 według AIC (od najlepszego = 1 do najgorszego = 7) ze średnią rangą AIC z obydwu ramion. **W analizie uwzględniono takie same rozkłady przeżycia dla obu ramion badania** zakładając, że hazardy wśród pacjentek z krótkoterminowym przeżyciem będą zachowywać się zgodnie z tą samą funkcją. Przy wyborze najlepiej dopasowanego modelu do obserwowanych danych PAOLA-1 wykorzystano więc średnią rangę AIC.

Tabela 4. Podsumowanie dopasowania PMM do danych PFS.

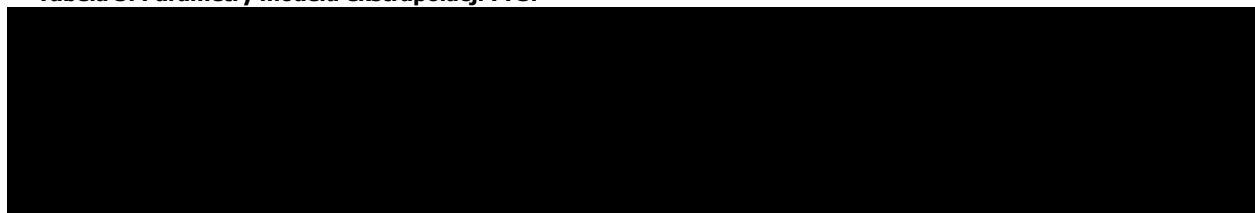


W oparciu o średnią rangę najlepiej dopasowanym PMM był model gamma, a następnie log-logistyczny, log-normalny i Weibull'a.

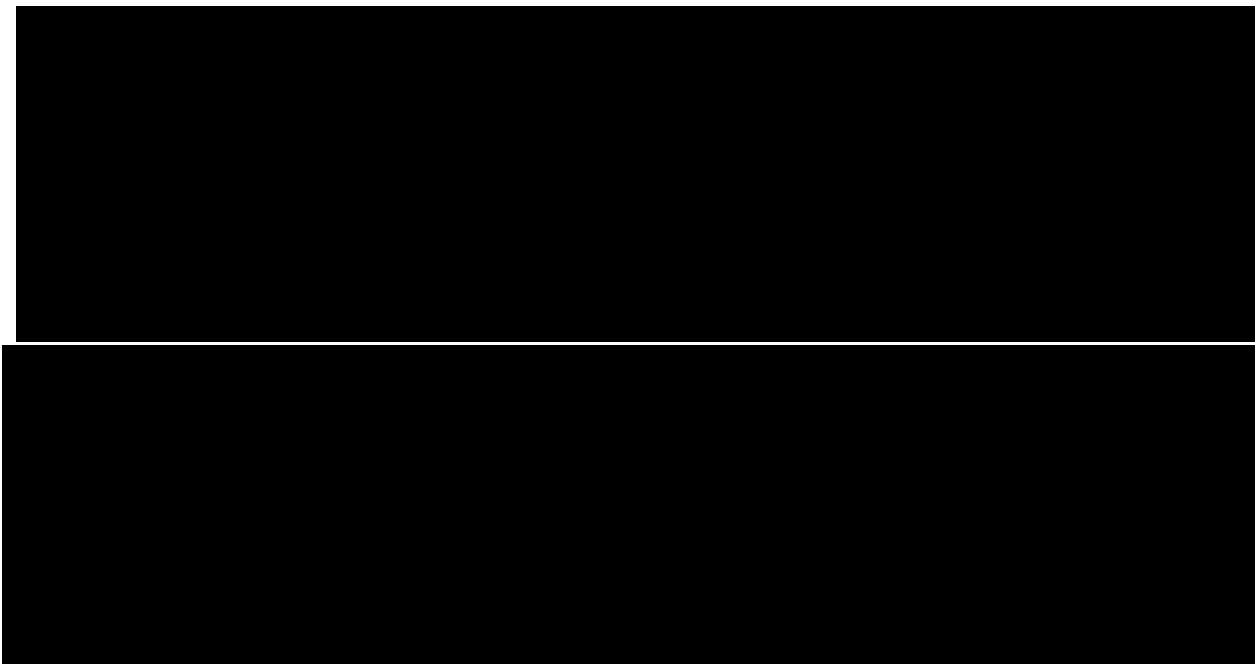
Jednak zarówno model log-logistyczny, jak i log-normalny znacznie zaniżyły odsetek trwale odpowiadających w grupie kontrolnej. Wykładniczy PMM był ogólnie słabo dopasowany do danych w każdej grupie i miał najniższą średnią i indywidualną rangę dopasowania. Model ten nie został zatem uznany za odpowiedni w oparciu o dopasowanie statystyczne. W związku z tym, stosując średnią rangę AIC w różnych ramionach i weryfikując ją z literaturowymi szacunkami odsetka trwale odpowiadających w grupie kontrolnej, w analizie podstawowej uwzględniono PMM z rozkładem Weibull'a.

Parametry dopasowanego modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Parametry modelu ekstrapolacji PFS.



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



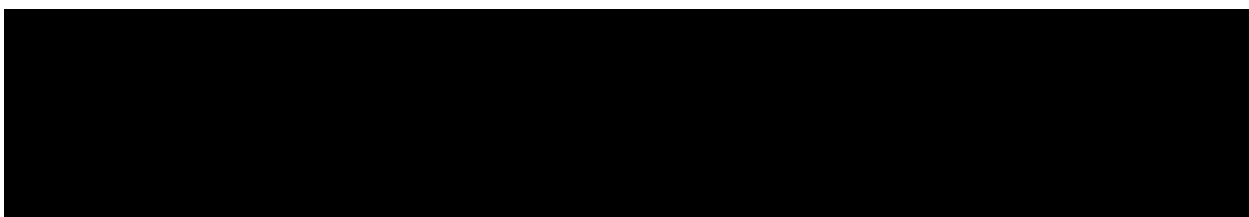
Dane dotyczące przeżycia kobiet w Polsce zaprezentowano poniżej.

Tabela 6. Roczne ryzyko zgonu kobiet w Polsce [46].

Wiek	Ryzyko	Wiek	Ryzyko	Wiek	Ryzyko
0	0,3147%	34	0,0514%	68	1,5102%
1	0,0195%	35	0,0570%	69	1,6615%
2	0,0138%	36	0,0630%	70	1,8289%
3	0,0110%	37	0,0690%	71	2,0141%
4	0,0090%	38	0,0754%	72	2,2188%
5	0,0078%	39	0,0823%	73	2,4450%
6	0,0072%	40	0,0900%	74	2,6942%
7	0,0070%	41	0,0987%	75	2,9698%
8	0,0071%	42	0,1089%	76	3,2770%
9	0,0075%	43	0,1203%	77	3,6210%
10	0,0081%	44	0,1332%	78	4,0112%
11	0,0090%	45	0,1478%	79	4,4614%
12	0,0101%	46	0,1644%	80	4,9868%
13	0,0116%	47	0,1836%	81	5,6002%
14	0,0132%	48	0,2055%	82	6,3162%
15	0,0150%	49	0,2303%	83	7,1475%
16	0,0170%	50	0,2577%	84	8,0917%
17	0,0192%	51	0,2875%	85	9,1443%
18	0,0213%	52	0,3189%	86	10,2989%
19	0,0235%	53	0,3523%	87	11,5438%
20	0,0252%	54	0,3881%	88	12,8630%
21	0,0263%	55	0,4273%	89	14,2581%
22	0,0268%	56	0,4708%	90	15,7278%

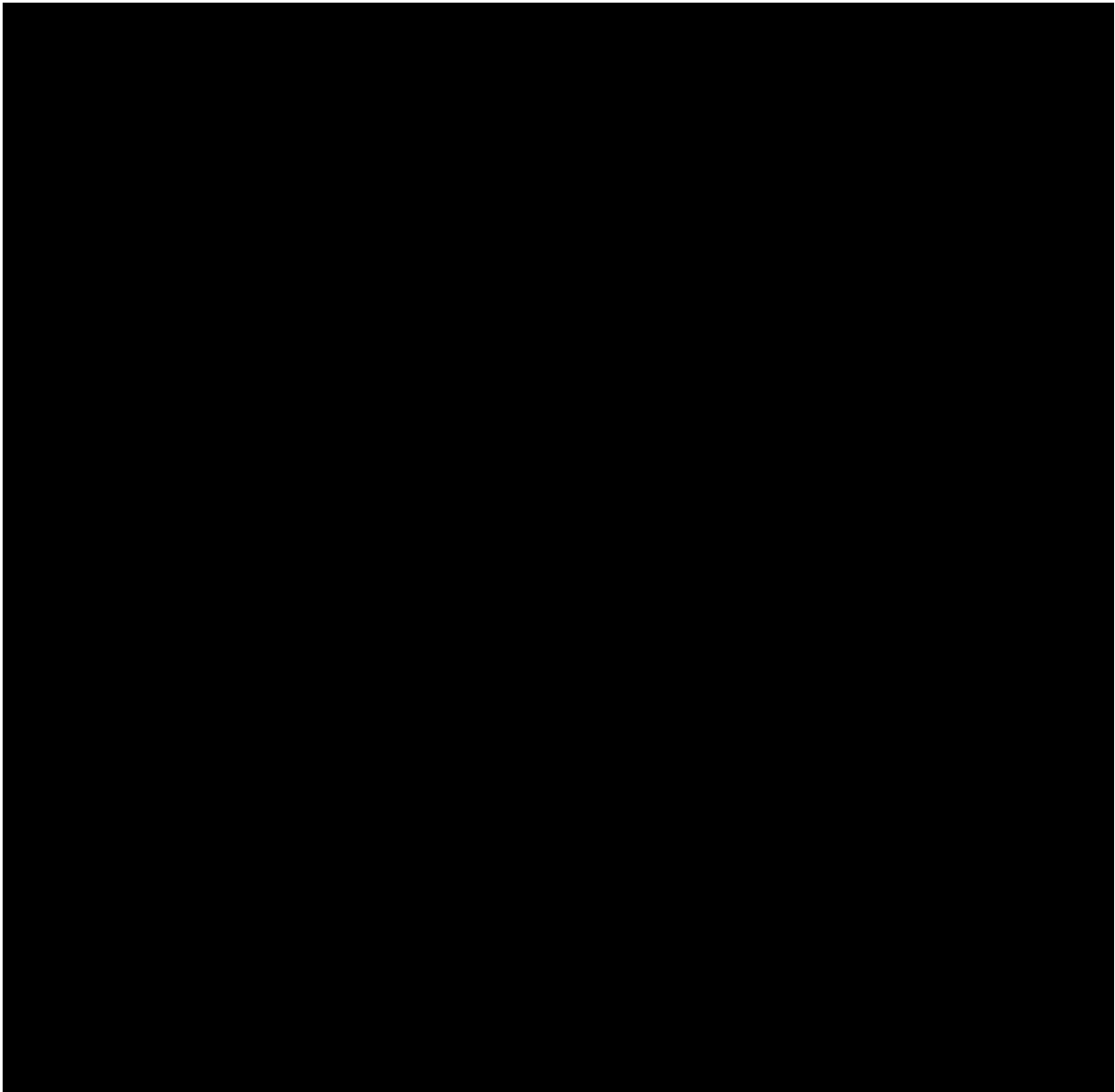
3.5. Modelowanie i ocena wyników zdrowotnych

Wiek	Ryzyko	Wiek	Ryzyko	Wiek	Ryzyko
23	0,0271%	57	0,5201%	91	17,2712%
24	0,0273%	58	0,5757%	92	18,8878%
25	0,0277%	59	0,6383%	93	20,5770%
26	0,0284%	60	0,7074%	94	22,3285%
27	0,0295%	61	0,7826%	95	24,1303%
28	0,0310%	62	0,8630%	96	25,9687%
29	0,0328%	63	0,9495%	97	27,8290%
30	0,0352%	64	1,0417%	98	29,6958%
31	0,0382%	65	1,1419%	99	31,5535%
32	0,0419%	66	1,2521%	100+	33,3868%
33	0,0463%	67	1,3746%	-	-



Inter- i ekstrapolacja danych PFS przeprowadzona w modelu została przedstawiona na rysunku poniżej.

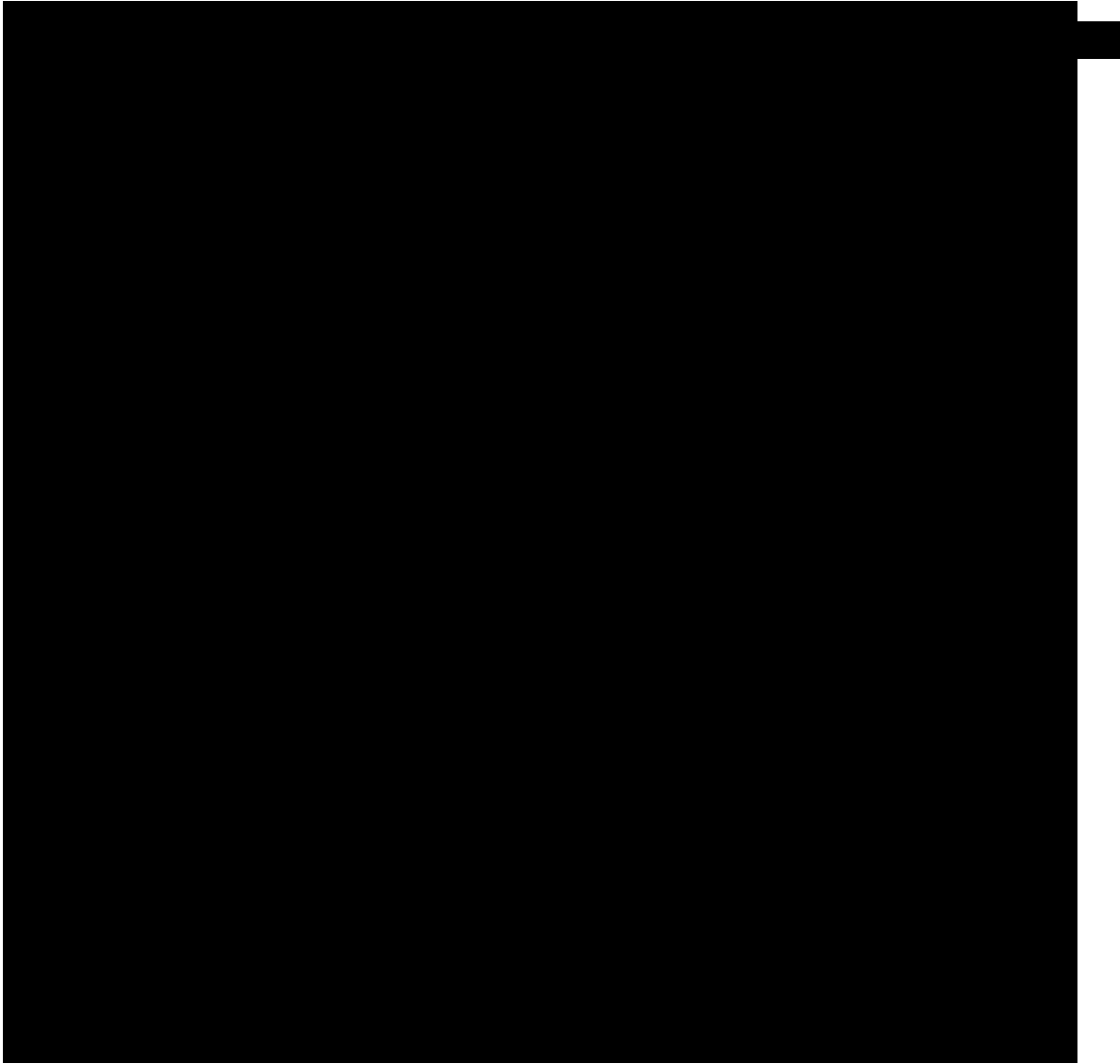
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



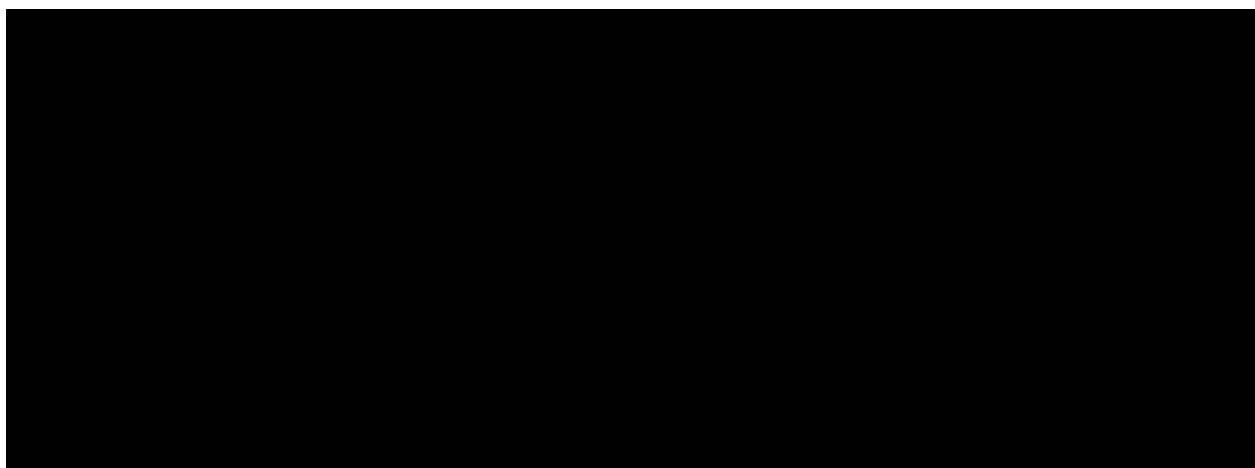
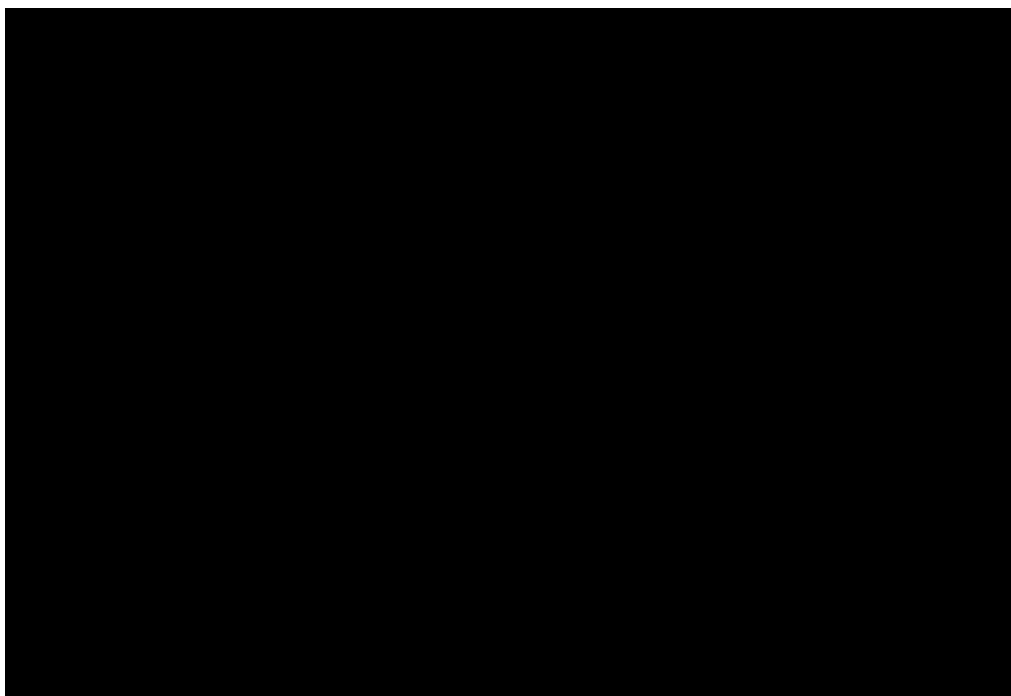
Alternatywne metody ekstrapolacji PFS

Jak wspomniano w rozdziale 3.5.1. model umożliwia również przeprowadzenie ekstrapolacji PFS z uwzględnieniem alternatywnego podejścia opartego na modelach parametrycznych opracowanych wśród pacjentek z badania PAOLA-1 niezależnie od ich przynależności do grup krótko- i długoterminowego przeżycia.





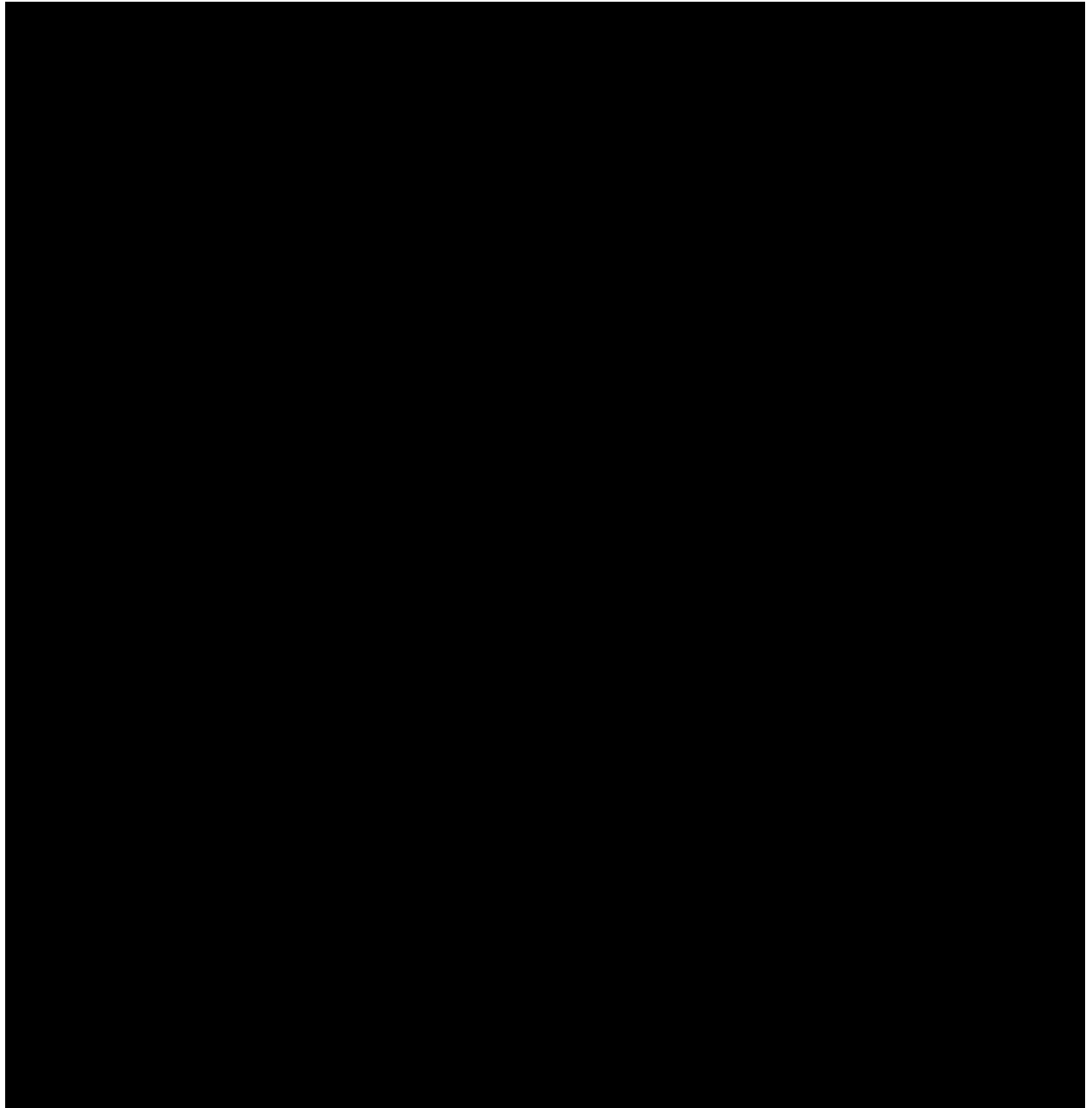
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



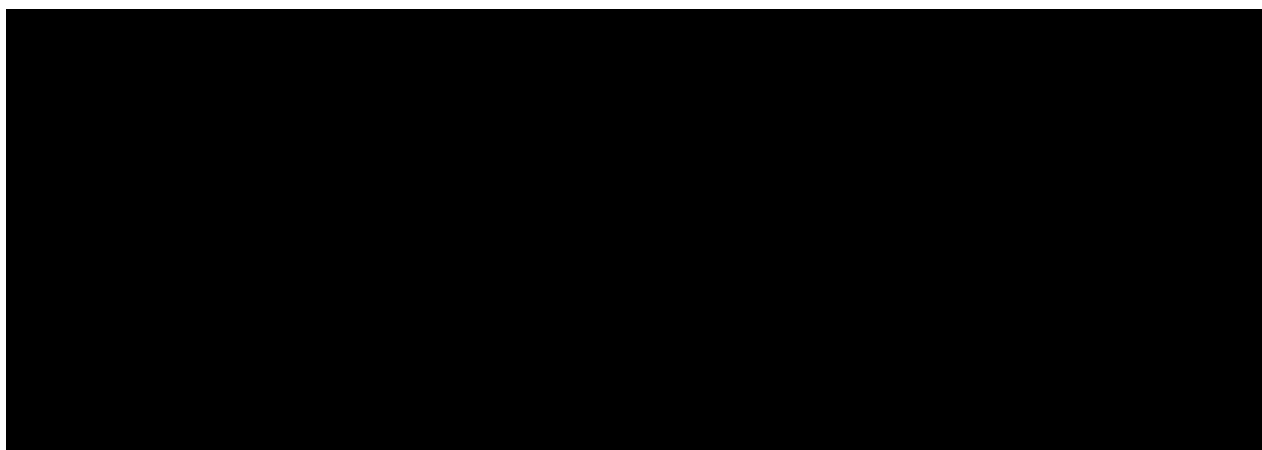
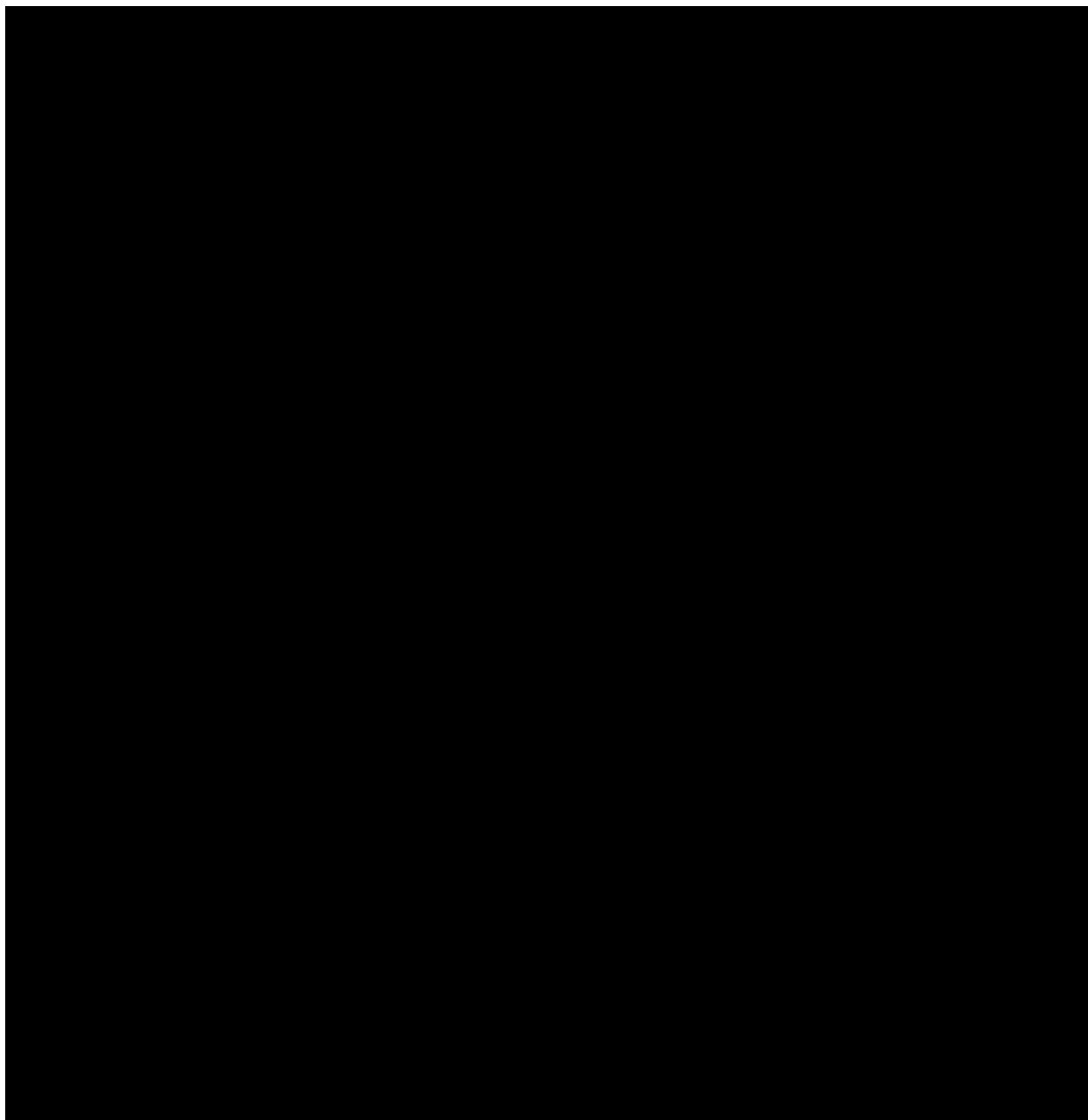
Statystyki dopasowania modeli parametrycznych zostały zaprezentowane poniżej.

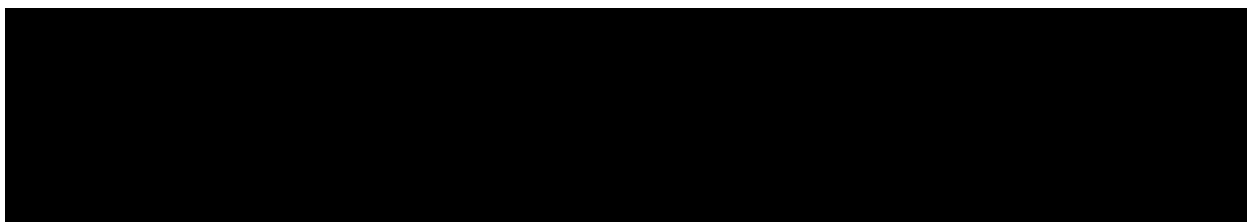
Tabela 7. Ocena dopasowania modeli do danych PFS.

A large, solid black rectangular area that has been redacted, covering the entire table content.



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.

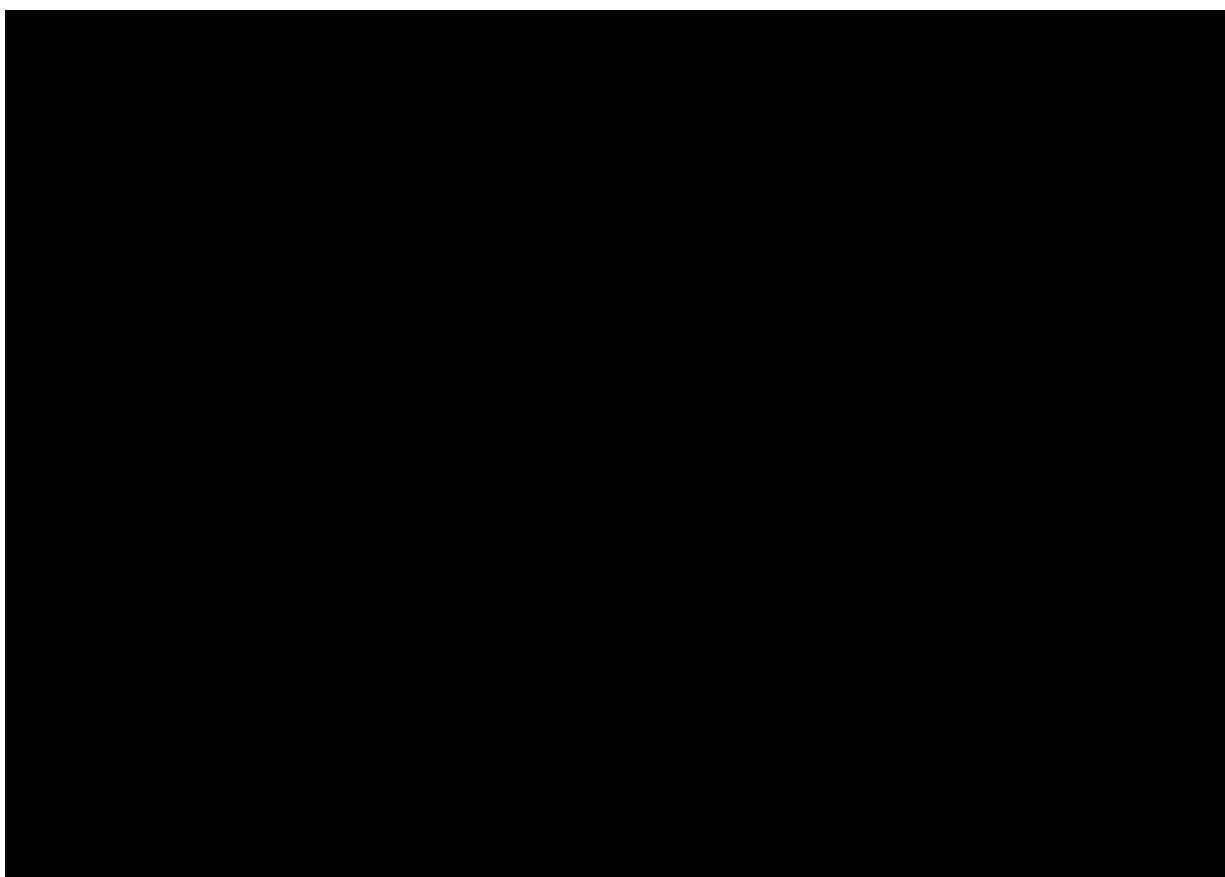




3.5.1.2. PRZEŻYCIE WOLNE OD KOLEJNEJ PROGRESJI (PFS2)



Wykres Kaplan-Meier dla PFS przedstawiono poniżej.



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



[Redacted text block]

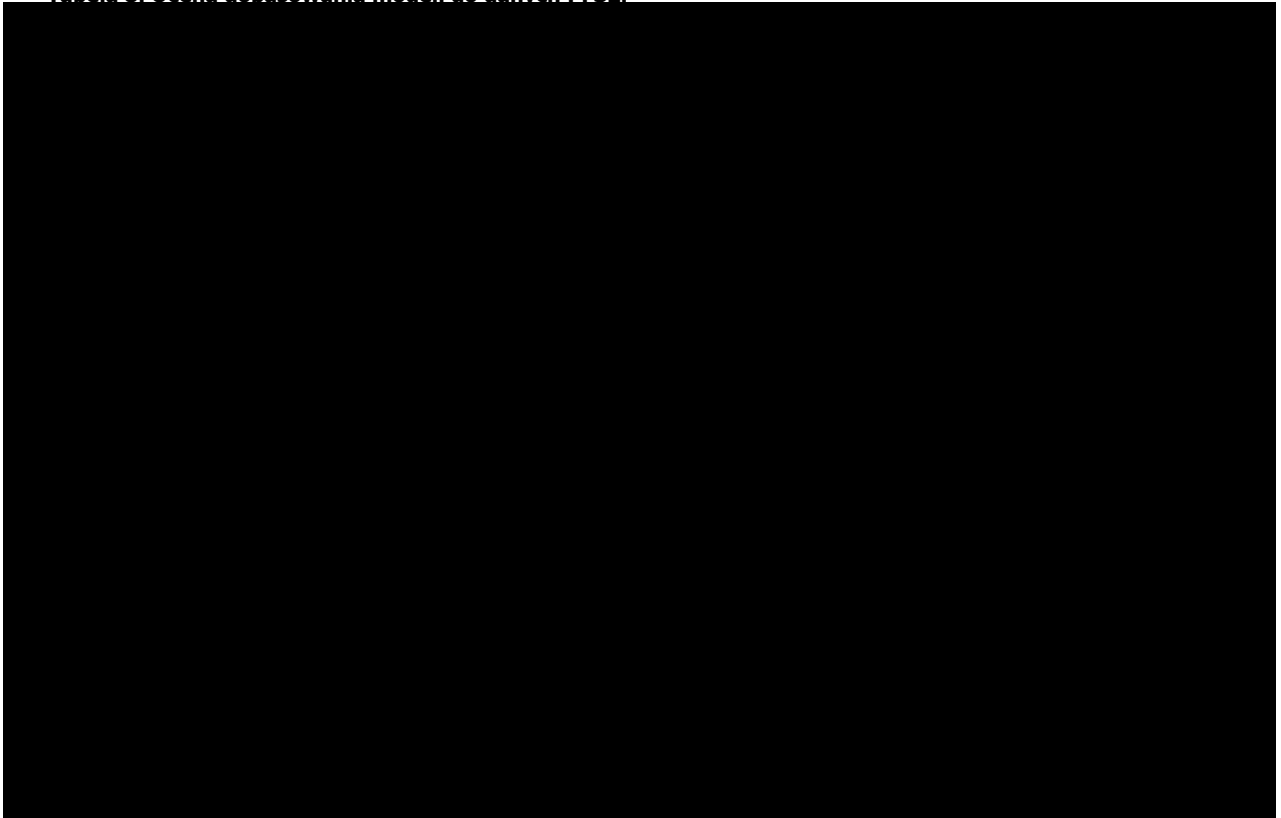
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

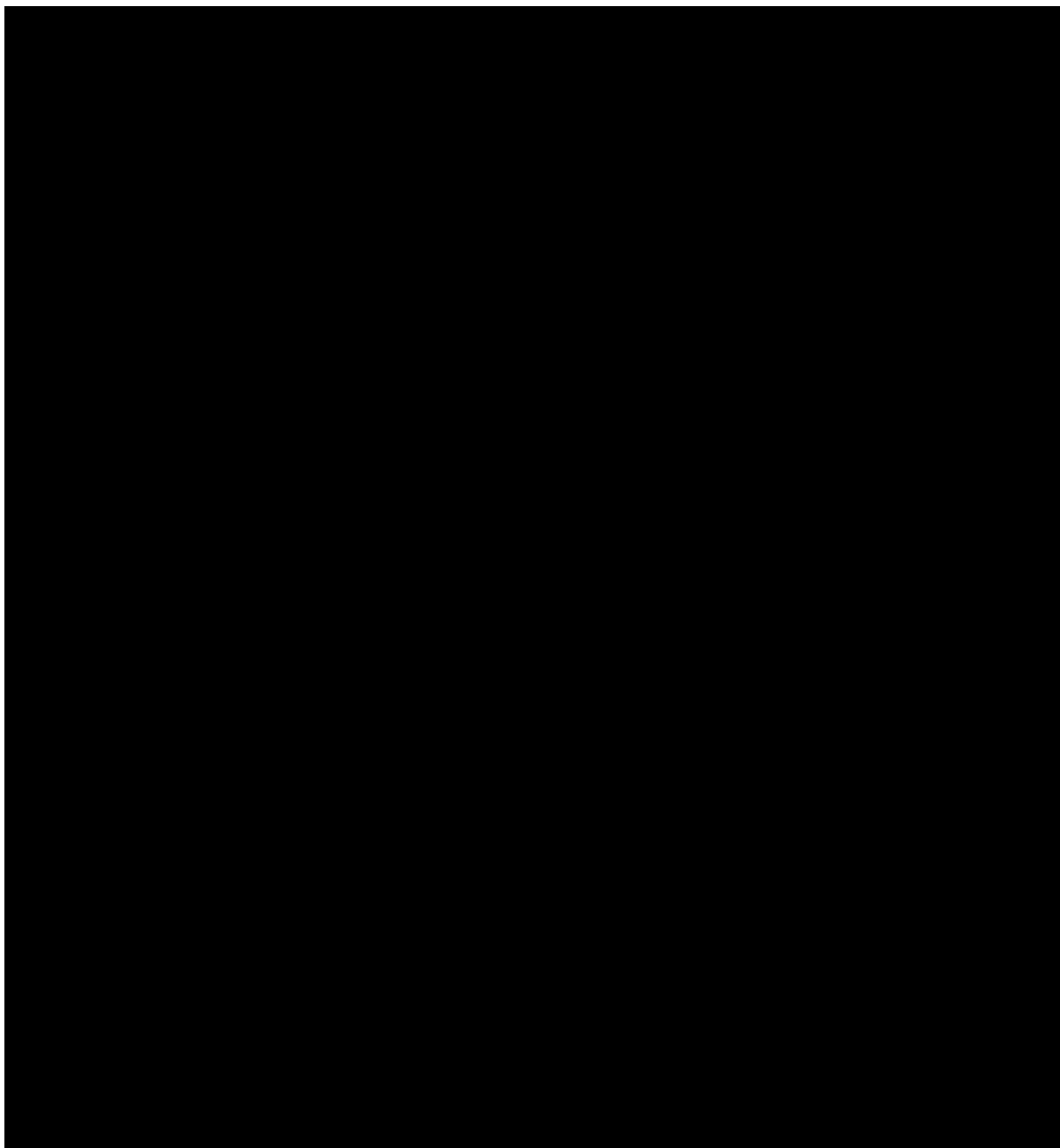
Statystyki dopasowania modeli parametrycznych zostały zaprezentowane poniżej.

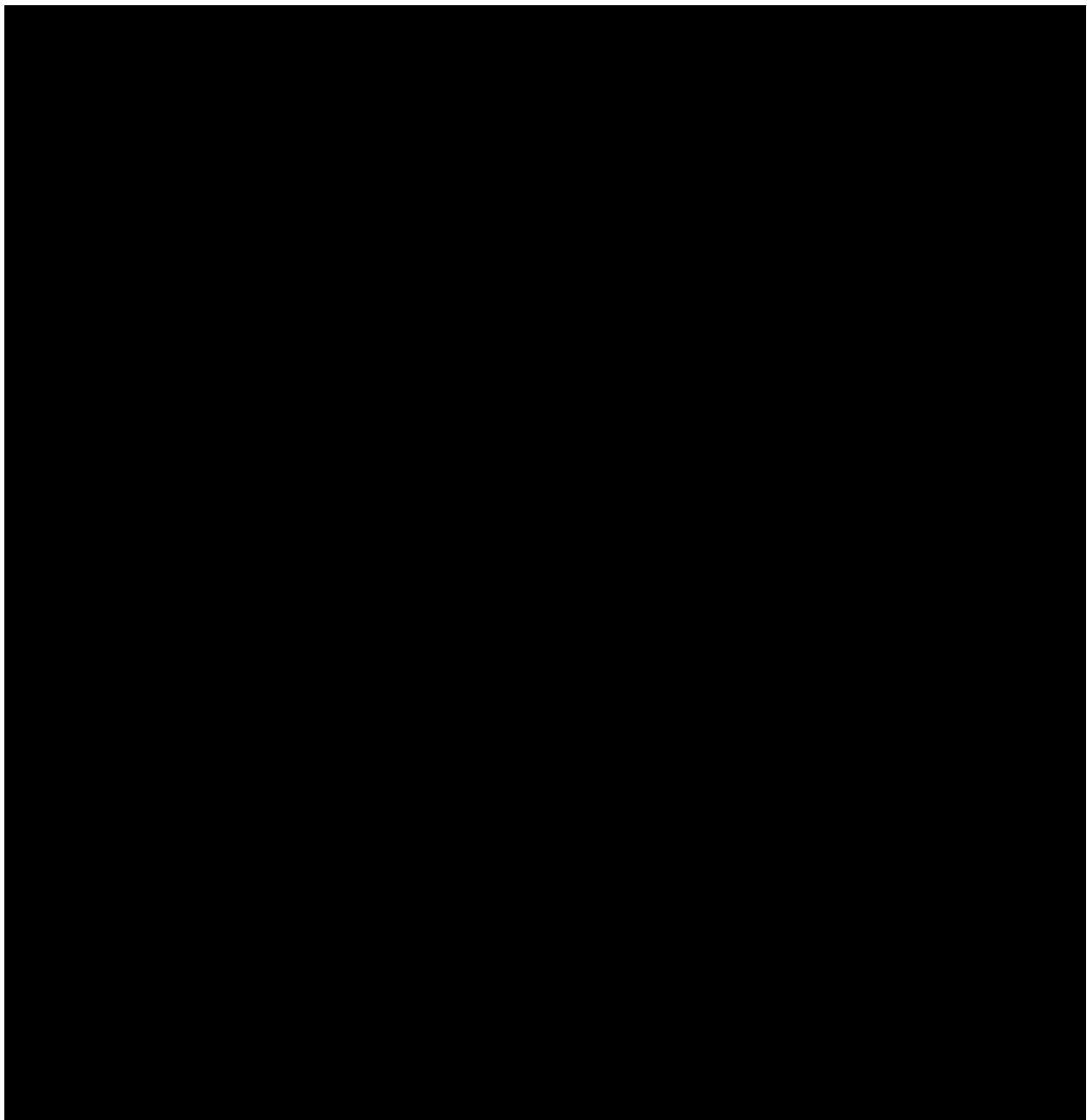
Tabela 8. Ocena dopasowania modeli do danych PFS2.

The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.

Wykresy dopasowania modeli przedstawiono na rysunkach poniżej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.





Parametry wykorzystanych modeli parametrycznych przedstawiono poniżej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



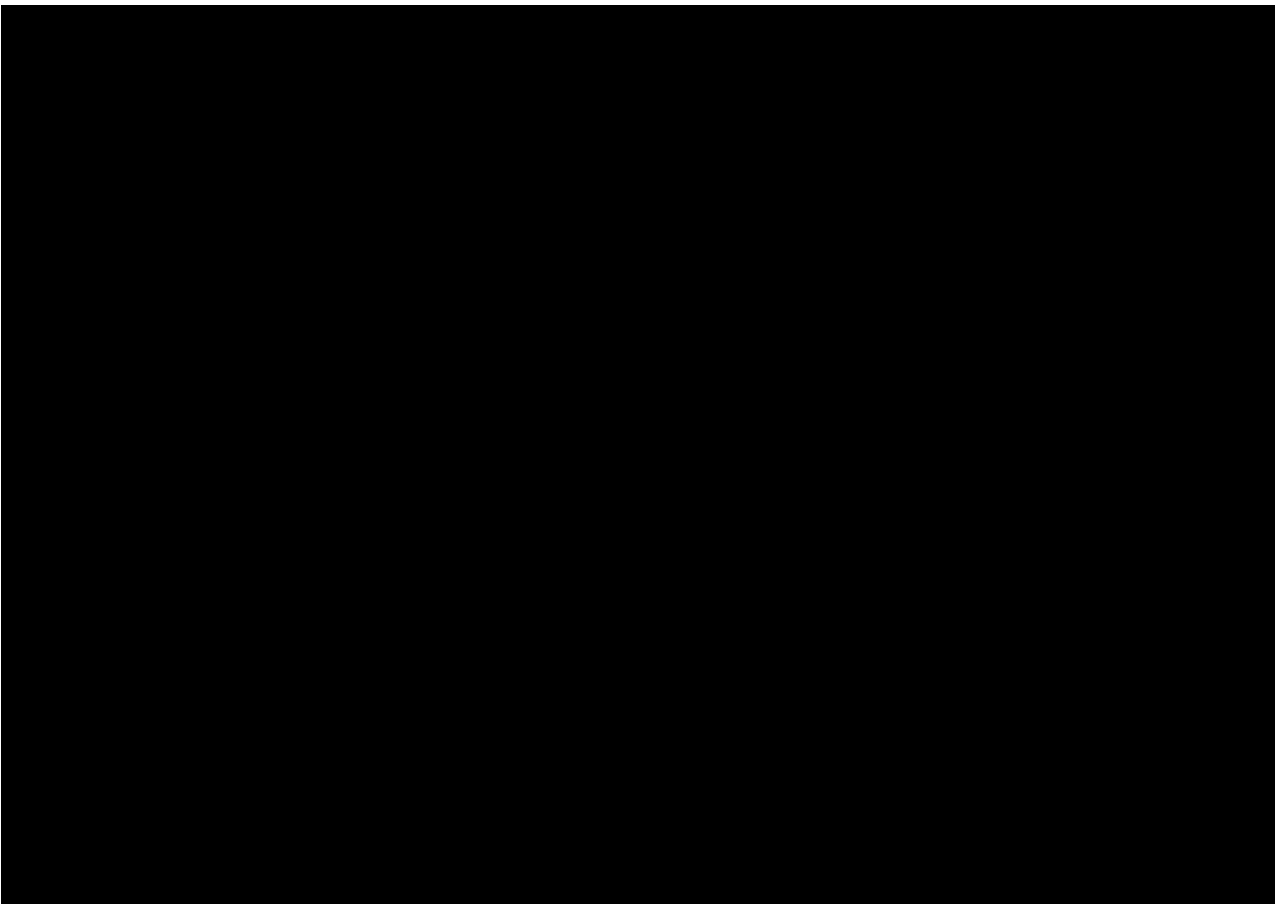
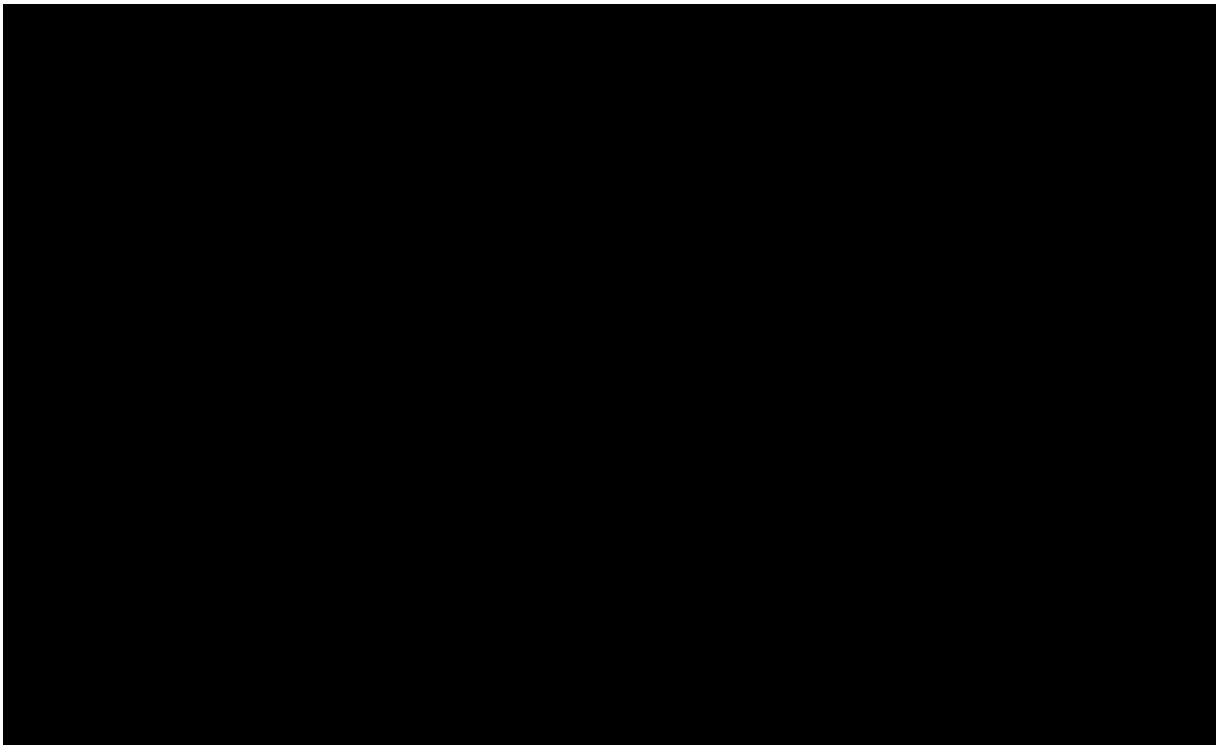
Tabela 9. Parametry dopasowanych modeli do danych PES2.

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 9.A black rectangular redaction box covering the content of a table, likely Table 10, consisting of four horizontal bars.

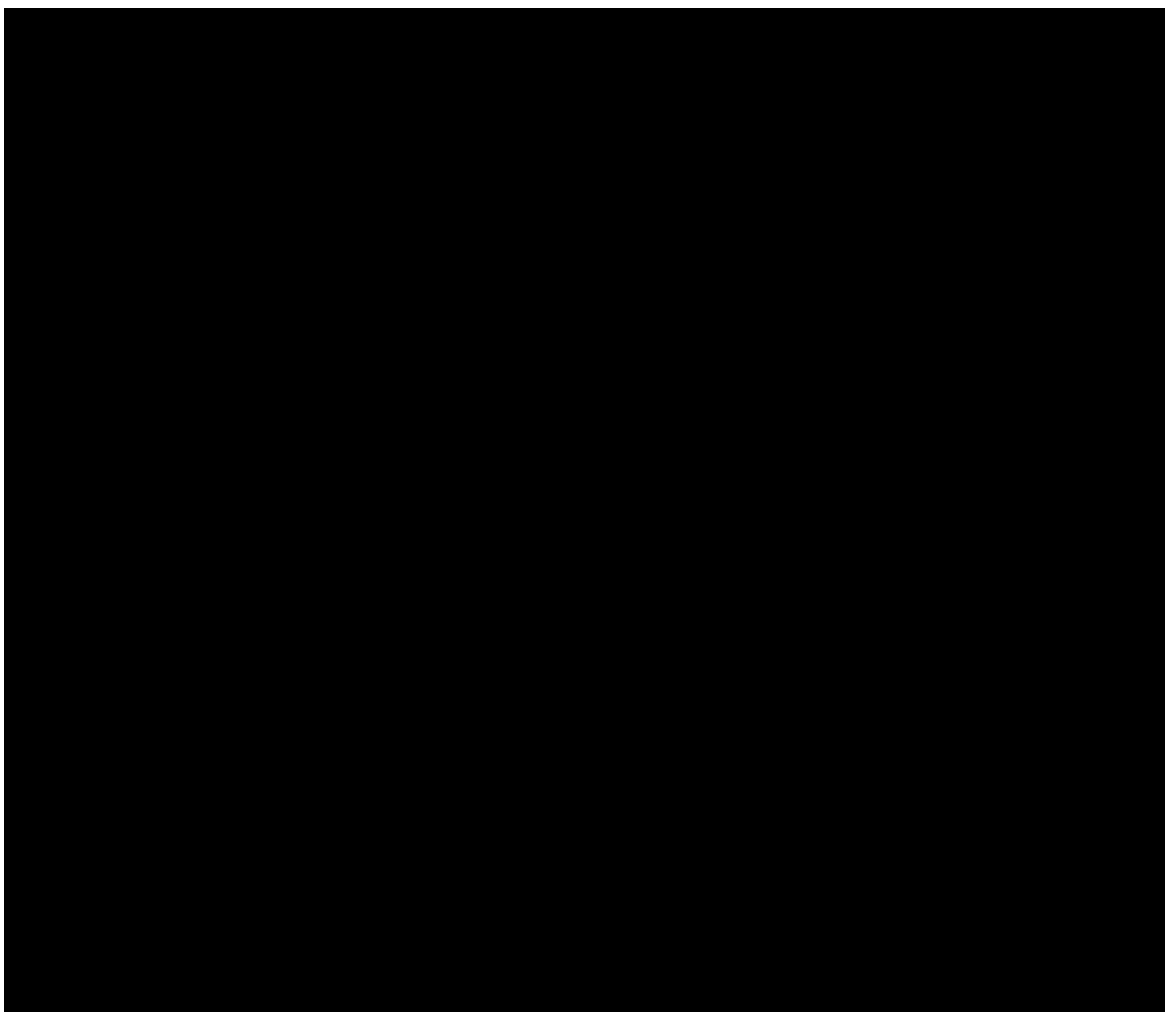
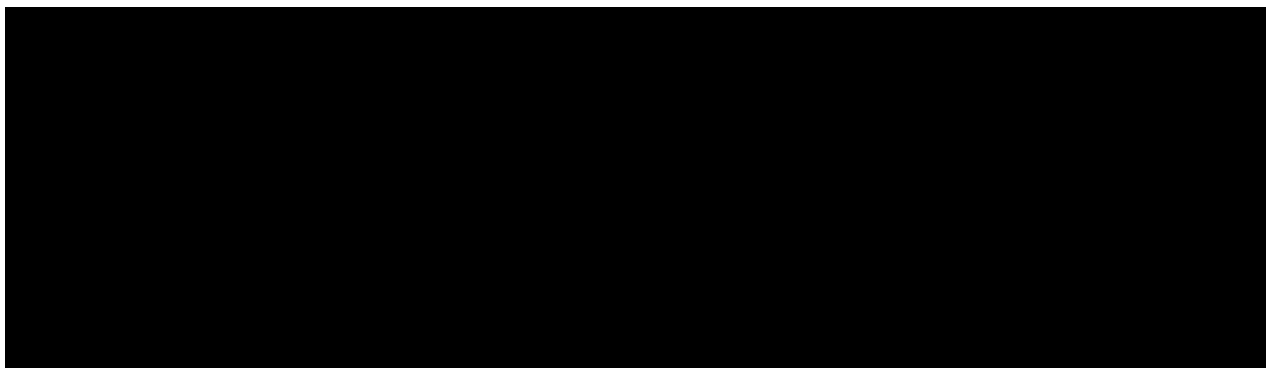
3.5.1.3. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)

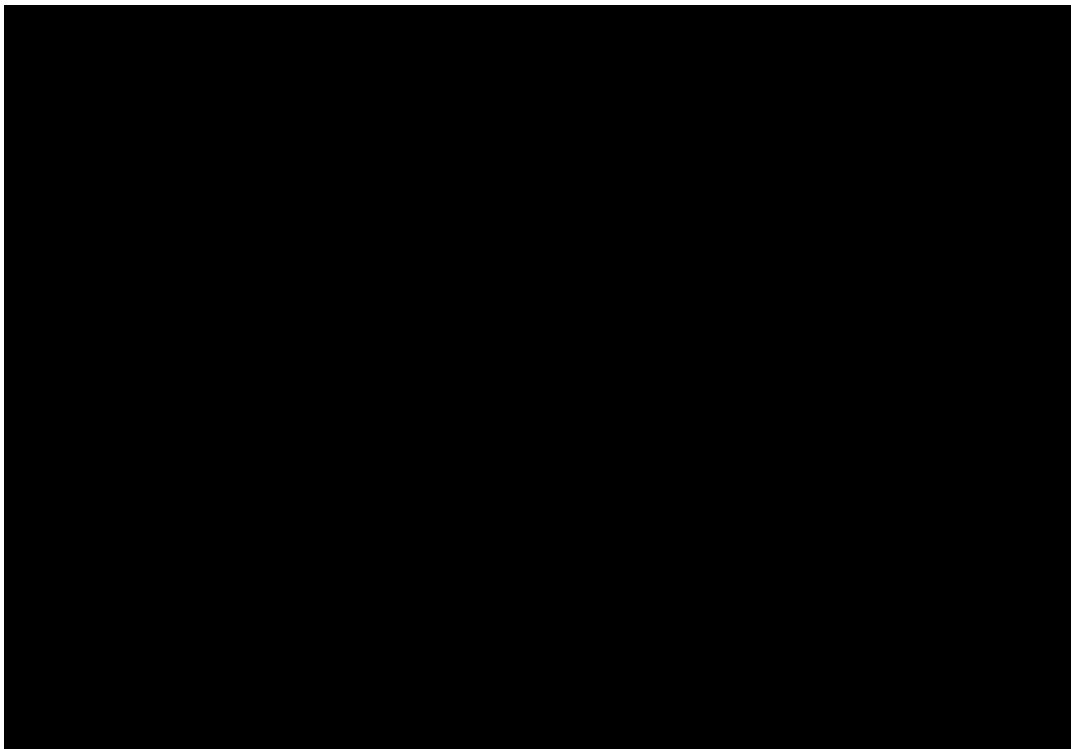
A black rectangular redaction box covering the content of a table, likely Table 11, consisting of eight horizontal bars.

Wykresy Kaplan-Meier dla OS przedstawiono poniżej.



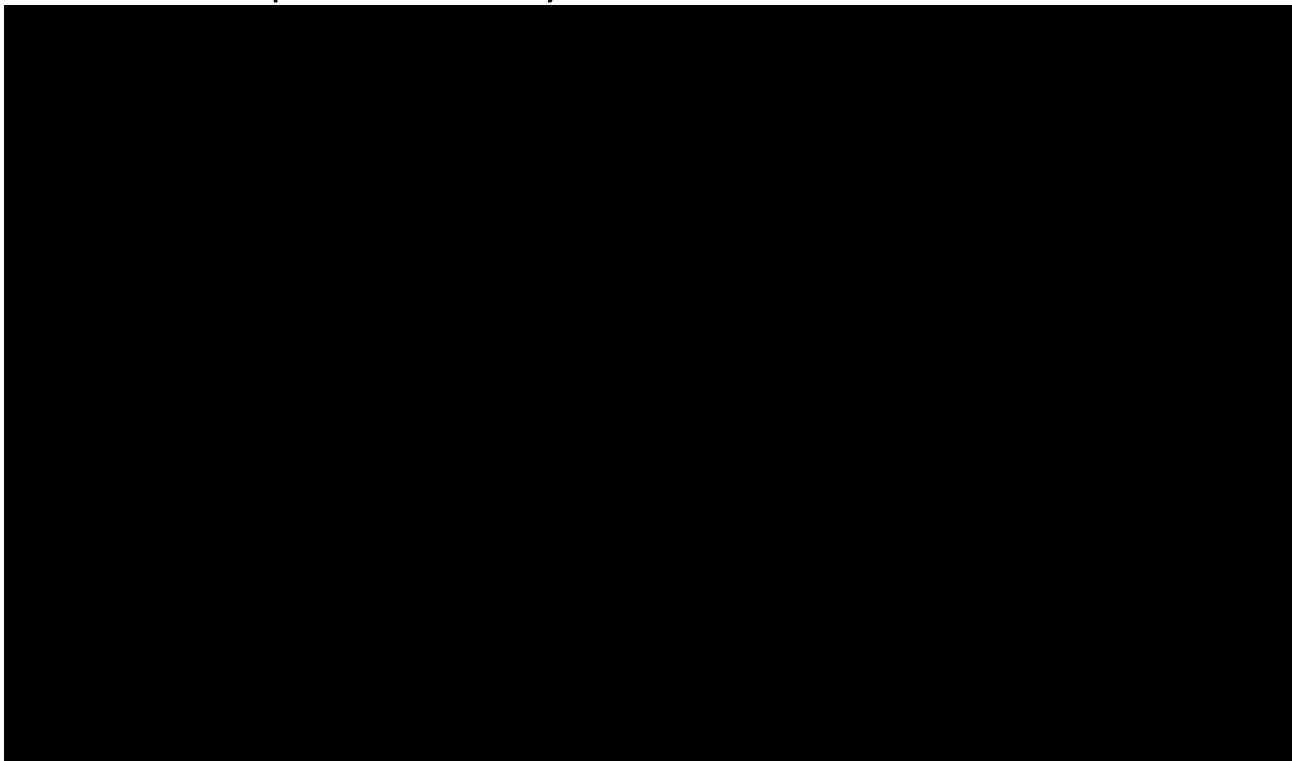
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.





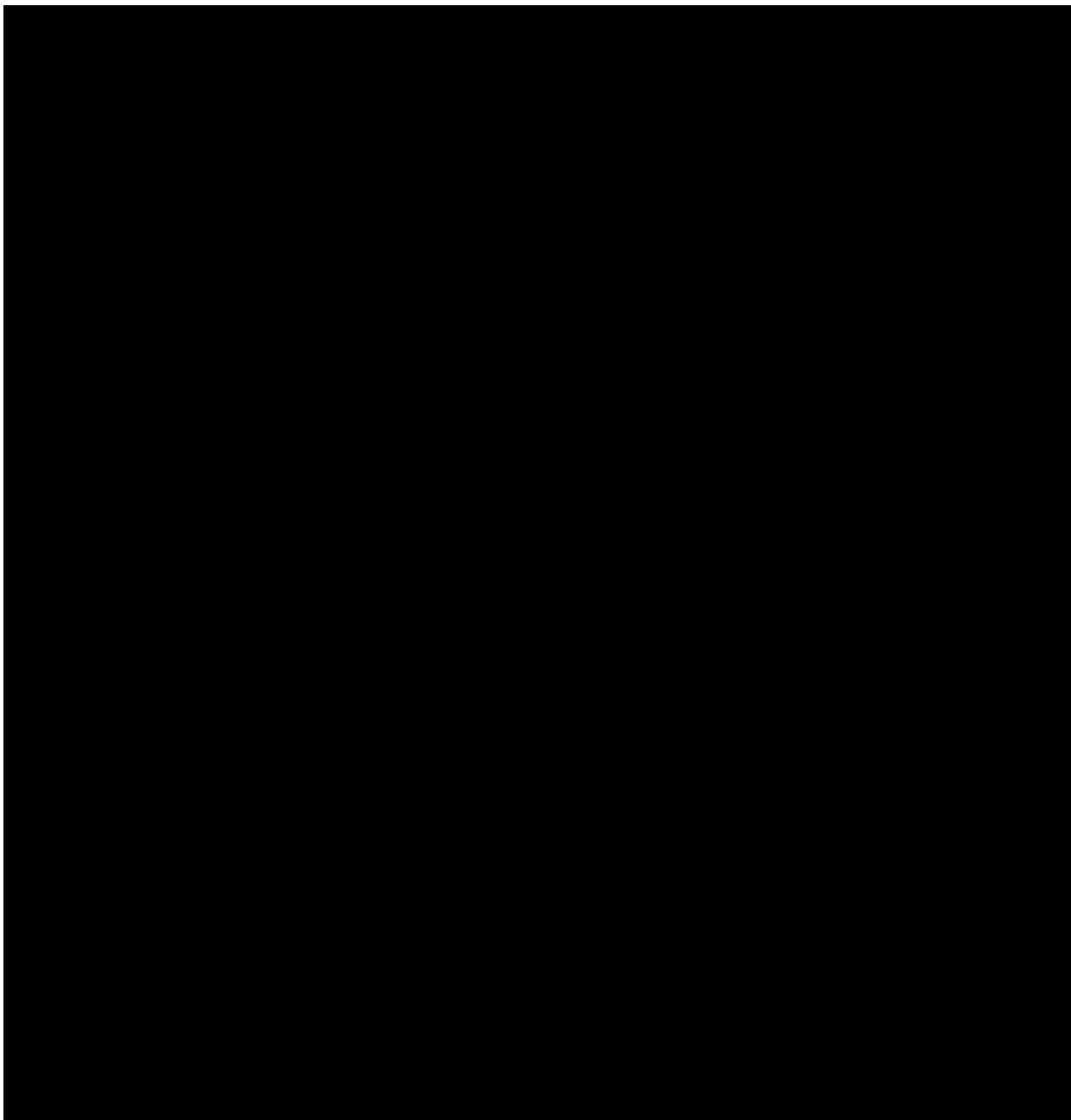
Statystyki dopasowania modeli parametrycznych zostały zaprezentowane poniżej.

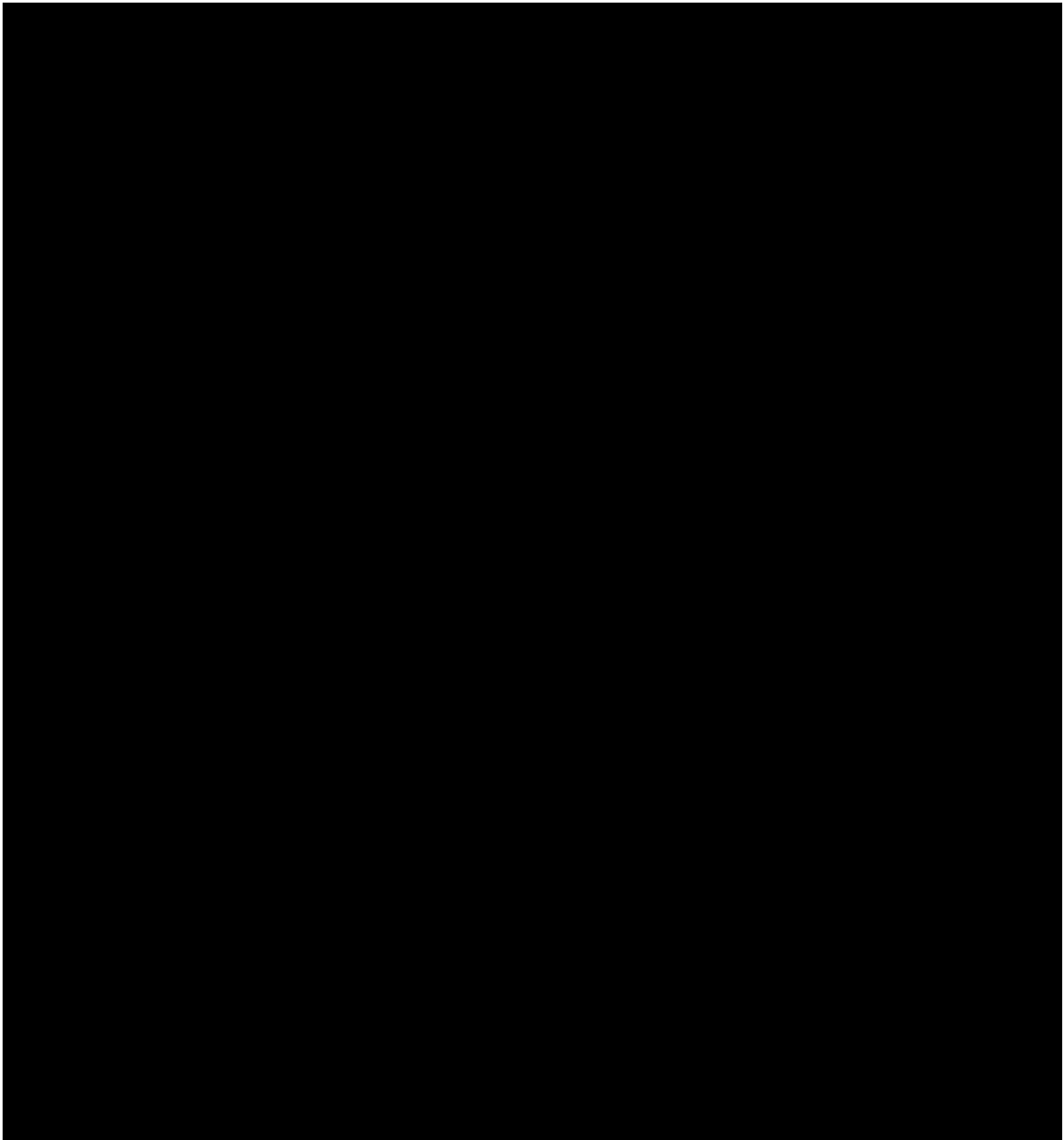
Tabela 10. Ocena dopasowania modeli do danych OS.



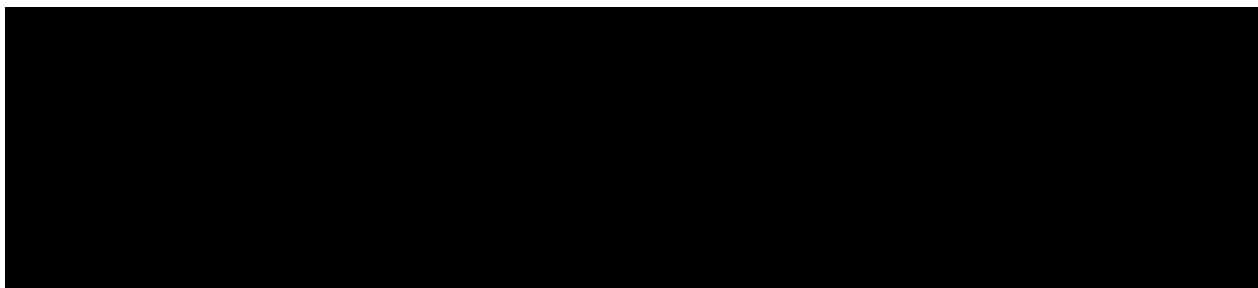
Dopasowanie modeli przedstawiono na rysunkach poniżej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.





Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.

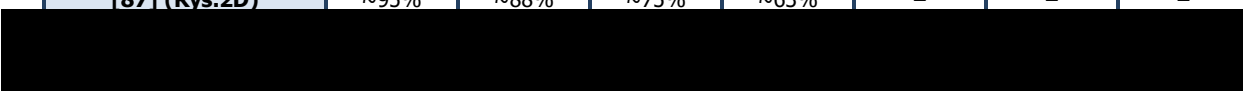


Zestawienie wyników modelowania OS z danymi Kaplan-Meier oraz danymi zewnętrznymi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Porównanie ekstrapolacji OS z danymi Kaplan-Meier i danymi zewnętrznymi.

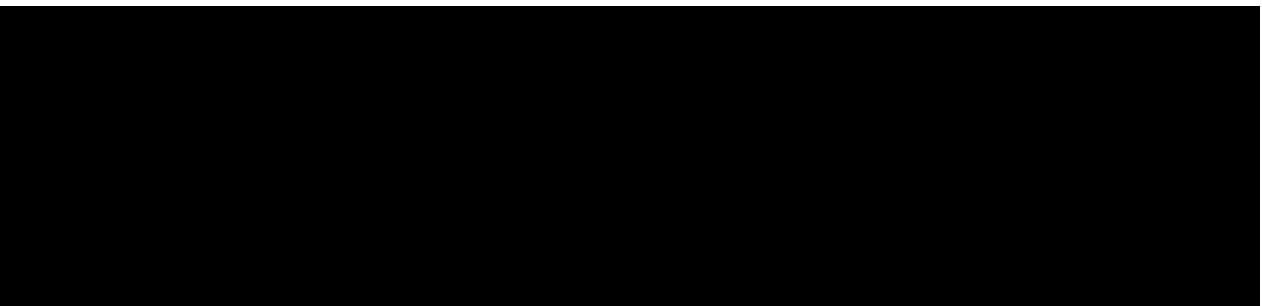
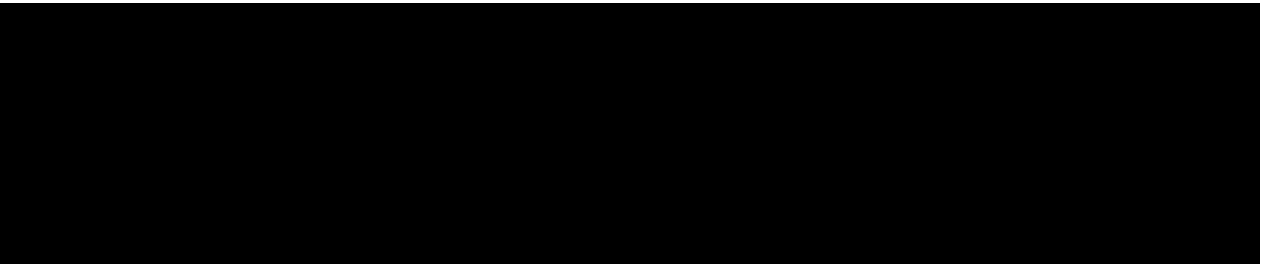
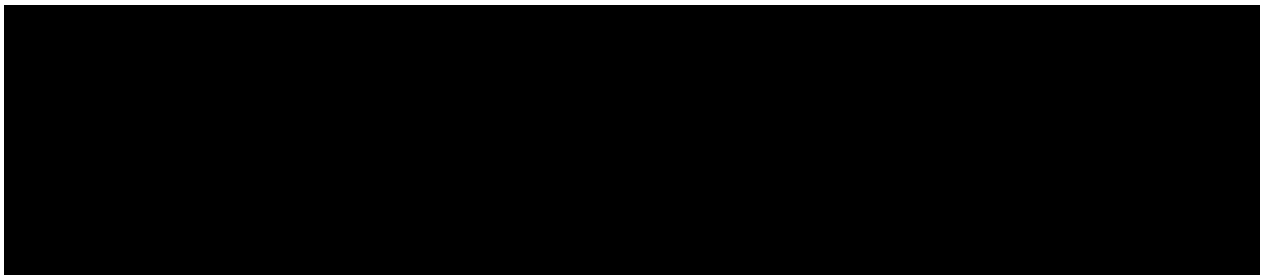


BRCA1+ [127]	~95%	~95%	~95%	~32%	–	–	–
BRCA1+ [128]	~95%	~65%	~60%	~50%	–	–	–
BRCA1+ [133]	100%	~84%	–	–	–	–	–
[87] (Rys.2D)	~95%	~88%	~75%	~63%	–	–	–



Kehoe 2015 [172]	~70%	~48%	~33%	~23%	~15%	–	–
Clamp 2019 [171]	~92%	80% - 82%	63% - 69%	50% - 56%	~50%	–	–
Gadducci 2017 [173] (całkowite resekcje)	100%	~94%	~75%	62% - 70%	46% - 59%	22% - 33%	16% - 22%
Di Giorgio 2017 [174]	–	–	–	–	41% - 49%	–	–
Vergote 2018 [175]	~56%	–	–	–	~21%	~7%	–
Keyver-Paik 2013 [176]	~95%	~60%	–	–	~25%	–	–
GOG 218 [87] (inny punkt początkowy obserwacji chorych)	~99%	~91%	~76%	~65%	–	–	–

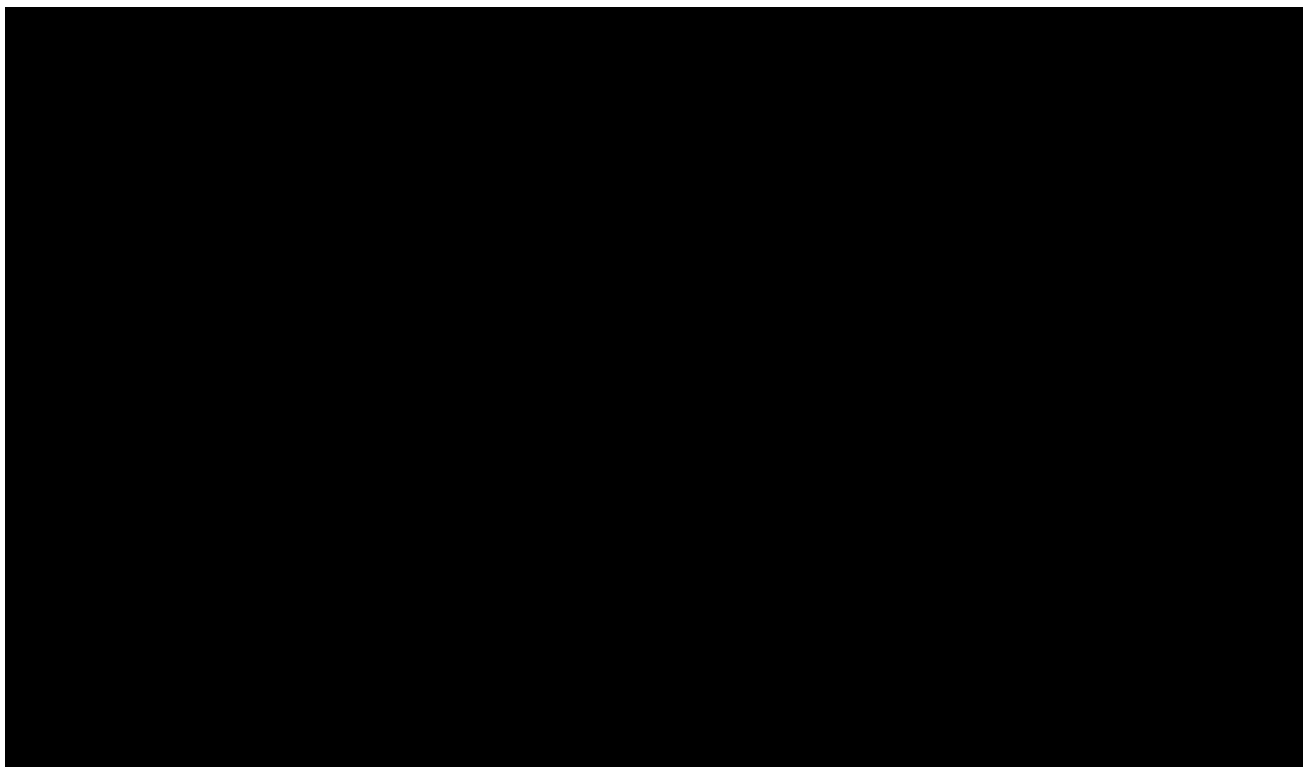




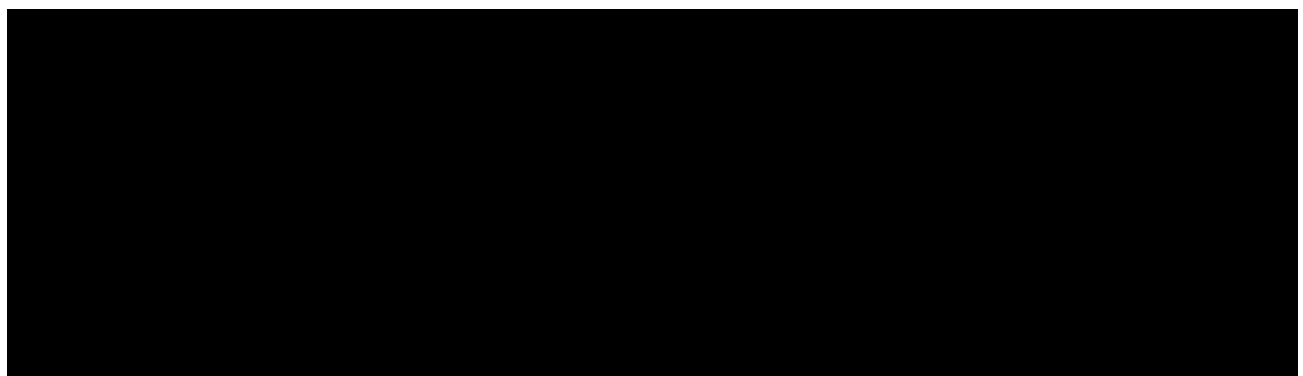
3.5.2. CZAS DO KOLEJNEGO LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO INHIBITOREM PARP

Dane z badania PAOLA-1 dotyczące czasu do leczenia inhibitorem PARP po kolejnych liniach chemioterapii przedstawiono poniżej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



W analizie wykorzystano dane Kaplan-Meier do oceny momentu rozpoczęcia leczenia inhibitorem PARP po ko [redacted] liniach chemioterapii w grupie placebo.



3.5.3. OCENA DŁUGOŚCI LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO

3.5.3.1. PACJENTKI Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM RAKIEM

Jak wspomniano w rozdziale 2.2. w opracowaniu wykorzystano dojrzałe dane dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia w grupie olaparybu badania PAOLA-1 w celu określenia zużycia wnioskowanej technologii. [redacted]





Dane te zaprezentowano w rozdziale 2.2.

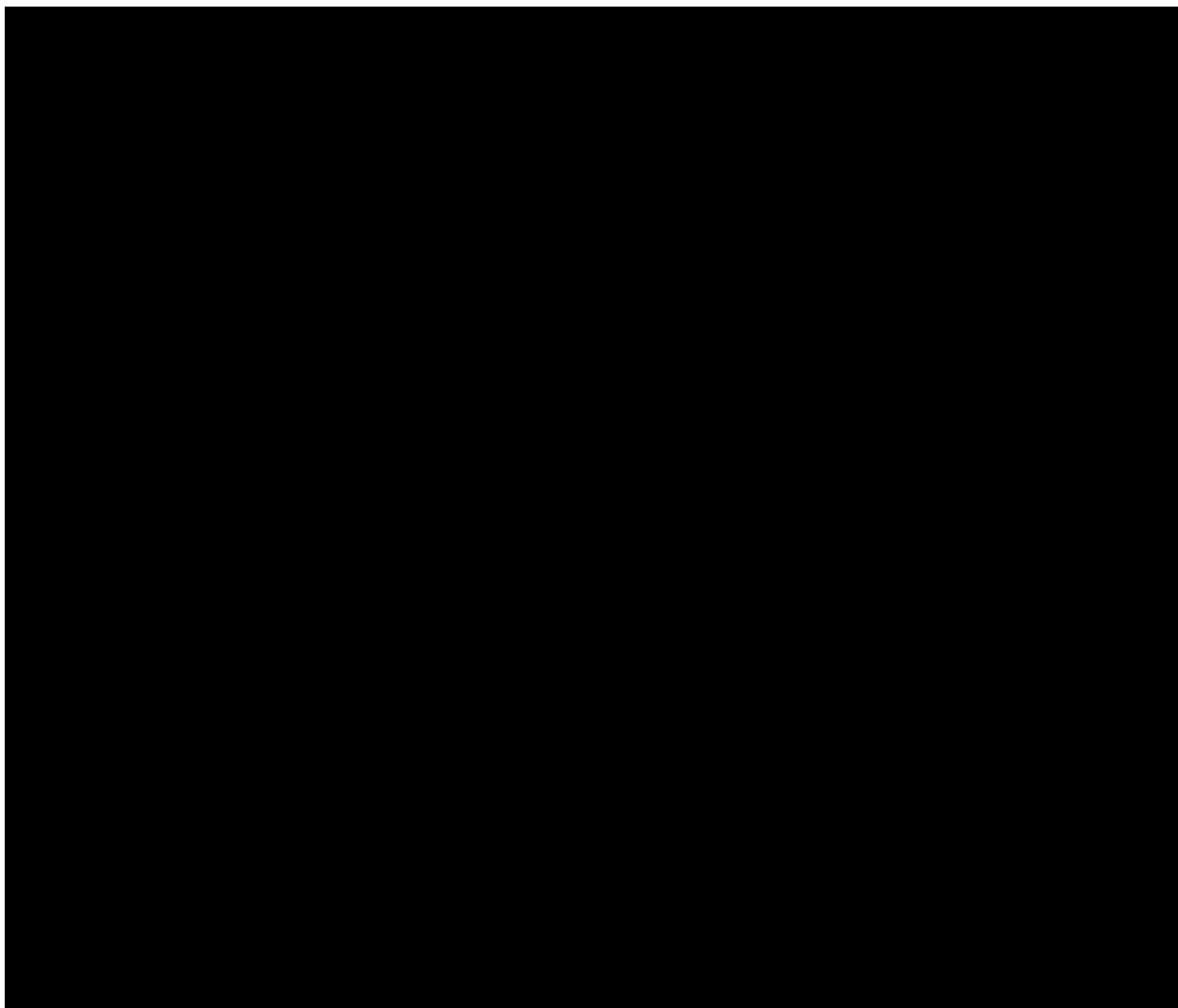
3.5.3.2. PACJENTKI Z RAKIEM NAWROTOWYM

W analizie podstawowej ocenę długości stosowania inhibitora PARP w kolejnej linii określono na podstawie danych czasu do dyskontynuacji leczenia [redacted]

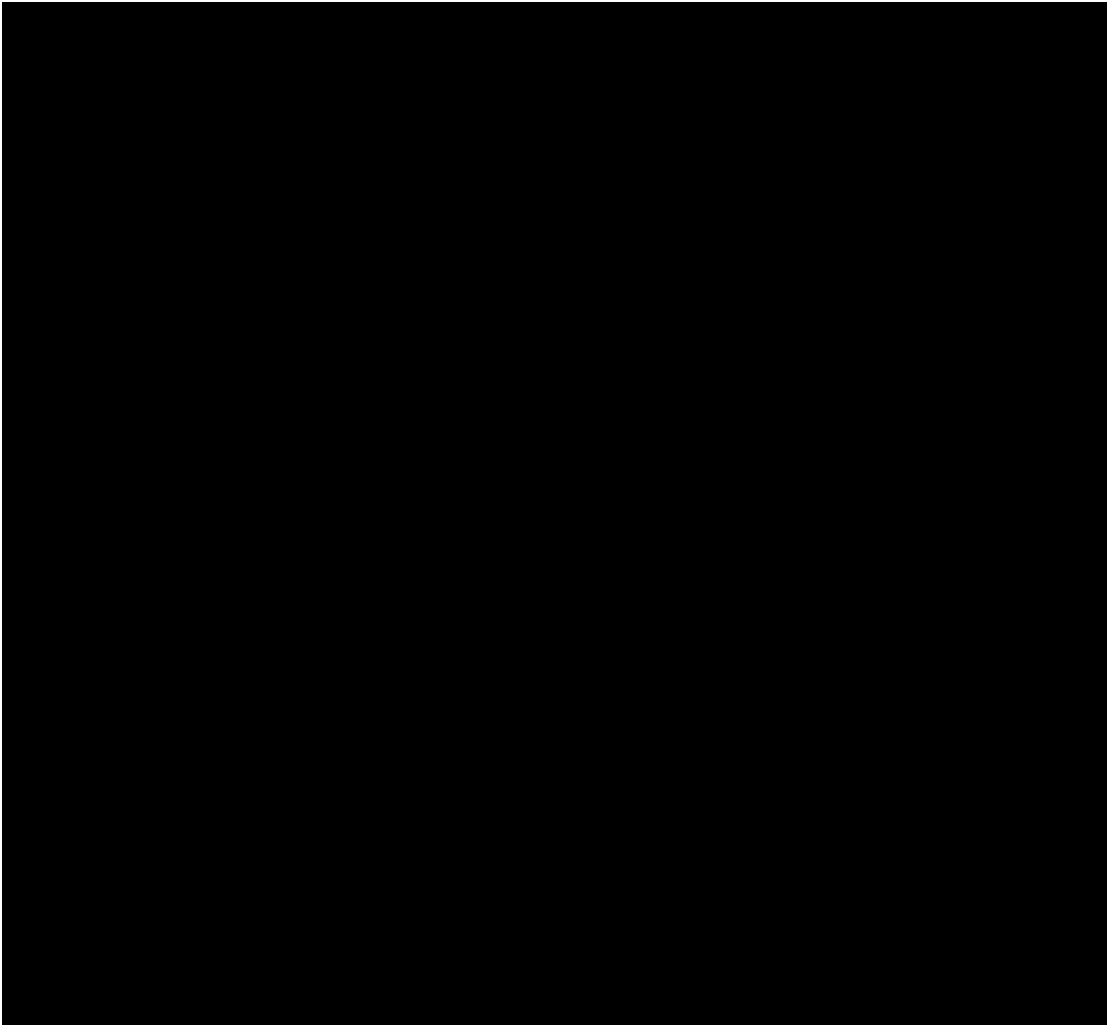
Dane te odzwierciedlają przeżycie na terapii pacjentek leczonych w Polsce, o czym świadczą informacje przedstawione w udostępnionych i zaakceptowanych przez AOTMiT analizach dla olaparybu w tabletkach stosowanego wśród chorych BRCA+ [152].

Dane Kaplan-Meier dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia w badaniu SOLO-2 przedstawiono poniżej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Powyższe dane zostały ekstrapolowane z uwzględnieniem standardowych modeli przeżycia.
Poprawność dopasowania została przedstawiona poniżej.

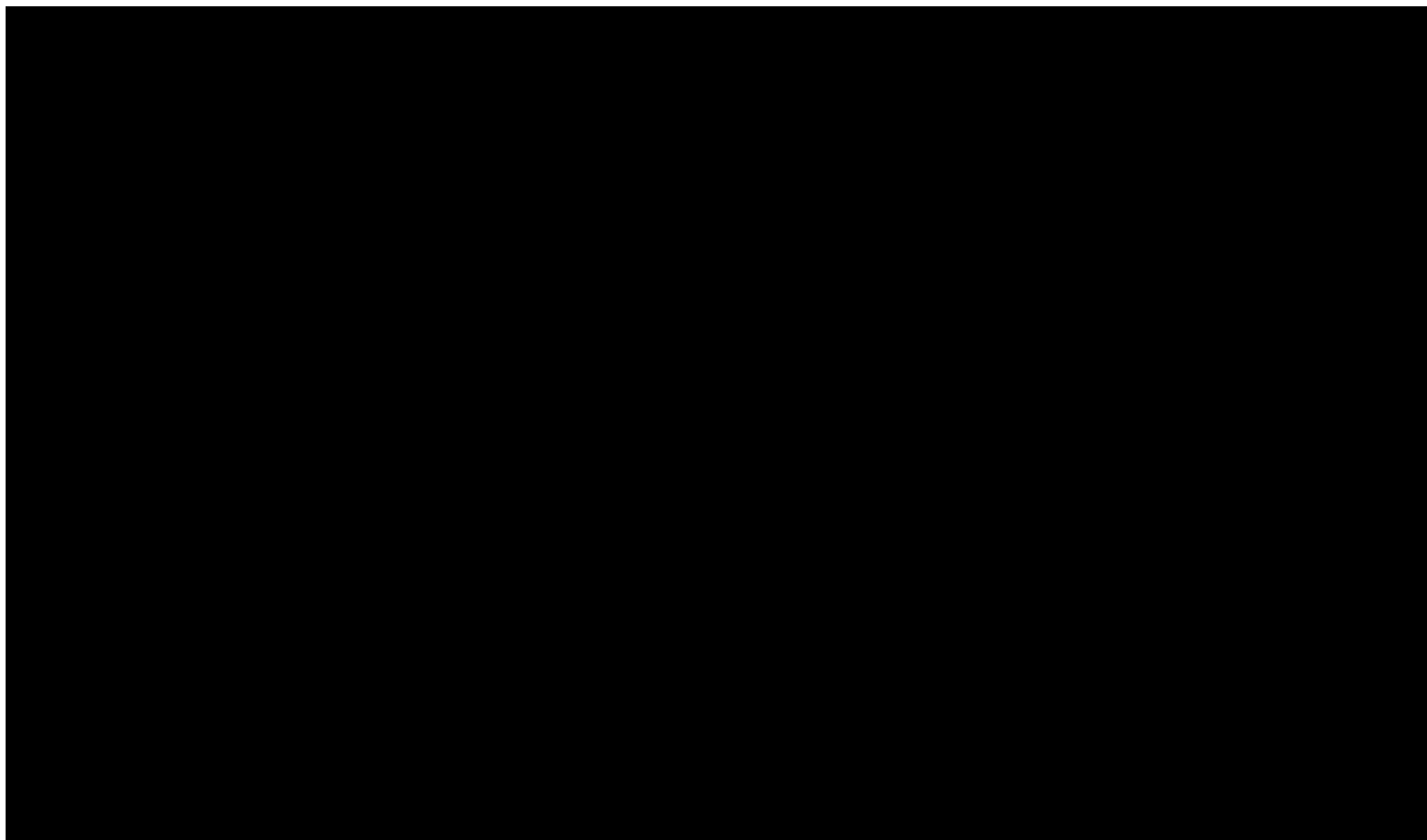


Dane dotyczące oceny dopasowania modeli przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Ocena dopasowania modeli TTD z badania SOLO-2.



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



[REDACTED]

Parametry uwzględnionego modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Parametry modelu log-normalnego TTD z badania SOLO-2.

[REDACTED]

3.5.4. RYZYKO WYSTĄPIENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Uwzględniono najważniejsze (związane z kosztem lub efektem) zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego badania PAOLA-1 [158]. Dane te uwzględniono przy ocenie profilu bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem (dane z grupy badanej badania PAOLA-1) oraz samego bewacyzumabu (dane z grupy kontrolnej badania PAOLA-1).

[REDACTED]

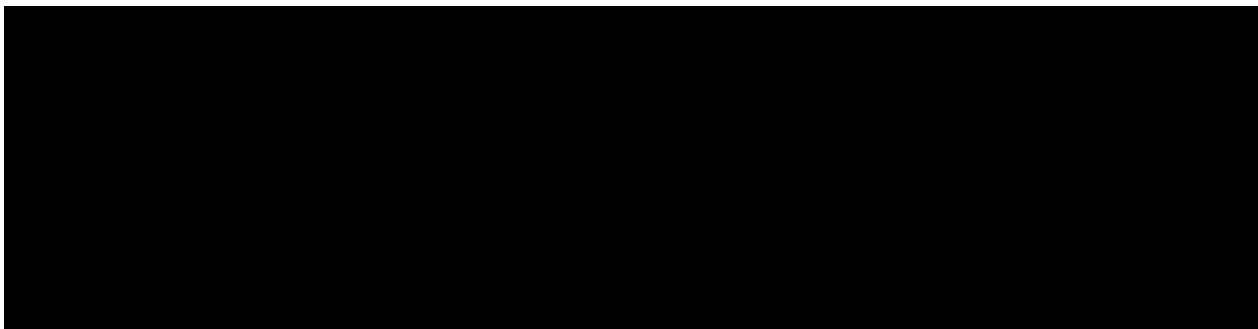
[REDACTED] informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w opracowaniu (liczba pacjentek i odsetek w grupie).

	Olaparyb + bewacyzumab	Bewacyzumab
Źródło	PAOLA-1	
Anemia	17,383%	0,375%
Neutropenia	6,355%	2,996%
Biegunka	2,243%	1,873%
Nadciśnienie	18,692%	30,337%

[REDACTED]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



3.5.5. KOLEJNE LINIE LECZENIA

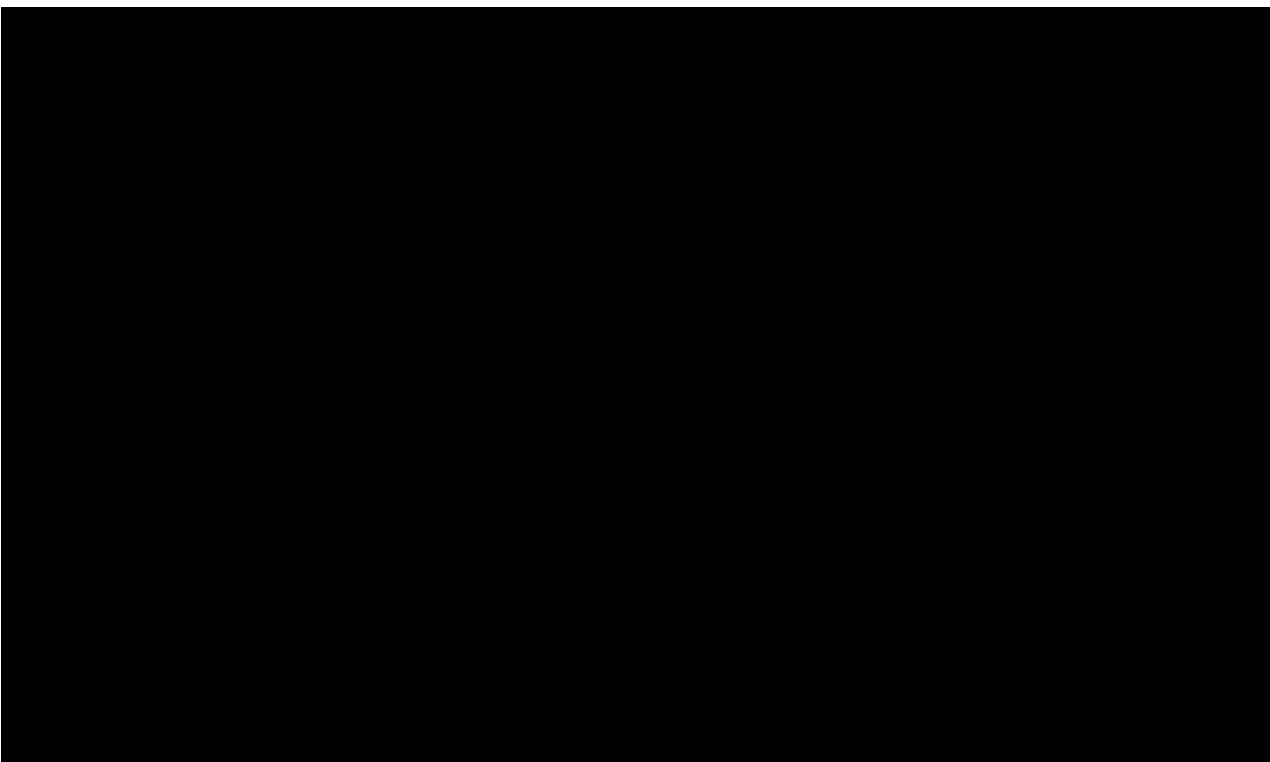
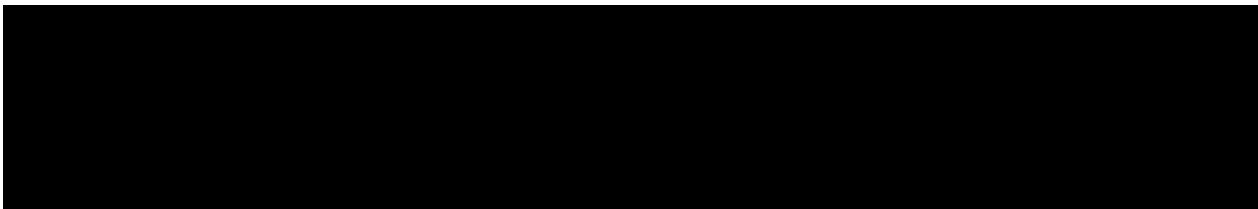


Tabela 15. Liczba pacjentek rozpoczynających leczenie inhibitorem PARP w kolejnych liniach leczenia (po progresji do raka nawrotowego).



[REDACTED]

W badaniu PAOLA-1 nie było możliwości stosowania olaparybu po progresji choroby wśród pacjentek z grupy kontrolnej ze względu na charakter wskazania wymagającego uprzedniej chemioterapii przed leczeniem podtrzymującym (brak *cross-over*). Z tego aspektu wynikać może stosunkowo niski odsetek pacjentek z grupy placebo rozpoczynających stosowanie inhibitora PARP po kolejnych liniach leczenia (29,5%) - pacjentki dostawały ten lek w ramach praktyki klinicznej w zależności od dostępności, najpewniej po momencie rezygnacji z zamaskowania. Brak pełnej dojrzałości danych (brak progresji u wszystkich pacjentek z grupy placebo) również może odpowiadać za ten efekt. Dostępne dane z praktyki klinicznej w Polsce świadczą, że odsetek ten w Polsce wynosi 79%-80% wśród pacjentek z mutacją BRCA [152]. [REDACTED]

[REDACTED]

Dysponując informacją na temat odsetka pacjentek rozpoczynających leczenie inhibitorem PARP po kolejnej linii chemioterapii (0% w grupie badanej ze względu na wcześniejsze stosowania olaparybu po chemioterapii I linii; 29,5% w grupie kontrolnej), w następnej kolejności określono odsetek pacjentek rozpoczynających leczenie inhibitorem PARP w każdym kolejnym cyklu horyzontu czasowego analizy. Wykorzystano w tym celu dane dotyczące czasu do rozpoczęcia leczenia inhibitorem PARP z badania PAOLA-1 (por. rozdział 3.5.2.). Iloczyn całkowitego odsetka pacjentek rozpoczynających leczenie inhibitorem PARP po kolejnej linii chemioterapii oraz 1 – *estymator Kaplan – Meier* dla czasu do rozpoczęcia leczenia po kolejnej linii chemioterapii (wyrażonym jako przeżycie bez kolejnego inhibitora PARP) pozwolił określić odsetek pacjentek rozpoczynających leczenie inhibitorem PARP w każdym kolejnym cyklu horyzontu czasowego analizy.

W następnej kolejności oceniono odsetek pacjentek kontynuujących leczenie inhibitorem PARP po kolejnej linii chemioterapii w każdym cyklu horyzontu czasowego analizy. W tym celu wykorzystano iloczyn odsetka pacjentek rozpoczynających leczenie inhibitorem PARP w każdym kolejnym cyklu

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.

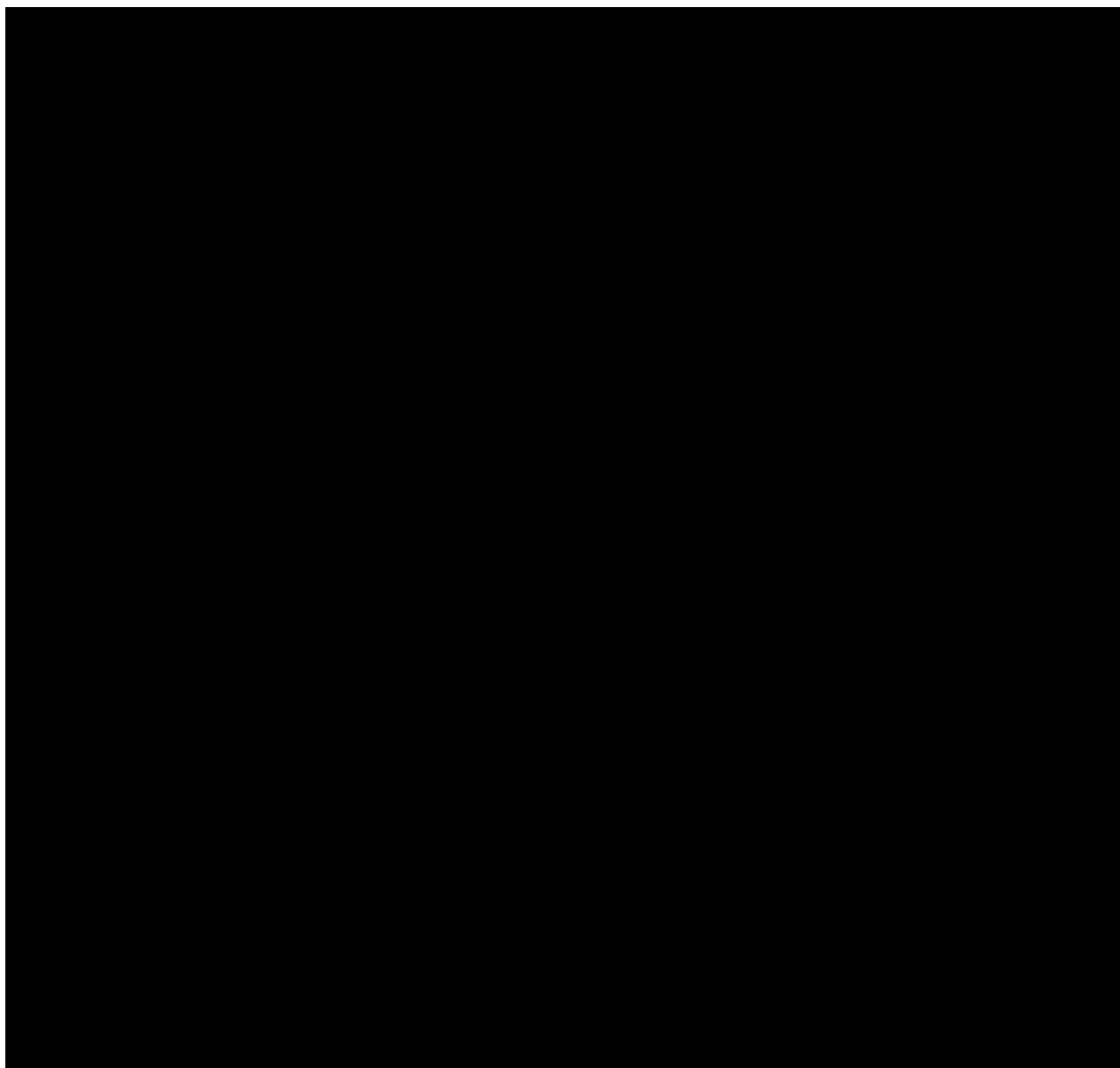


horyzontu czasowego analizy i estymatora TTD z badania SOLO-2 (wyrażonego jako odsetek pacjentek kontynuujących leczenie w kolejnym cyklu por. rozdział 3.5.3.2.) w każdym kolejnym cyklu horyzontu czasowego analizy.

Szczegóły obliczeń przedstawiono w arkuszu „Subsequent PARP” modelu.

3.5.6. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeprowadzono przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania badań związanych z oceną wag użyteczności pacjentek z rakiem jajnika (por. rozdział 12.1.). Zidentyfikowano 24 badania pierwotne raportujących wagi użyteczności.



[Redacted content]

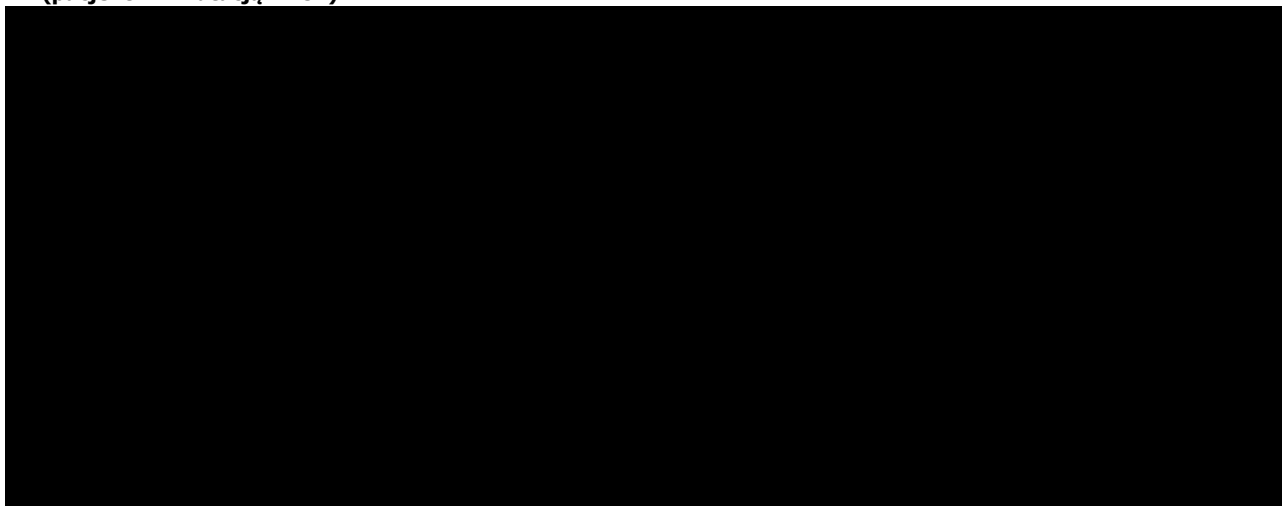
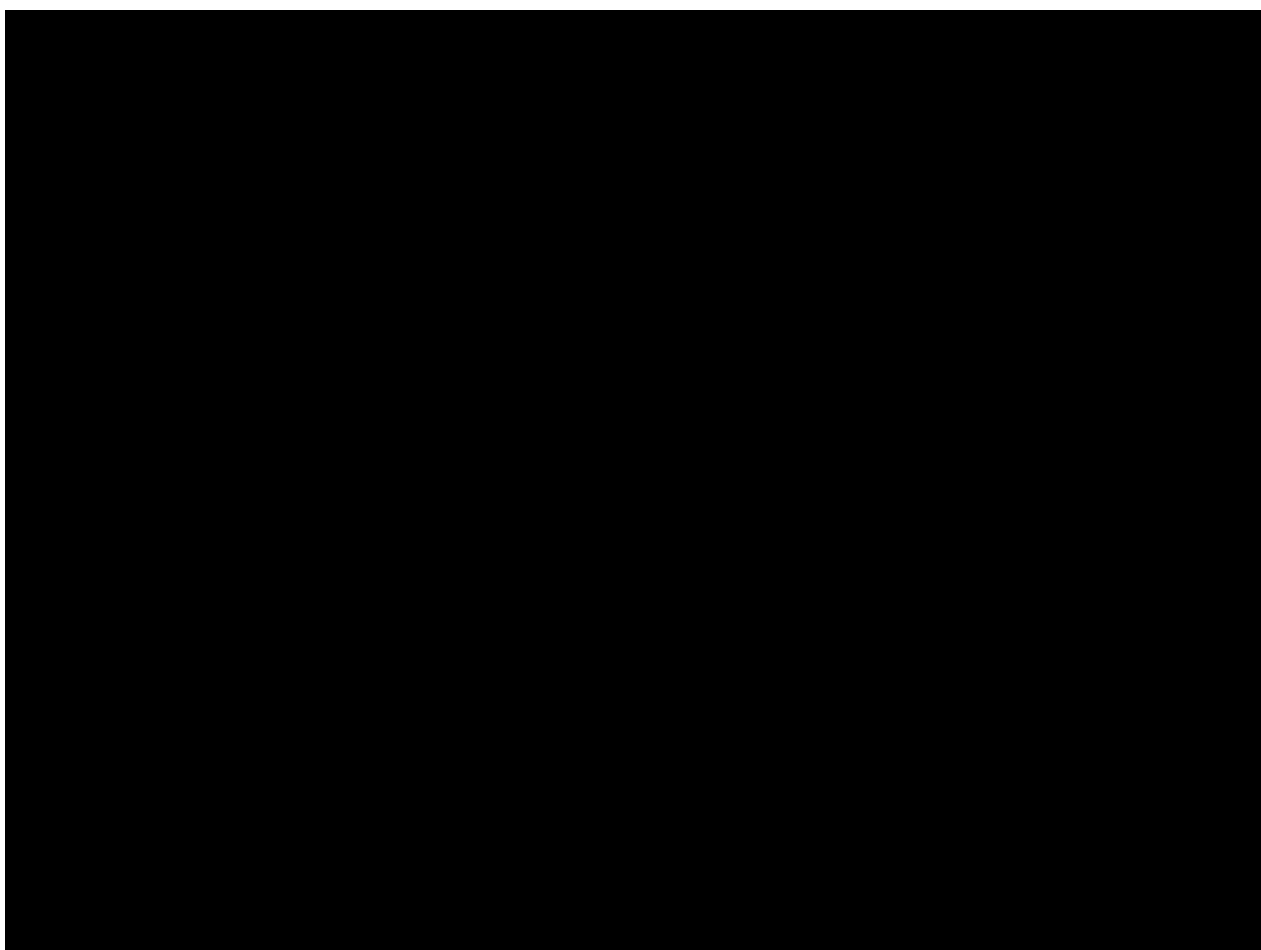
[Redacted content]

[Redacted content]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Tabela 16. Podstawowe warianty wag użyteczności stanów „Brak Progresji” i „Progresja 1” z badania SOLO-1 (pacjentki z mutacją BRCA).

A large rectangular area of the page is completely blacked out, representing redacted content.Four horizontal black bars of varying lengths, representing redacted content.A large rectangular area of the page is completely blacked out, representing redacted content.

W raporcie oceniającym analizę ekonomiczną olaparybu stosowanego w leczeniu nawrotowego raka jajnika, eksperci współpracujący z NICE zasugerowali wykorzystanie wagi użyteczności analogicznego stanu na poziomie 0,68 [104]. Wartość tę skalkulowano jako średnią wartość wagi użyteczności stanu przed kolejną progresją (0,72) i po kolejnej progresji (0,65) raportowaną w analizach dla trabektydyny [101].

Co więcej, ww. wartość odpowiada również wartości wagi użyteczności stanu „Progresja” określonego na podstawie modelu regresji uwzględniającego wyłącznie dane od pacjentek z BRCA-dodatnim rakiem jajnika obserwowanych w badaniu 19 (Study 19) dla olaparybu w leczeniu nawrotowego raka jajnika (tj. dla pacjentki po zakończonym leczeniu olaparybem, przy pominięciu zdarzeń niepożądanych: 0,722 - 0.042) [104].



Tabela 17. Zestawienie dostępnych wag użyteczności chorych z rakiem jajnika.

OVA-301 [100], [101]	-	-	-	0,72* i przy kolejnej progresji 0,65
ICON7 [50], [102], [110], [119]	0,66 – 0,84**	0,725		
NOVA [103], [114], [120] – taryfy UK	-	-	0,77 – 0,81	0,71 – 0,73
GOG 218 [109]	0,79 – 0,86	-	-	-
AGO-OVAR 16 [111]	0,79 – 0,81**	0,69 – 0,77		
TRINOVA-1 [112]	-	0,72 – 0,77		

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



[115]	-	0,79 – 0,87		
SOLO-2 [122]	-	-	-	Od -0,086 do -0,042
	-	-	0,80	0,74
[124]	0,78 – 0,84**	-	-	-

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

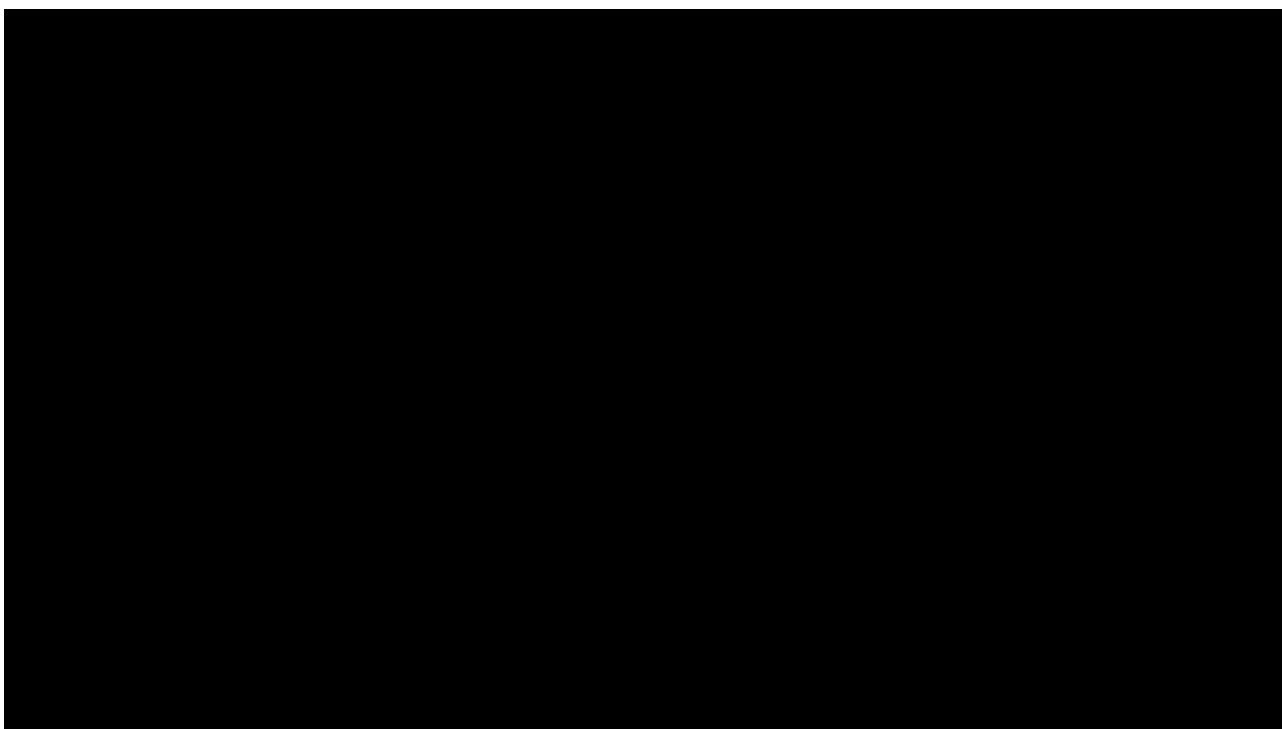
[REDACTED]

[REDACTED] Wykorzystano więc dane dotyczące wag użyteczności kobiet z populacji generalnej Polski [47].

Tabela 18. Zależne od wieku wagi użyteczności kobiet z populacji polskiej [47].

Grupa wieku	Waga użyteczności	SE	95% LCI	95% UCI
18-24	0,960	0,006	0,947	0,971
25-34	0,958	0,004	0,950	0,965
35-44	0,942	0,004	0,934	0,950
45-54	0,891	0,010	0,871	0,910
55-64	0,870	0,007	0,856	0,883
65-74	0,802	0,012	0,778	0,825
75+	0,712	0,019	0,674	0,749

W celu oszacowania zależnych od wieku jednorocznych zmian wag użyteczności przeprowadzono inter- i ekstrapolację dostępnych danych z wykorzystaniem funkcji logistycznej (rysunek poniżej).



W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki badania [47] bez intra- i ekstrapolacji – uwzględniono średnią miesięczną zmianę wagi użyteczności pomiędzy poszczególnymi grupami wieku kobiet raportowanych w badaniu [47].

Utratę użyteczności wynikającą z wystąpienia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie opublikowanych informacji, z preferencyjnym wykorzystaniem wartości parametrów i założeń zaakceptowanych przez agencje HTA przy ocenie wniosków refundacyjnych dotyczących innego leczenia celowanego. Z uwagi na brak danych dotyczących wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia chorych na raka jajnika, w opracowaniu wykorzystano dane dotyczące innych nowotworów.

Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia.

	Utrata wagi użyteczności (SE)	Źródło	Okres występowania (dni)	Źródło
Anemia	0,119 (0,01)	[60]	7 dni	
Neutropenia	0,08973 (0,02)	[61]	7 dni	

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



	Utrata wagi użyteczności (SE)	Źródło	Okres występowania (dni)	Źródło
Biegunka	0,047 (0,0082)	[61]	5 dni	[64], [152], [178], założenia
Nadciśnienie	-0,153 (0,02)	[60]	11 dni	

3.5.7. OPCJONALNE MODELE ANALITYCZNE

W celu weryfikacji wyników otrzymanych z wykorzystaniem 4-stanowego PSM w ramach analizy wrażliwości uwzględniono 3-stanowy PSM.

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

3.5.8. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

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

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

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

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

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

3.5.9. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji Excel® dla Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

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

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

3.6. OCENA KOSZTÓW

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

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów dodania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) schematów postępowania w obecnej sytuacji refundacyjnej, [REDACTED]

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

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

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano mierzalnych kosztów z perspektywy świadczeniobiorcy, co również odzwierciedlone jest w wynikach analiz dotyczących analogicznych technologii lekowych [55], [152].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



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

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [58], [59], [65], [66], [70], [71], [72], [74] (wrzesień/październik 2021).

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: [REDACTED]

[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków aktualnie refundowanych zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 września 2021 roku [37] lub na poziomie średniego kosztu w Polsce w czerwcu 2021 roku [86] (dane dostępne we wrześniu 2021 roku).

W opracowaniu uwzględniono dwa algorytmy oceny kosztów:

- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania;
- identyfikacja źródeł informacji raportujących sumaryczne koszty mogące zostać wykorzystane jako bezpośrednie dane wejściowe modelowania → identyfikacja roku analizy kosztów zidentyfikowanego źródła → korekta raportowanych kosztów z uwzględnieniem wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych, CPI (ang. *consumer price index*).

Ww. dane następnie posłużyły do określenia średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Wykorzystane w opracowaniu informacje na temat CPI przedstawiono poniżej.

Tabela 20. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w latach 2015 – 2020.

	CPI „zdrowie”	CPI , ogółem
2020 (100% - rok poprzedni)	105,10%	102,40%
2019 (100% - rok poprzedni)	103,20%	102,30%
2018 (100% - rok poprzedni)	102,00%	101,60%
2017 (100% - rok poprzedni)	101,20%	102,00%
2016 (100% - rok poprzedni)	99,20%	99,40%
2015 (100% - rok poprzedni)	101,90%	99,10%

Źródło: Główny Urząd Statystyczny. Biuletyn Statystyczny nr 12/2020, 12/2019, 12/2017 i 12/2016.

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

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

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

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

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

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

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

Tabela 21. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Grupa	kod świadczenia	nazwa świadczenia	Wycena (PLN)	Źródło
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	[65]
-	5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	233,00	[59]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Grupa	kod świadczenia	nazwa świadczenia	Wycena (PLN)	Źródło
-	5.08.05.0000171	hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie – pierwsze 3 dni, za osobodzień	557,024	[71]
-	5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii – raz na 1 – 3 miesięcy (przyjęto co 2 miesiące)	270,40	[58]
-	5.53.01.0005001	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649,00	[74]
-	5.53.01.0005003	Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	2 434,00	[74]
-	5.08.08.0000090	Diagnostyka w programie leczenia podtrzymującego olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej	3 046,00	[72]
-	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	[70]
-	5.08.07.0000001 / 5.08.07.0000003	hospitalizacja związana z wykonaniem programu / hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	[70]
F04	5.51.01.0006004	Diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego	650,00	[66]
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	650,00	[66]
F46	5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1 830,00	[66]
E88	5.51.01.0005088	Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	1 559,00	[66]

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii. Taki sam koszt przypisano również lekom olaparybu stosowanym w leczeniu raka nawrotowego. Koszt pozostałych leków refundowanych określono na poziomie średniego kosztu w Polsce w czerwcu 2021 roku [86] (dane dostępne we wrześniu 2021 roku).

Tabela 22. Uwzględnione koszty jednostkowe. W PLN.

	Jednostka	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
Bewacyzumab	mg	5,66 PLN	5,66 PLN
<i>Carboplatin</i>	mg	0,21 PLN	0,21 PLN
<i>Doxorubicin</i>	mg	0,64 PLN	0,64 PLN
<i>Paclitaxel</i>	mg	0,35 PLN	0,35 PLN
<i>Docetaxel</i>	mg	0,77 PLN	0,77 PLN
<i>Cisplatin</i>	mg	0,51 PLN	0,51 PLN
Olaparyb (rak nawrotowy)	██████████	██████████	██████████

* założenie (na poziomie sugerowanych cen dla wnioskowanego wskazania)

3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW

3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1149.0, Olaparyb” (por. rozdział 2.1).

[REDAKTED]

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).

Tabela 23. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Lynparza® 150/100 mg, 56 tabletek.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

3.6.2.2. KOSZT BEWACYZUMABU I KOMPparatorÓW

W analizie uwzględniono podawanie bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg m.c. przez okres taki jak w badaniu PAOLA-1 (por. rozdział 2.2.). W analizie uwzględniono tygodniowe dane TTD z badania PAOLA, które przekształcono na dane miesięczne z uwzględnieniem podawania bewacyzumabu co 3 tygodnie

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



(moment podawania bewacyzumabu określono z tygodniową dokładnością). [REDACTED]

[REDACTED] koszt bewacyzumabu określono na poziomie średniego kosztu w Polsce w czerwcu 2021 roku [86] (dane dostępne we wrześniu 2021 roku).

3.6.2.3. KOSZT PODAWANIA I DIAGNOSTYKI W TRAKCIE REALIZACJI PROGRAMU B.50.

Koszt podawania/wydawania leków w ramach programu B.50. określono z uwzględnieniem jednodniowej hospitalizacji (w przypadku podawania bewacyzumabu) lub porady ambulatoryjnej w przypadku stosowania leku doustnego.

Koszt podawania bewacyzumabu określono na podstawie kosztu jednodniowej hospitalizacji rozliczanej świadczeniem „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (5.08.07.0000003, 486,72 PLN).

W przypadku stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem uwzględniono wyłącznie koszt na poziomie hospitalizacji związanej z podaniem bewacyzumabu, zakładając, że olaparyb będzie wydany pacjentce w trakcie wizyty związanej z podaniem bewacyzumabu.

Mając na uwadze sposób podawania wnioskowanej technologii w opracowaniu przyjęto koszt wydawania pacjentkom wnioskowanej technologii stosowanej w monoterapii na poziomie kosztu świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (5.08.07.0000004; 108,16 PLN) [70] realizowanego co 28 dni (liczba dni terapii w 2 opakowaniach olaparybu pod postacią tabletek lub 1 opakowanie olaparybu pod postacią kapsułek). Miesięczny koszt wydawania leku określono na poziomie 117,58 PLN.

Mając na uwadze podobny zakres świadczeń diagnostycznych w proponowanym programie lekowym dla wnioskowanej technologii oraz w aktualnie realizowanym programie lekowym dla olaparybu w opracowaniu założono, że roczny ryczałt za diagnostykę na poziomie 3 046 PLN (5.08.08.0000090; [72]) dotyczyć będzie również programu realizowanego dla wnioskowanej technologii. Wysokość tego ryczałtu przypisano wśród pacjentów w programie B.50. niezależnie od linii leczenia (rak nawrotowy lub rak nowo zdiagnozowany) i stosowanego leku (bewacyzumab lub olaparyb).

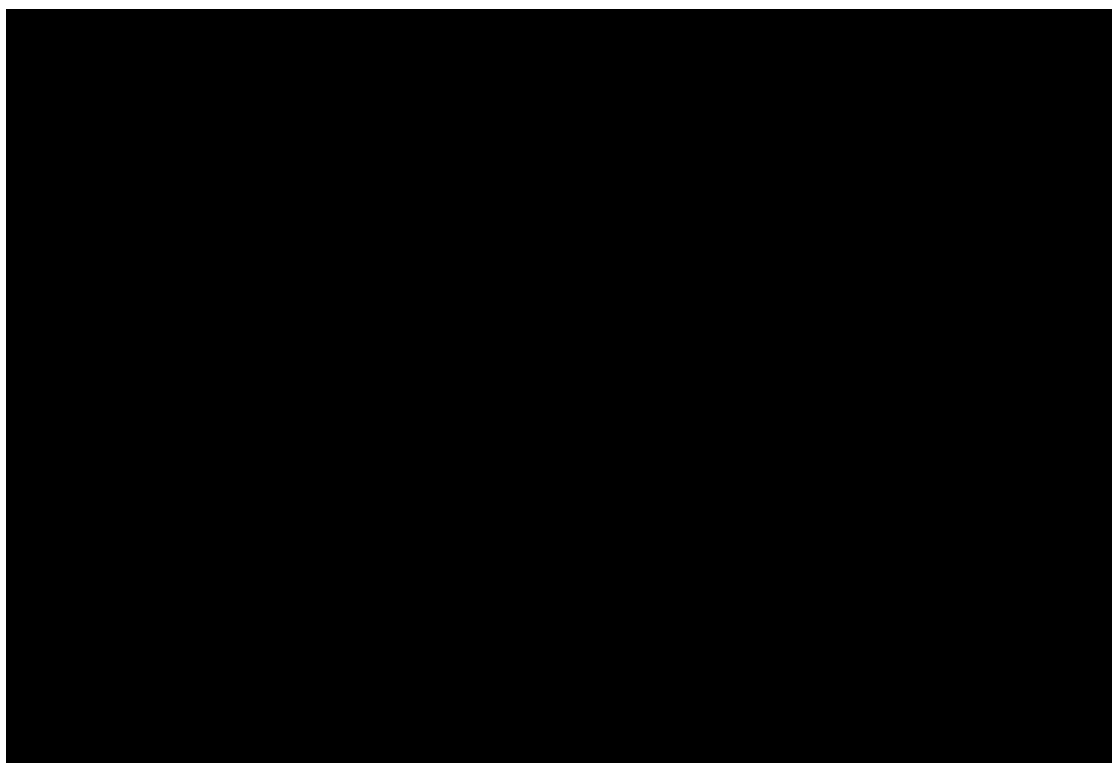
W przypadku pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem (po I linii leczenia) w ramach analizy podstawowej uwzględniono dodatkowo w grupie wnioskowanej technologii [redacted] koszt przeprowadzenia testów genetycznych na obecność mutacji w genie BRCA i/lub HRD. W grupie komparatora [redacted] nie uwzględniono testów genetycznych na początku okresu obserwacji, ale uwzględniono test na obecność mutacji BRCA w przypadku rozpoczęcia leczenia olaparybem w kolejnych liniach (rak nawrotowy).

Koszt testów na obecność HRD lub mutacji BRCA

Koszt testów na obecność mutacji BRCA określono na podstawie założeń innych analiz przedkładanych AOTMiT [55], [152], [157] – koszt jednego testu ustalono na poziomie kosztu świadczenia o kodzie 5.53.01.0005001 („Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych”) [74] o wycenie 649 PLN.

Test na obecność HRD na początku okresu obserwacji – wnioskowana technologia

Mając na uwadze wytyczne kliniczne [166], [167], [168] oraz zapisy proponowanego programu lekowego w analizie przyjęto sekwencję testowania genetycznego: w pierwszej kolejności uwzględniono test na obecność mutacji BRCA, a w przypadku ujemnego wyniku – test na HRD (test na HRD uwzględniono wyłącznie wśród pacjentek po wcześniejszym teście na obecność mutacji BRCA, co wydaje się być zasadne, gdyż uwzględnia fakt, że mało prawdopodobne jest wykonanie u pacjentki diagnostyki w kierunku HRD, jeśli do tej pory nie miała nawet wykonanej diagnostyki w kierunku obecności mutacji BRCA, która jest już od dawna refundowana). Takie podejście preferowało również NICE przy ocenie modelu globalnego, który został zaadaptowany do warunków polskich [94].



Zgodnie z założeniami analizy wpływu na budżet [179] odsetek występowania HRD wśród pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika mieści się w zakresie od 41% do 50,9% (wartość prawdopodobna określona na poziomie 49,4% zgodnie z charakterystyką pacjentek włączanych do badań PAOLA-1 [158] i PRIMA [159]). Uwzględniając rozpowszechnienie mutacji w genie BRCA na poziomie 24,8% wśród wszystkich pacjentek (dane zgodnie z wynikami badania Ratajska 2017 [153] odzwierciedlające aktualną praktykę kliniczną) można określić, że rozpowszechnienie HRD wśród pacjentek z negatywnym wynikiem testu na BRCA wynosi średnio 32,7% (od 21,5% do 34,7%).

W celu identyfikacji liczby zużywanych testów BRCA i testów HRD na jedną pacjentkę z analizowanej populacji w analizie podstawowej uwzględniono wyniki analizy wpływu na budżet [179] (tj. średnią liczbę testów w przeliczeniu na 1 zidentyfikowaną pacjentkę w roku 2.).

Wszystkie uwzględnione warianty oceny liczby zużywanych testów przedstawiono w tabeli poniżej.

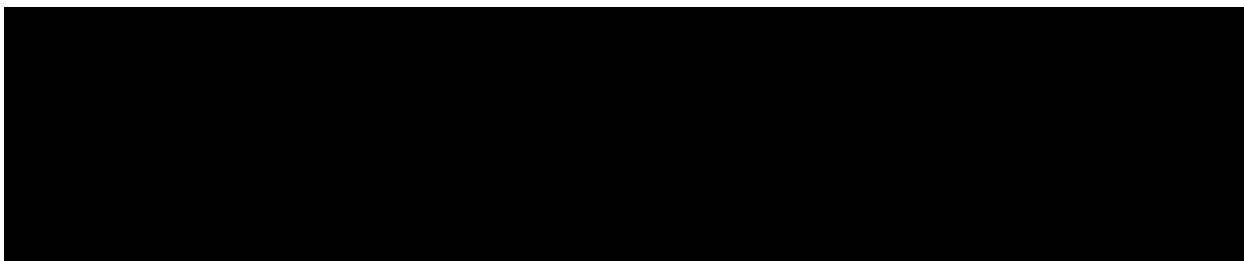
Tabela 24. Warianty zużycia testów na obecność HRD i/lub mutacji BRCA.

Populacja HRD+, BRCA-, wariant prawdopodobny BIA [179]			
Populacja HRD+, BRCA-, wariant minimalny BIA [179]			
Populacja HRD+, BRCA-, wariant maksymalny BIA [179]			

Wszystkie pacjentki z BIA, rok 1 wariant prawdopodobny [179]	
Wszystkie pacjentki z BIA, rok 1 wariant minimalny [179]	
Wszystkie pacjentki z BIA, rok 1 wariant maksymalny [179]	
Wszystkie pacjentki z BIA, rok 2 wariant prawdopodobny [179] (analiza podstawowa)	
Wszystkie pacjentki z BIA, rok 2 wariant minimalny [179]	
Wszystkie pacjentki z BIA, rok 2 wariant maksymalny [179]	
Populacja BRCA+	
Brak sekwencji, tylko test na HRD, wariant prawdopodobny BIA [179]	
Brak sekwencji, tylko test na HRD, wariant minimalny BIA [179]	
Brak sekwencji, tylko test na HRD, wariant maksymalny BIA [179]	

Wszystkie ww. warianty testowano w analizie wrażliwości.

Test na obecność mutacji BRCA w raku nawrotowym – komparatory



W analizie podstawowej ww. koszt przypisano wyłącznie pacjentkom z grupy komparatora, u których w kolejnych liniach leczenia rozpoczynano stosowanie inhibitora PARP (tylko olaparyb w raku nawrotowym w Polsce)

3.6.3. KOSZT KOLEJNYCH LINII LECZENIA

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

- chemioterapię opartą na związkach platyny (50% karboplatyna; 50% cisplatyna) stosowaną łącznie u 96% pacjentek z progresją (u 177 ze 184 pacjentek badania SOLO-1 [152], brak danych z badania PAOLA-1);

- chemioterapię nieopartą na związkach platyny (33,3% docetaksel; 33,3% doksorubicyna; 33,3% paklitaksel) stosowaną łącznie u 33% pacjentek z progresją (u 61 ze 184 pacjentek w trakcie badania SOLO-1 [152], brak danych z badania PAOLA-1);
- leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP stosowane łącznie u 29,5% pacjentek z grupy kontrolnej badania PAOLA-1 (w badaniu PAOLA-1 nie było możliwości stosowania olaparybu po progresji choroby wśród pacjentek z grupy kontrolnej – brak *cross-over*, stąd wynikać może niski odsetek pacjentek z grupy placebo rozpoczynających stosowanie inhibitora PARP po kolejnych liniach leczenia; por. rozdział 3.5.5.) oraz 3,9% pacjentek z grupy badanej badania PAOLA-1 (w ramach analizy podstawowej uwzględniono 0%, ponieważ program nie dopuszcza możliwości powtórnego leczenia olaparybem; por. rozdział 3.5.5.).

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

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

Schematy dawkowania chemioterapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Dawkowanie chemioterapii kolejnych linii.

	Dawka	Cykl
Karboplatyna	Na podstawie klirensu kreatyniny (wskaźnik filtracji kłębuszkowej+25), który zależy od wieku i masy ciała pacjenta. Oblicza się dawkę leczenia, aby uzyskać docelową AUC wynoszącą 4 mg / ml / min	Podawanie co 21 – 28 dni przez 6 cykli
Cisplatyna	75 mg/m ² powierzchni ciała	Podawanie co 21 dni przez 6 cykli
Docetaksel	75 mg/m ² powierzchni ciała	Podawanie co 21 dni przez 6 cykli
Doksorubicyna	40 mg/m ² powierzchni ciała	Podawanie co 28 dni przez 6 cykli
Paklitaksel	175 mg/m ² powierzchni ciała	Podawanie co 21 dni przez 6 cykli

Przy ocenie sumarycznego kosztu chemioterapii uwzględniono: koszt leków zgodny z ww. schematem podawania, koszt pobytów pacjenta w szpitalu w związku z podawaniem chemioterapii (1 osobodzień na cykl chemioterapii – świadczenie 5.08.05.0000171 [71]) i koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii realizowanej średnio co 2 miesiące [58].

Uwzględniając charakterystyki pacjentek przedstawione w rozdziale 2.3. średni koszt chemioterapii kolejnych linii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Koszt chemioterapii kolejnych linii.

	Koszt leków na cykl	Koszt podawania i oceny skuteczności na cykl	Koszt sumaryczny przez 6 cykli	Udział
Karboplatyna	84,12 PLN	692,20 PLN	4 657,94 PLN	50%
Cisplatyna	64,19 PLN	692,20 PLN	4 538,32 PLN	50%
Średnia	-	-	4 598,13 PLN	100%
Docetaksel	98,12 PLN	692,20 PLN	4 741,94 PLN	33,3%
Doksorubicyna	42,97 PLN	692,20 PLN	4 411,00 PLN	33,3%
Paklitaksel	102,38 PLN	692,20 PLN	4 767,50 PLN	33,3%
Średnia	-	-	4 640,15 PLN	100%

Koszt inhibitora PARP stosowanego w kolejnych liniach leczenia (wśród pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem, u których wystąpiła progresja/nawrót choroby i które odpowiedziały na kolejną linię chemioterapii) został określony na poziomie kosztu olaparybu– jest to jedyny inhibitor PARP refundowany ze środków publicznych w Polsce [37].

W analizie podstawowej założono, że w grupie pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem, u których stosowany był olaparyb w leczeniu podtrzymującym po I linii chemioterapii nie będzie można zastosować leczenia inhibitorem PARP w kolejnych liniach leczenia. Tylko 3,9% pacjentek z grupy badanej badania PAOLA-1 stosowało inhibitor PARP w kolejnej linii, ale w praktyce klinicznej nie jest spodziewane ponowne zastosowanie olaparybu w przypadku progresji/nawrotu choroby z powodu m.in. odpowiednich zapisów we wnioskowanym programie lekowym.

3.6.4. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI MEDYCZNEJ

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

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego* w opracowaniu założono, że pacjentka z analizowanej populacji w stanie „Brak progresji” do zakończenia 5. roku obserwacji (zdefiniowany w analizie podstawowej moment „wyleczenia”) odbywać będzie wizyty i badania kontrolne (badania krwi, tomografia komputerowa) co 3 miesiące. Założono także, że w przypadku wnioskowanej technologii dodatkowe badanie tomografii komputerowej będzie realizowane w trakcie pierwszych 24 miesięcy horyzontu czasowego (tj. okresu, w którym większość pacjentek w stanie „Brak progresji” stosuje wnioskowaną technologię i podlega diagnostyce przeprowadzanej w obrębie programu lekowego).

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

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

Uwzględniono założenia dotyczące kosztu opieki standardowej analogiczne jak w przypadku analizy dla olaparybu stosowanego wśród pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem i mutacją w genie kodującym BRCA [152].

Określony miesięczny koszt opieki dodatkowej został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 27. Miesięczna częstotliwość świadczeń i koszt opieki nad pacjentką z analizowanej populacji.

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

W opracowaniu uwzględniono również koszt opieki końca życia. Wysokość tego kosztu została określona na podstawie informacji prezentowanych w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla olaparybu pod postacią kapsułek stosowanego w raku nawrotowym (u 14,67% pacjentek opieki w koszcie 3 360,27 PLN, dane z 2015 roku) [55] i wykorzystywanym również w analizie dla olaparybu pod postacią tabletek stosowanego w leczeniu raka nawrotowego z mutacją BRCA [152].

Zaktualizowany do 2021 roku koszt opieki końca życia wyniósł 3 732,06 PLN.

3.6.5. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono przy założeniu, że każde uwzględnione w opracowaniu zdarzenie niepożądane będzie wymagało hospitalizacji w ramach osobnych świadczeń, niezwiązanych z realizacją programu lekowego (identyfikacji dokonano na podstawie grupera JGP, przy uwzględnieniu danego zdarzenia jako głównego powodu hospitalizacji).

Uwzględnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

	Koszt epizodu [PLN]	Uwzględnione świadczenia
Anemia	650,00 PLN	JGP F04 [66]
Neutropenia	650,00 PLN	JGP S06 [66]
Biegunka	1 830,00 PLN	JGP F46 [66]
Nadciśnienie	1 559,00 PLN	JGP E88 [66]

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1].

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Stopy dyskontowe = 0%	
DSA 02	Horyzont czasowy: 20 - 50 lat	20 lat
DSA 03		50 lat
DSA 04	Model z 3 stanami (bez PFS2)	
DSA 05	Brak kosztu testów na HRD i testów na BRCA	
DSA 06	Charakterystyki pacjentów: 95% CI	95% LCI
DSA 07		95% UCI
DSA 08	Ekstrapolacja PFS: modele parametryczne do 5 lat i po 5 latach 1,26-krotne ryzyko zgonu (populacja generalna)	<i>Loglogistic</i>
DSA 09		<i>Lognormal</i>
DSA 10		<i>Generalized Gamma</i>
DSA 11		<i>Weibull</i>
DSA 12	Ekstrapolacja PFS: modele PMM	<i>Loglogistic</i>
DSA 13		<i>Lognormal</i>
DSA 14		<i>Gamma</i>
DSA 15		PFS po 5 latach u wszystkich na podstawie 1,26-krotnego ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski
DSA 16	Wzrost ryzyka względem populacji generalnej (ekstrapolacja PFS): 95% CI	95% LCI
DSA 17		95% UCI
DSA 18	% 'trwale odpowiadających' (parametr <i>theta</i> w modelu PMM) - grupa olaparybu: 95% CI	95% LCI
DSA 19		95% UCI
DSA 20	% 'trwale odpowiadających' (parametr <i>theta</i> w modelu PMM) - grupa komparatora: 95% CI	95% LCI
DSA 21		95% UCI
DSA 22	Ekstrapolacja OS: standardowe modele parametryczne	<i>Exponential</i>
DSA 23		<i>Weibull</i>
DSA 24		<i>Loglogistic</i>
DSA 25		<i>Lognormal</i>
DSA 26		<i>Gompertz</i>
DSA 27		<i>Generalized Gamma</i>
DSA 28	Ekstrapolacja OS: dane Kaplan-Meier + wykładniczy model parametryczny	<i>Exponential</i>
DSA 29	Ekstrapolacja PFS2: standardowe modele parametryczne	<i>Exponential</i>
DSA 30		<i>Weibull</i>
DSA 31		<i>Loglogistic</i>
DSA 32		<i>Lognormal</i>
DSA 33		<i>Gompertz</i>
DSA 34		<i>Generalized Gamma</i>
DSA 35		Ekstrapolacja PFS2: dane Kaplan-Meier + standardowe modele parametryczne
DSA 36	<i>Weibull</i>	

Nr	Opis scenariusza		
DSA 37		<i>Loglogistic</i>	
DSA 38		<i>Lognormal</i>	
DSA 39		<i>Gompertz</i>	
DSA 40		<i>Generalized Gamma</i>	
DSA 41	Wpływ wieku na wagę użyteczności: dane Golicki [47] bez ekstrapolacji		
DSA 42	Opcjonalne zestawy wag użyteczności	SOLO-1 taryfy UK	
DSA 43		SOLO-1 taryfy US	
DSA 44		SOLO-1 taryfy kanadyjskie	
DSA 45		SOLO-1 taryfy holenderskie	
DSA 46		SOLO-1 taryfy australijskie	
DSA 47		SOLO-1 taryfy francuskie	
DSA 48		SOLO-1 VAS	
DSA 49		SOLO-1 taryfy UK dla PFS + badanie 19 (PFS) [55] dla PFS2	
DSA 50		Wagi użyteczności z badania OVA-301: stanu "PFS2" = 0,718, stan "Progresja" = 0,649 [101]	
DSA 51		Dane z badania ICON7 [50], [102]: stan "PFS2" = 0,7248 i	stan "PFS" = 0,6571
DSA 52			stan "PFS" = 0,8129
DSA 53		Wagi użyteczności z badania NOVA - zestaw placebo dla stanów: "PFS2" (0,770) I "Progresja" (0,705) [103]	
DSA 54		Wagi użyteczności z badania NOVA - zestaw niraparybu dla stanów: "PFS2" (0,812) I "Progresja" (0,728) [103]	
DSA 55		Wagi użyteczności z badania NOVA - zestaw placebo dla stanów: "PFS2" (0,820) I "Progresja" (0,775) [114]	
DSA 56		Wagi użyteczności z badania NOVA - zestaw niraparybu dla stanów: "PFS2" (0,849) I "Progresja" (0,793) [114]	
DSA 57		Wagi użyteczności z badania 19 dla olaparybu - dla stanów: "PFS2" (0,769) I "Progresja" (0,718) [55]	
DSA 58		Waga użyteczności stanu "PFS" na podstawie danych z badania GOG 218 [109]	0,79
DSA 59			0,86
DSA 60		Wagi użyteczności z badania AGO-OVAR 16 - zestaw pazopanibu dla stanów: "PFS" (0,79) I "PFS2" (0,69) [111]	
DSA 61		Wagi użyteczności z badania AGO-OVAR 16 - zestaw placebo dla stanów: "PFS" (0,81) I "PFS2" (0,77) [111]	
DSA 62		Waga użyteczności stanu "PFS2" na podstawie danych z [115]	0,79
DSA 63			0,87
DSA 64		Wagi użyteczności z badania NOVA - zestaw minimalny dla stanów: "PFS2" (0,803) I "Progresja" (0,794) [120]	
DSA 65		Wagi użyteczności z badania NOVA - zestaw maksymalny dla stanów: "PFS2" (0,845) I "Progresja" (0,810) [120]	
DSA 66		Zmiana wagi stanu "Progresja" na podstawie wyników badania SOLO2, tj. Redukcja wagi:	-0,042
DSA 67			-0,086
DSA 68	Brak wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia		
DSA 69	Waga użyteczności PFS: 95% CI	95% LCI	
DSA 70		95% UCI	

Nr	Opis scenariusza	
DSA 71	Waga użyteczności PFS2: 95% CI	95% LCI
DSA 72		95% UCI
DSA 73	Waga użyteczności progresji: 95% CI	95% LCI
DSA 74		95% UCI
DSA 75	Ryzyko zdarzeń niepożądanych: 95% CI	95% LCI
DSA 76		95% UCI
DSA 77	Koszt testu na HRD: ██████████	██████████
DSA 78		██████████
DSA 79	Brak kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych	
DSA 80	██	
DSA 81	Bewacyzumab ██████████	
DSA 82	RDI bewacyzumabu = 1	
DSA 83	Liczba kolejnych linii chemioterapii: 1 - 5	1 linia
DSA 84		5 linii
DSA 85	Brak chemioterapii w kolejnych liniach	
DSA 86	% olaparybu w kolejnych liniach: 95% CI	95% LCI
DSA 87		95% UCI
DSA 88	Koszt opieki standardowej: ±100%	-100%
DSA 89		+100%
DSA 90	Koszt opieki końca życia: ±100%	-100%
DSA 91		+100%
DSA 92	Zużycie testów HRD, BRCA: opcjonalne warianty	HRD+, BRCA-, prawdopodobny
DSA 93		HRD+, BRCA-, minimalny
DSA 94		HRD+, BRCA-, maksymalny
DSA 95		BIA, rok 1 prawdopodobny
DSA 96		BIA, rok 1 minimalny
DSA 97		BIA, rok 1 maksymalny
DSA 98		BIA, rok 2 prawdopodobny
DSA 99		BIA, rok 2 minimalny
DSA 100		BIA, rok 2 maksymalny
DSA 101		tylko BRCA+
DSA 102		tylko test na HRD, prawdopodobny
DSA 103		tylko test na HRD, minimalny
DSA 104		tylko test na HRD, maksymalny

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Nie dla wszystkich parametrów określono zakres niepewności. Zgodnie z założeniami modelu wśród takich parametrów przyjęto zakres zmienności na poziomie SE = 10% wartości podstawowej (zmiana w zakresie od -19,6% do +19,6%).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, stóp dyskontowych, kosztów jednostkowych

zasobów medycznych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w arkuszu „Parameters”).

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróznicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Tabela 30. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru			Źródło																								
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu miesięcznego analiz			Wytyczne AOTMiT [1]																								
Próg opłacalności	155 514 PLN za dodatkowy QALY			Wytyczne AOTMiT [1]																								
Horyzont czasowy	30 lat (dożywotni) – analiza kosztów-użyteczności			Założenia, [1]																								
Grupa limitowa wnioskowanej technologii	Istniejąca, w części B Wykazu			Założenia, [1], [30], [40]																								
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatne			Założenia, [30], [40]																								
Cena wnioskowanej technologii - wnioskowane wskazanie	[REDACTED]			Propozycja Wnioskodawcy																								
Koszt opakowania olaparybu – kolejne linie (BRCA+ rak nawrotowy)	[REDACTED]			Założenie, Wnioskodawca, Obw. Min. Zdr. [37]																								
Dawkowanie olaparybu i bewacyzumabu	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Olaparyb, tabletki</td> <td>4 tabletki/d</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb, tabletki – nawrotowy rak</td> <td>4 tabletki/d</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb, kapsułki – nawrotowy rak</td> <td>16 kapsułek na dobę</td> </tr> <tr> <td>Bewacyzumab, leczenie podtrzymujące</td> <td style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table>			Dawka	Olaparyb, tabletki	4 tabletki/d	Olaparyb, tabletki – nawrotowy rak	4 tabletki/d	Olaparyb, kapsułki – nawrotowy rak	16 kapsułek na dobę	Bewacyzumab, leczenie podtrzymujące	[REDACTED]		Charakterystyka produktu leczniczego [57], badanie PAOLA-1, SOLO-1, SOLO-2, badanie 19, opis programu B.50.														
	Dawka																											
Olaparyb, tabletki	4 tabletki/d																											
Olaparyb, tabletki – nawrotowy rak	4 tabletki/d																											
Olaparyb, kapsułki – nawrotowy rak	16 kapsułek na dobę																											
Bewacyzumab, leczenie podtrzymujące	[REDACTED]																											
Koszt jednostkowy refundowanych leków (analiza podstawowa)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Jednostka</th> <th>Koszt jednostki (z RSS)</th> <th>Koszt jednostki (bez RSS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bewacyzumab</td> <td>mg</td> <td>5,66 PLN</td> <td>5,66 PLN</td> </tr> <tr> <td>Karboplatyna</td> <td>mg</td> <td>0,21 PLN</td> <td>0,21 PLN</td> </tr> <tr> <td>Dokсорubicyna</td> <td>mg</td> <td>0,64 PLN</td> <td>0,64 PLN</td> </tr> <tr> <td>Paklitaksel</td> <td>mg</td> <td>0,35 PLN</td> <td>0,35 PLN</td> </tr> <tr> <td>Docetaksel</td> <td>mg</td> <td>0,77 PLN</td> <td>0,77 PLN</td> </tr> </tbody> </table>				Jednostka	Koszt jednostki (z RSS)	Koszt jednostki (bez RSS)	Bewacyzumab	mg	5,66 PLN	5,66 PLN	Karboplatyna	mg	0,21 PLN	0,21 PLN	Dokсорubicyna	mg	0,64 PLN	0,64 PLN	Paklitaksel	mg	0,35 PLN	0,35 PLN	Docetaksel	mg	0,77 PLN	0,77 PLN	Średnie ceny w czerwcu 2021 roku [86]
	Jednostka	Koszt jednostki (z RSS)	Koszt jednostki (bez RSS)																									
Bewacyzumab	mg	5,66 PLN	5,66 PLN																									
Karboplatyna	mg	0,21 PLN	0,21 PLN																									
Dokсорubicyna	mg	0,64 PLN	0,64 PLN																									
Paklitaksel	mg	0,35 PLN	0,35 PLN																									
Docetaksel	mg	0,77 PLN	0,77 PLN																									

Parametr / założenie	Wartość parametru				Źródło
	Cisplatyna	mg	0,51 PLN	0,51 PLN	
Koszty realizacji programu B.50. (wnioskowane wskazanie lub rak nawrotowy)			Koszt jednostkowy		Założenia, 5.08.08.0000090 [72], 5.08.07.0000004 i 5.08.07.0000003 [70]
	Roczny koszt diagnostyki		3 046,00 PLN		
	Koszt podawania: bewacyzumab z olaparybem lub sam bewacyzumab		486,72 PLN za każde podawanie bewacyzumabu (brak dodatkowego kosztu wydania olaparybu)		
	Miesięczny koszt podawania: olaparyb w monoterapii (w tym po dyskontynuacji bewacyzumabu u części pacjentek)		117,58 PLN (108,16 PLN co 28 dni)		
Koszt testów					[74], założenia
Zużycie testów na pacjenta					BIA [179], założenia, [152]
Całkowity koszt opieki końca życia	3 732,06 PLN u 14,67% pacjentek				[55], zaktualizowany do cen w 2021 roku
Pozostałe koszty jednostkowe			Koszt w PLN		Założenia, W12 [65], 5.03.00.0000096 [59], 5.08.05.0000171 [71], 5.08.05.0000008 [58]
	Wizyta ambulatoryjna		75		
	Tomografia klatki piersiowej		233		
	Podawanie chemioterapii		557,02		
	Miesięczny koszt oceny skuteczności chemioterapii		270,40 co 2 miesiące (135,20 na miesiąc)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			Koszt		Założenia (100% hospitalizacji z przyczyny wskazanej jako AE), F04 kod CZS: 5.51.01.0006004 [66], S06 kod CZS: 5.51.01.0016006 [66], F46 kod CZS: 5.51.01.0006046 [66], E88 kod CZS: 5.51.01.0005088 [66]
	Anemia		650,00 PLN		
	Neutropenia		650,00 PLN		
	Biegunka		1 830,00 PLN		
	Nadciśnienie		1 559,00 PLN		

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło															
Koszt opieki nad pacjentką (miesięczny)	<p>Przed progresją (pierwsze 24 miesiące): 102,67 PLN („placebo”) vs 152,67 PLN (olaparyb, tabletki) ← co 3 miesiące konsultacja onkologiczna, badania podstawowe oraz tomografia</p> <p>Przed progresją (kolejne miesiące): 102,67 PLN ← co 3 miesiące konsultacja onkologiczna, badania podstawowe oraz tomografia</p> <p>Po progresji: 152,67 PLN ← co miesiąc konsultacja onkologiczna, co 3 miesiące badania podstawowe oraz tomografia</p>	Założenia, wytyczne opieki															
Chemioterapia kolejnej linii	<p>3 linie chemioterapii po progresji, 96% pacjentek na chemioterapii opartej na związkach platyny (50% karboplatyna; 50% cisplatyna) i 33% na chemioterapii nieopartej na platynie (33,3% docetaksel; 33,3% doksorubicyna; 33,3% paklitaksel)</p> <p>Chemioterapia: 6 cykli</p>	Założenia, wytyczne kliniczne, SOLO-1, PAOLA-1															
Odsetek pacjentek ze zdarzeniami niepożądanymi	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Olaparyb + bewac.</th> <th>bewac.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anemia</td> <td>17,383%</td> <td>0,375%</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>6,355%</td> <td>2,996%</td> </tr> <tr> <td>Biegunka</td> <td>2,243%</td> <td>1,873%</td> </tr> <tr> <td>Nadciśnienie</td> <td>18,692%</td> <td>30,337%</td> </tr> </tbody> </table> <p>bewac. = bewacyzumab</p>		Olaparyb + bewac.	bewac.	Anemia	17,383%	0,375%	Neutropenia	6,355%	2,996%	Biegunka	2,243%	1,873%	Nadciśnienie	18,692%	30,337%	PAOLA-1, SOLO-1
	Olaparyb + bewac.	bewac.															
Anemia	17,383%	0,375%															
Neutropenia	6,355%	2,996%															
Biegunka	2,243%	1,873%															
Nadciśnienie	18,692%	30,337%															
Zużycie wnioskowanej technologii (nowo zdiagnozowany rak)	Dane Kaplan-Meier TTD + możliwość leczenia po 24. miesiącu	PAOLA-1															
Zużycie bewacyzumabu (nowo zdiagnozowany rak)	Dane Kaplan-Meier TTD	PAOLA-1															
Zużycie wnioskowanej technologii (rak nawrotowy)		SOLO-2															
Charakterystyki pacjentów	Masa ciała 63,3 kg; średni wiek w punkcie początkowym 60,2 roku; powierzchnia ciała 1,69 m ² , GFR 73,03	PAOLA-1															
Odsetek pacjentek rozpoczynających leczenie inhibitorem PARP w kolejnej linii		Założenia, PAOLA-1															
Moment rozpoczęcia leczenia inhibitorem PARP w kolejnej linii	Dane Kaplan-Meier dla czasu do rozpoczęcia leczenia	PAOLA-1															
PFS	Modele Weibull (PMM) Parametry:	PAOLA--1, tablica trwania życia kobiety z Polski, [143]															

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło								
PFS2		PAOLA-1								
OS		PAOLA-1								
Wagi użyteczności	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Waga użyteczności</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„Brak progresji”</td> <td></td> </tr> <tr> <td>„Progresja 1”</td> <td></td> </tr> <tr> <td>„Progresja 2”</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Wpływ wieku na ww. wagi użyteczności na podstawie inter- i ekstrapolowanych (funkcja logistyczna) zależnych od wieku wag użyteczności kobiet z Polski</p>	Stan	Waga użyteczności	„Brak progresji”		„Progresja 1”		„Progresja 2”		PAOLA-1, [104], [47]
Stan	Waga użyteczności									
„Brak progresji”										
„Progresja 1”										
„Progresja 2”										
Wpływ zdarzeń niepożądanych na wagi użyteczności	<p>Anemia: -0,119 przez 7 dni Neutropenia: -0,090 przez 7 dni Biegunka: -0,047 przez 5 dni Nadciśnienie: -0,153 przez 11 dni</p>	Założenia, [60], [61], [64], PAOLA-1								

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

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem i HRD w odniesieniu do braku leczenia podtrzymującego z wykorzystaniem inhibitora PARP w horyzoncie 30 lat, przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna.

	Wyniki w grupach		Różnica
	Z olaparybem	Bez olaparybu	
Lata życia (niezdyskontowane)			
Bez progresji	9,98	5,25	4,73
Po 1. progresji	0,47	1,11	-0,64
Po 2. progresji	0,58	1,44	-0,86
Łącznie	11,03	7,80	3,23
Odsetek przeżywających bez progresji 5 lat	41,2%	19,2%	21,9%
Zdyskontowane QALY			
Bez progresji	5,07	2,79	2,28
Po 1. progresji	0,30	0,71	-0,41
Po 2. progresji	0,33	0,80	-0,46
Zdarzenia niepożądane	0,00	0,00	0,00
Łącznie	5,70	4,29	1,41
Zdyskontowane lata życia			
Bez progresji	7,18	3,91	3,27
Po 1. progresji	0,43	1,02	-0,59
Po 2. progresji	0,51	1,22	-0,71
Łącznie	8,12	6,15	1,97

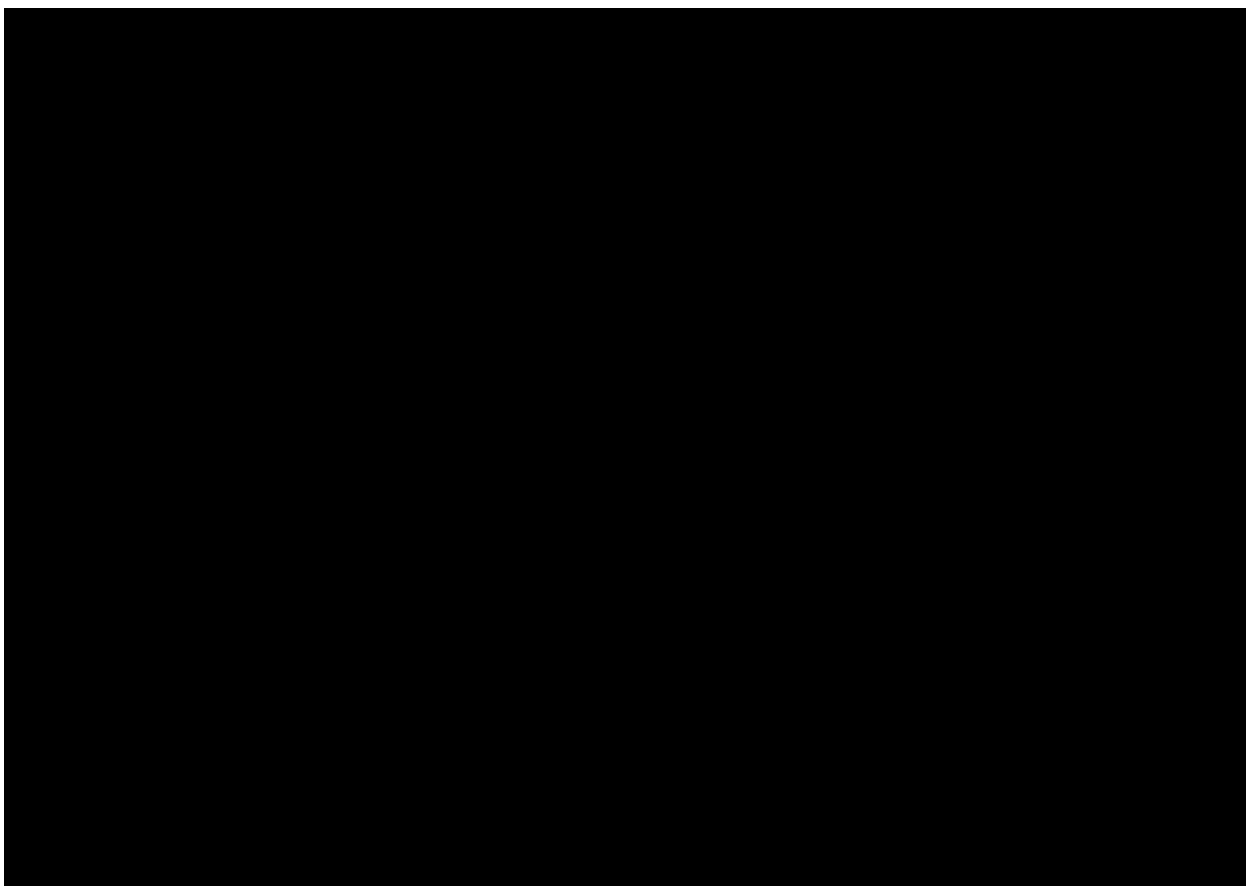
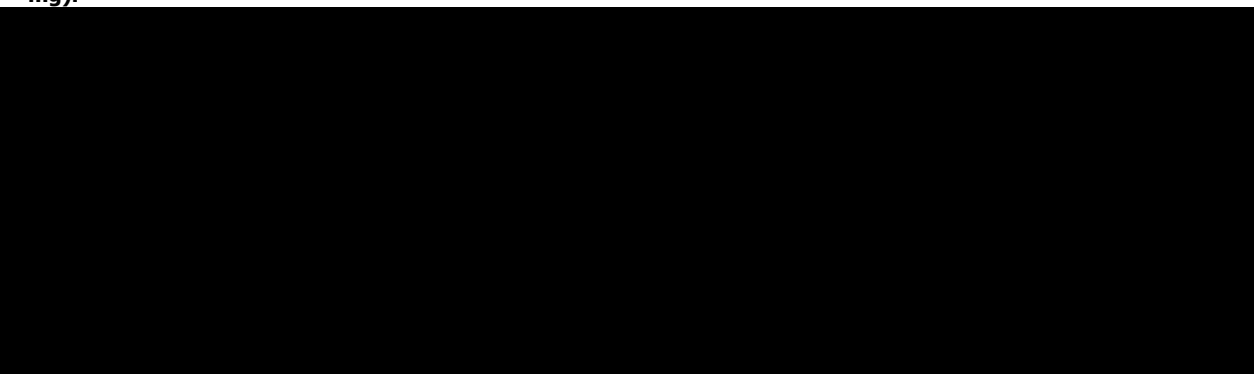


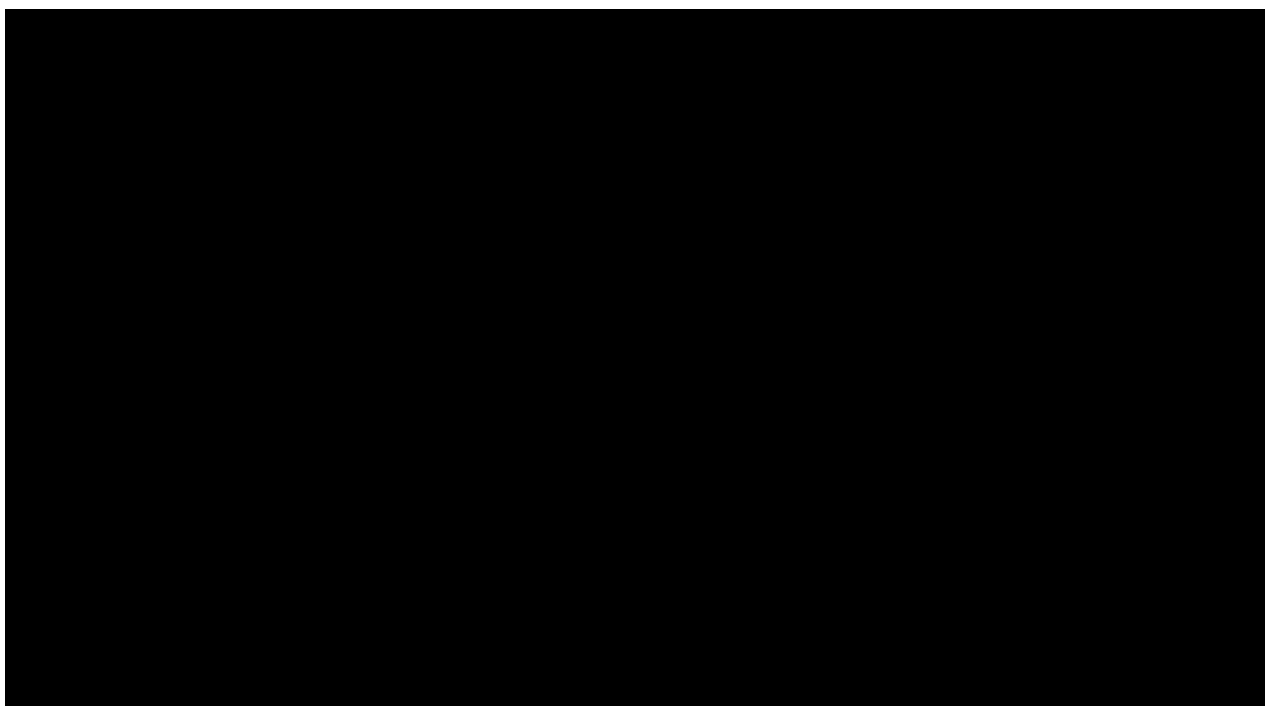
Tabela 32. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: progowe ceny Lynparza® (opakowanie 56 tabletek po 150/100 mg).



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

- związane ze wzrostem liczby lat życia bez progresji choroby lub zgonu przed progresją o 4,73 względem komparatorów;
- związane ze wzrostem liczby lat życia o 3,23 względem komparatorów;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość o 1,41 względem komparatorów;

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności poniżej progu opłacalności [REDACTED]

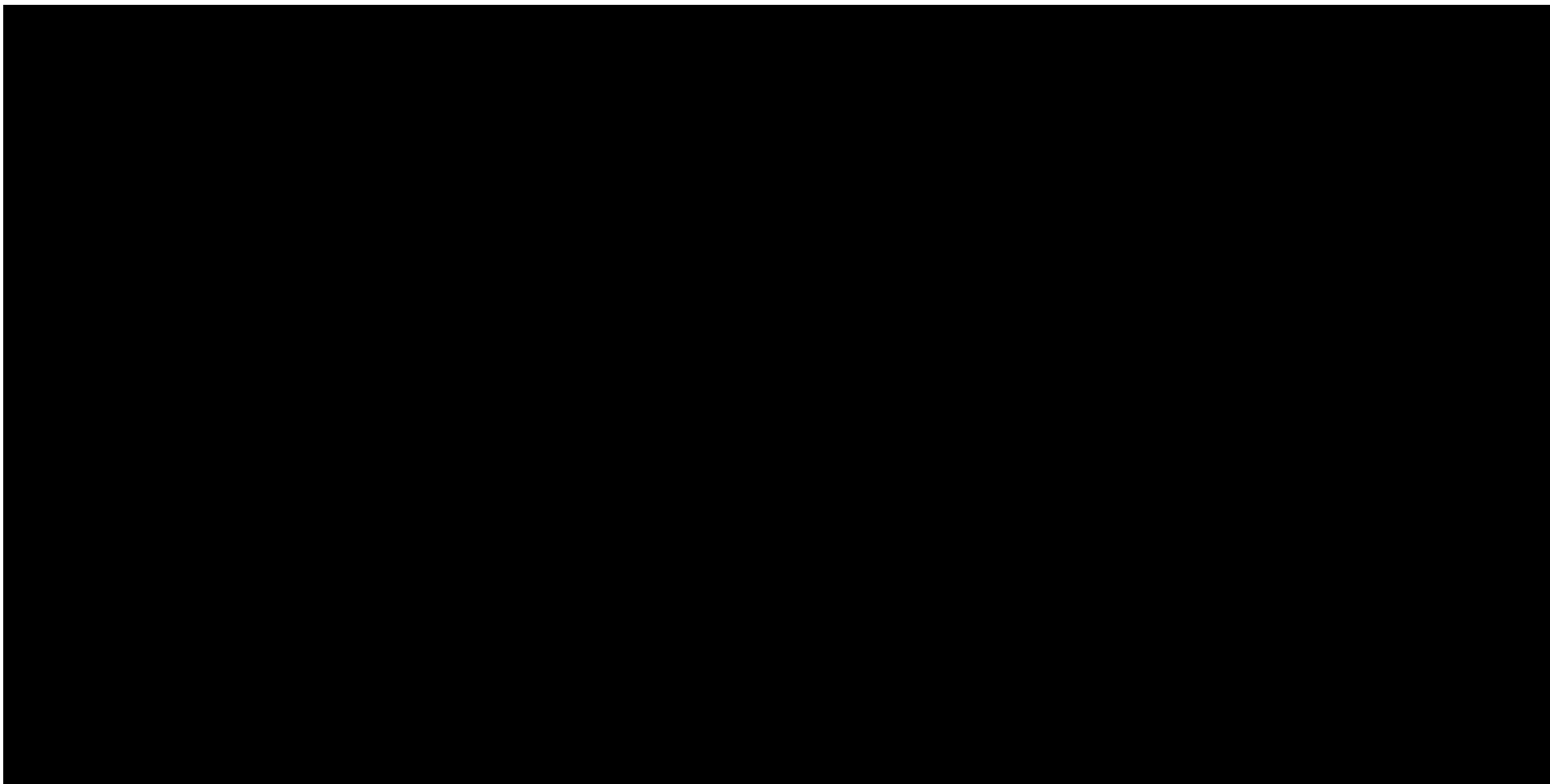
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

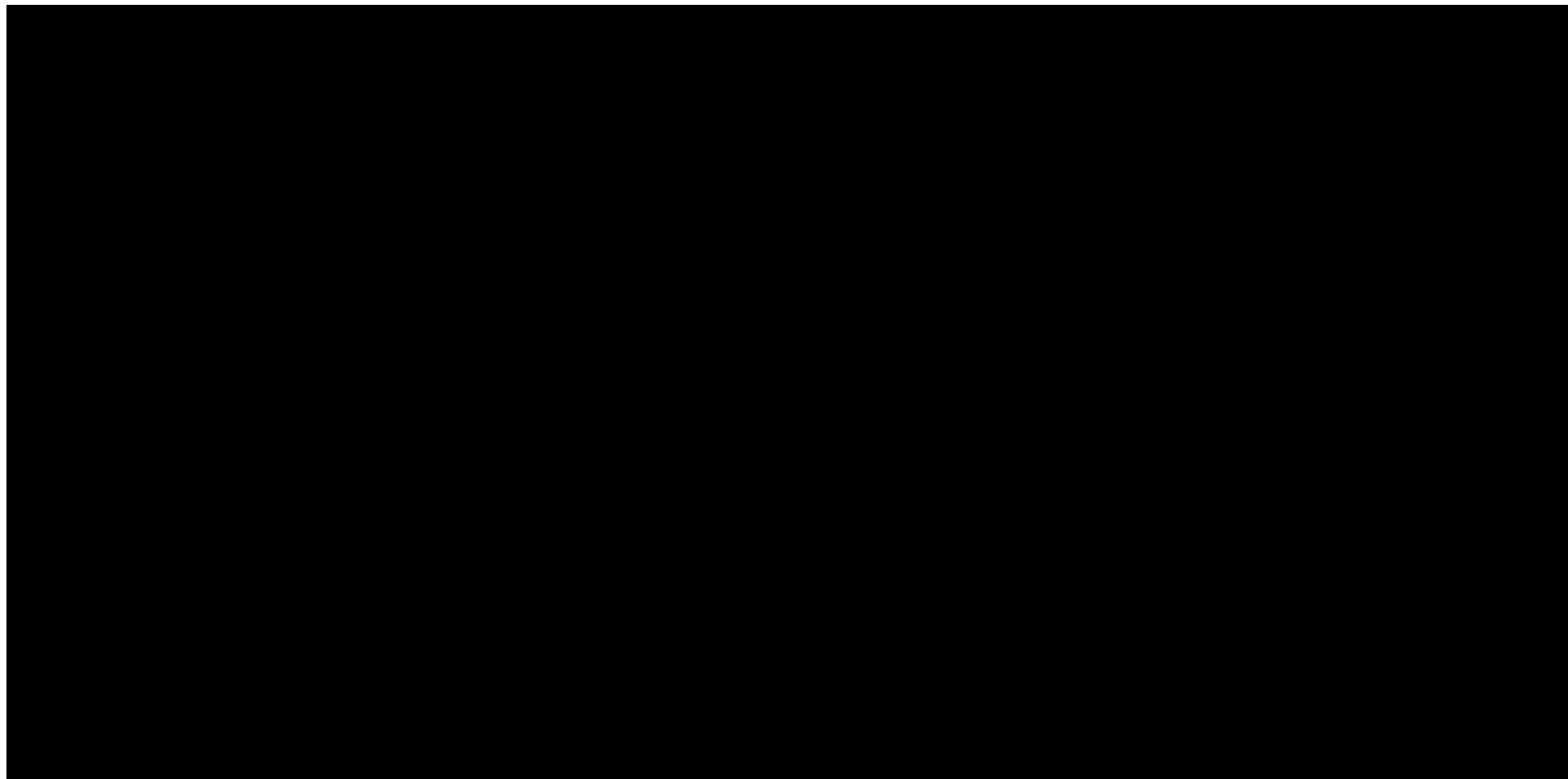
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „SA_CUA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

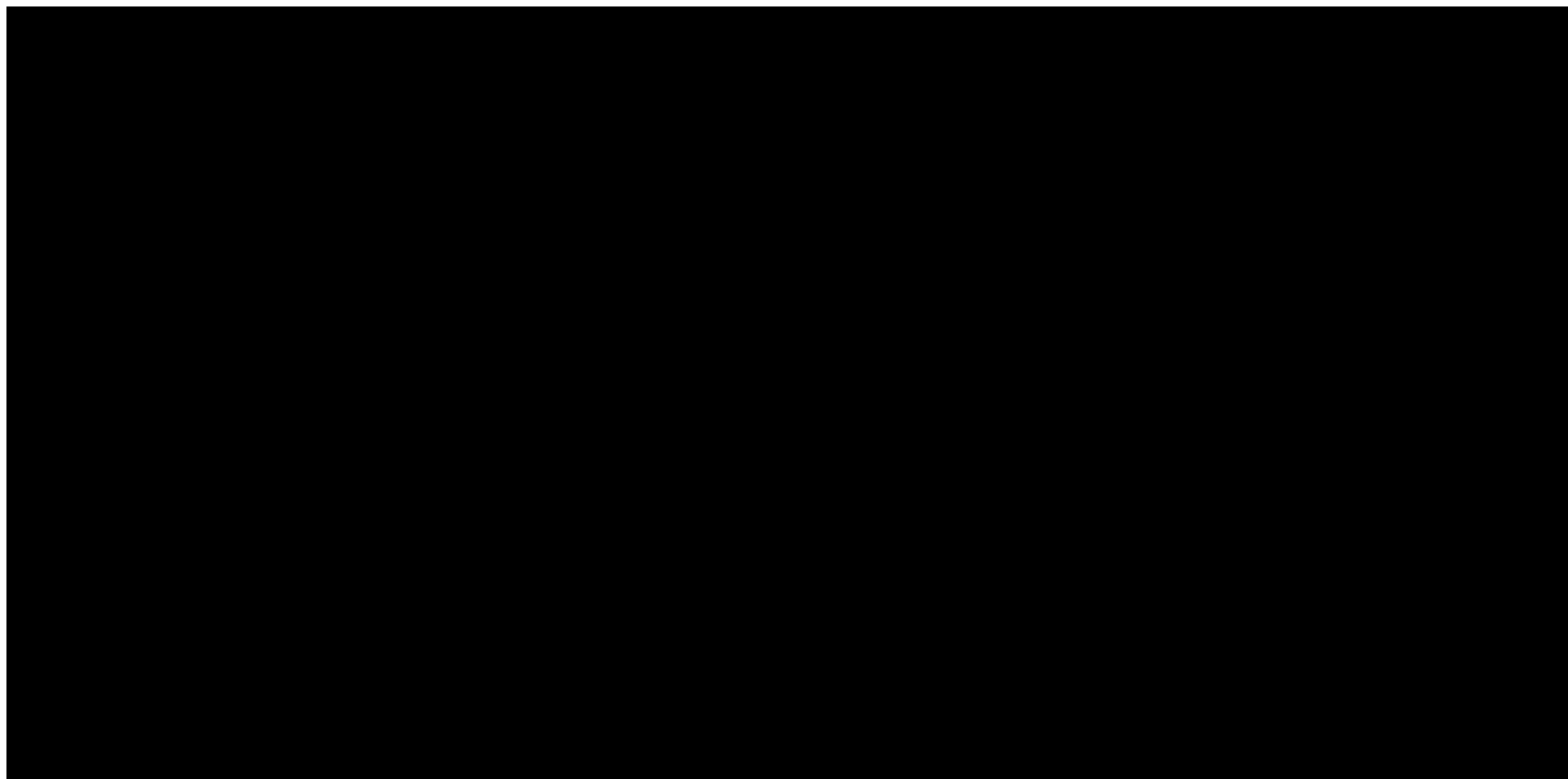
Diagramy tornado dla wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przedstawiono poniżej.

Przerwaną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie 155 514 PLN za dodatkowy QALY.

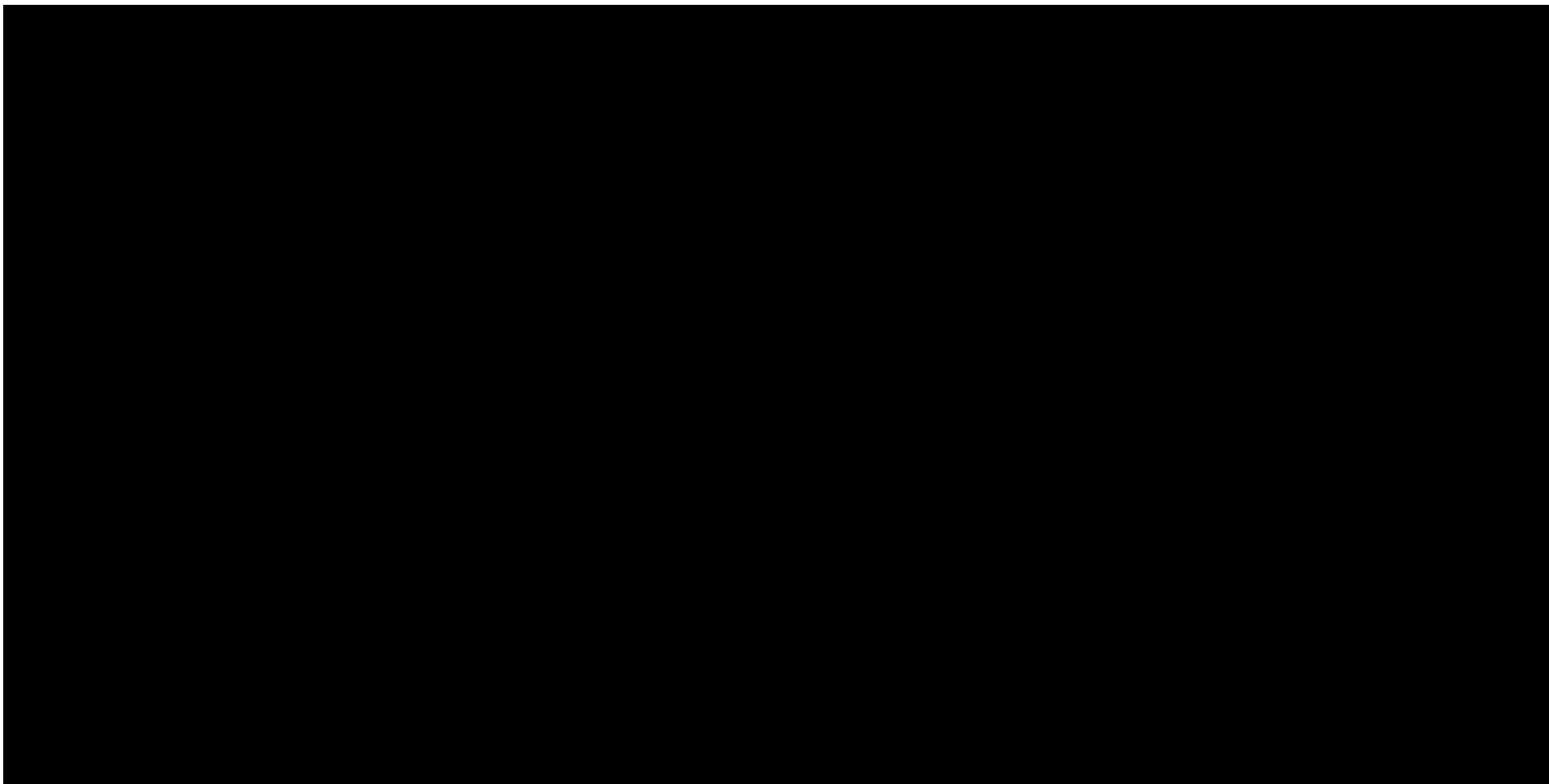


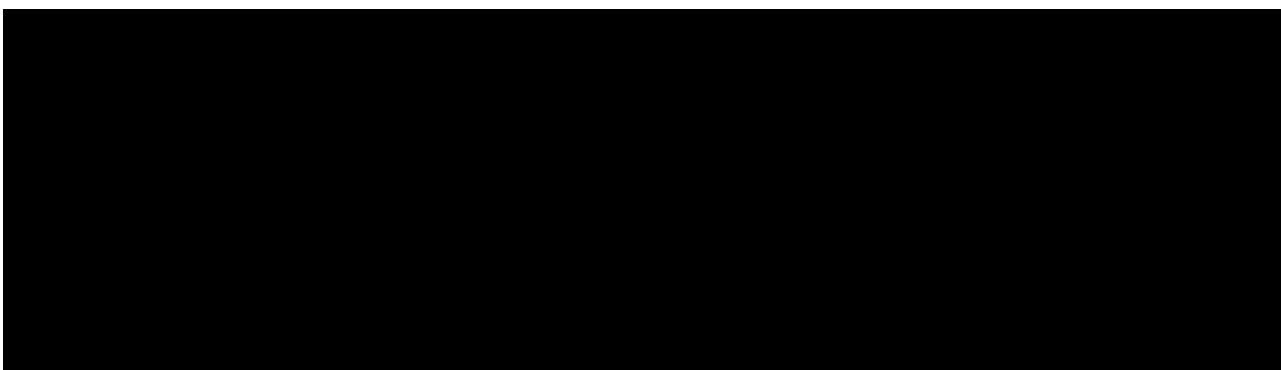
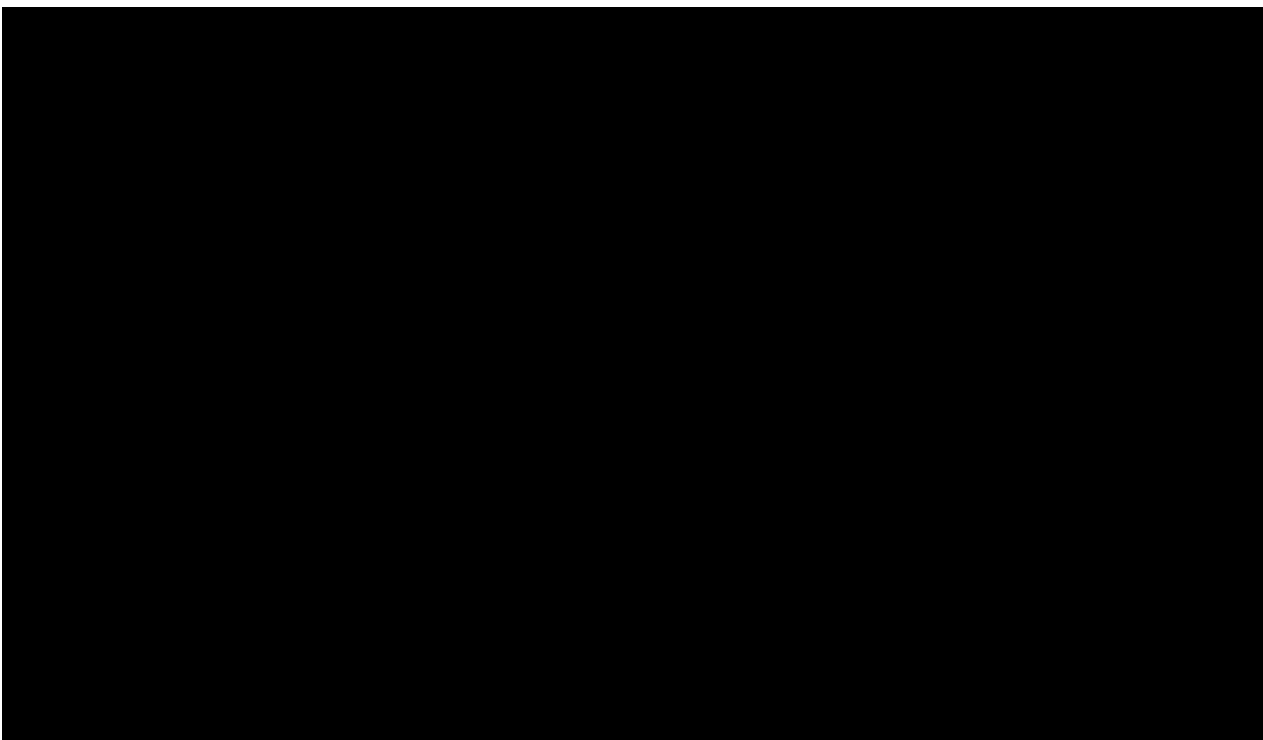
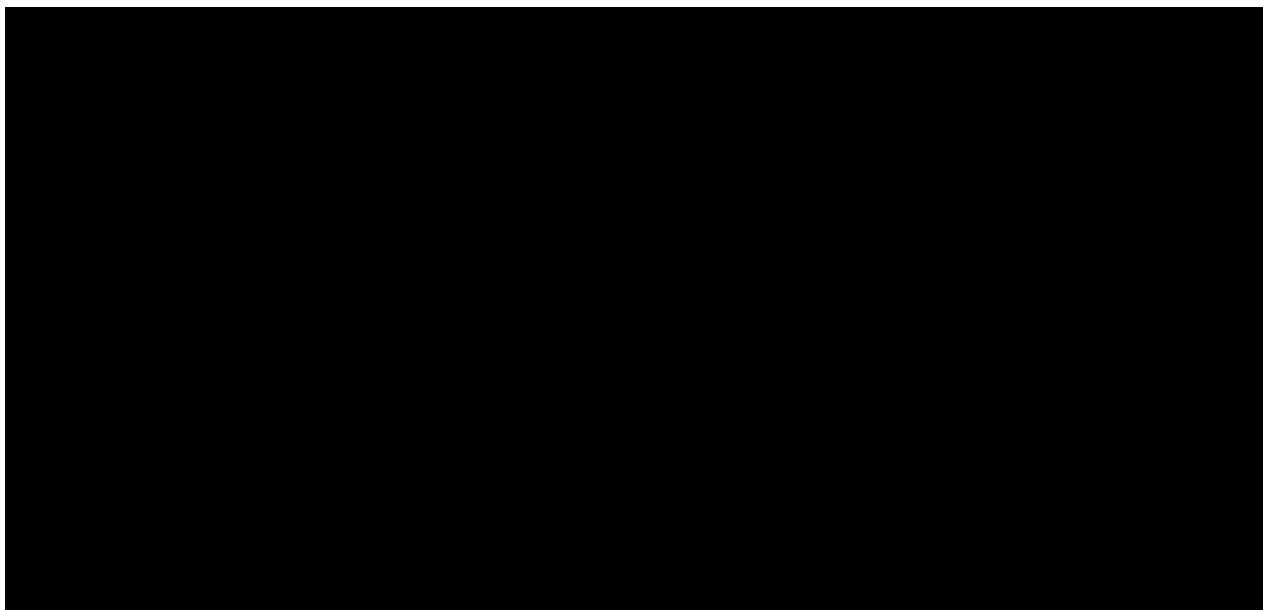
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



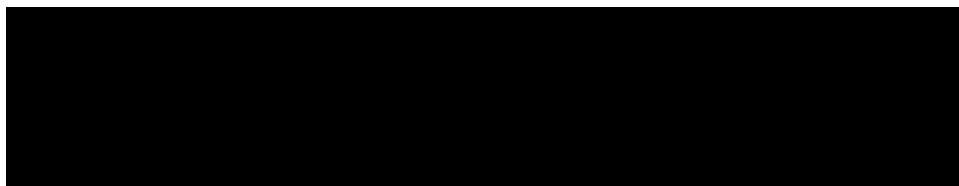


Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.

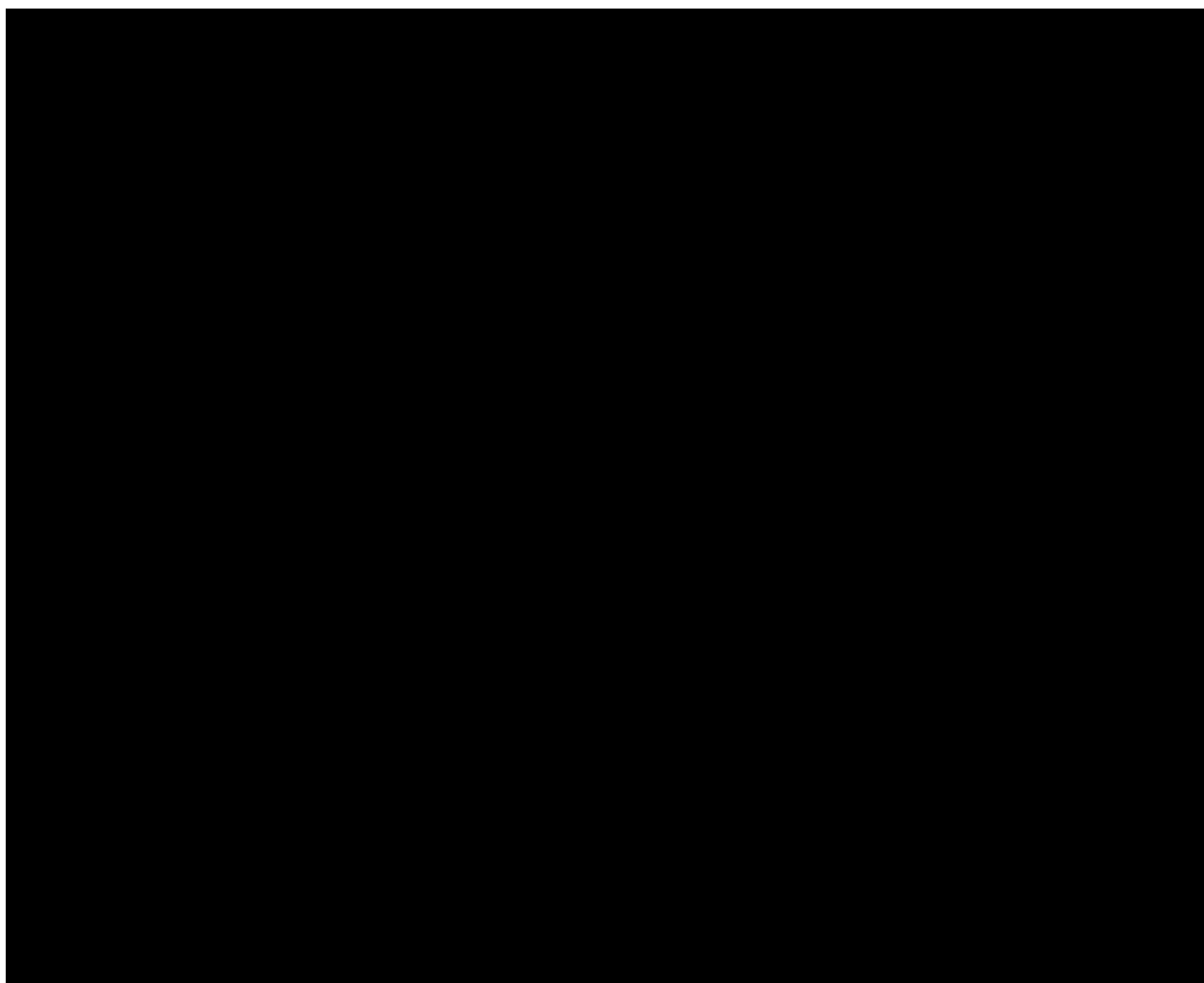


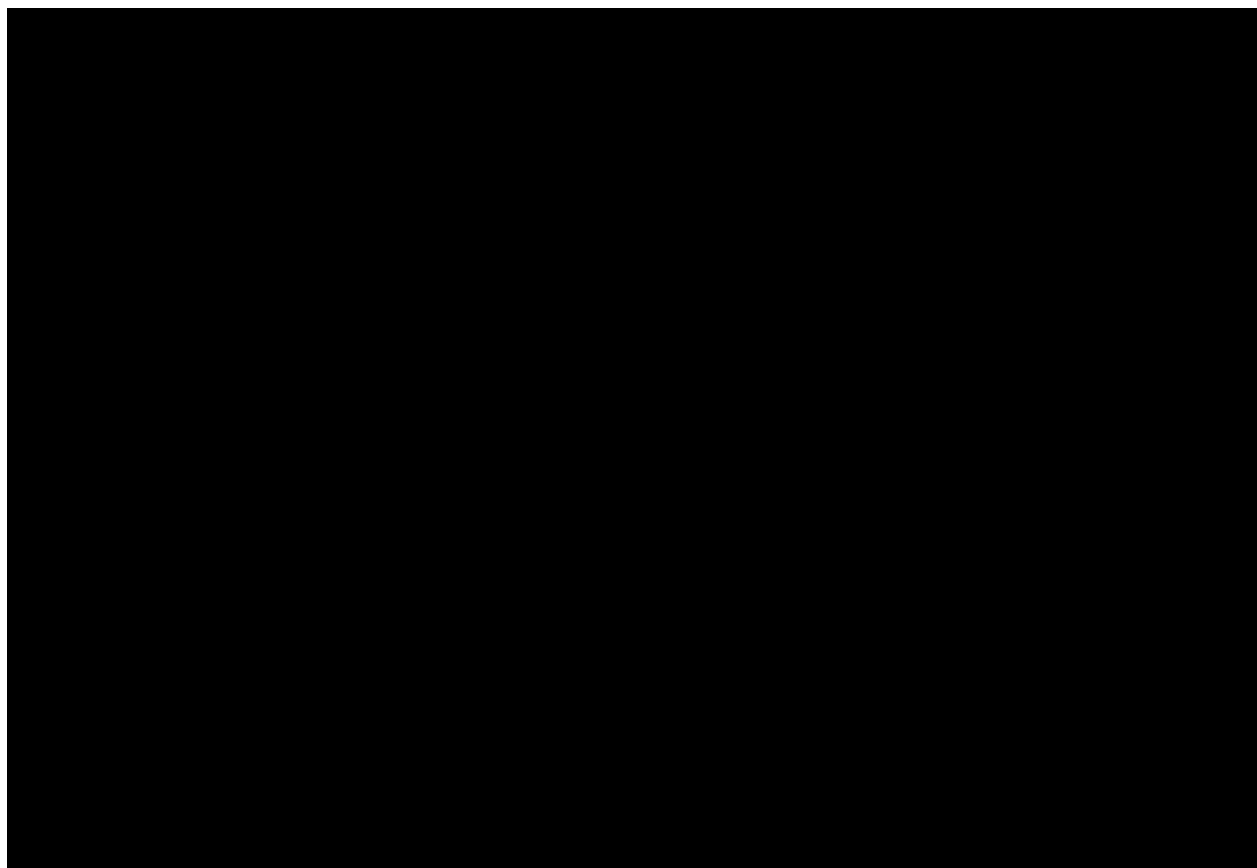
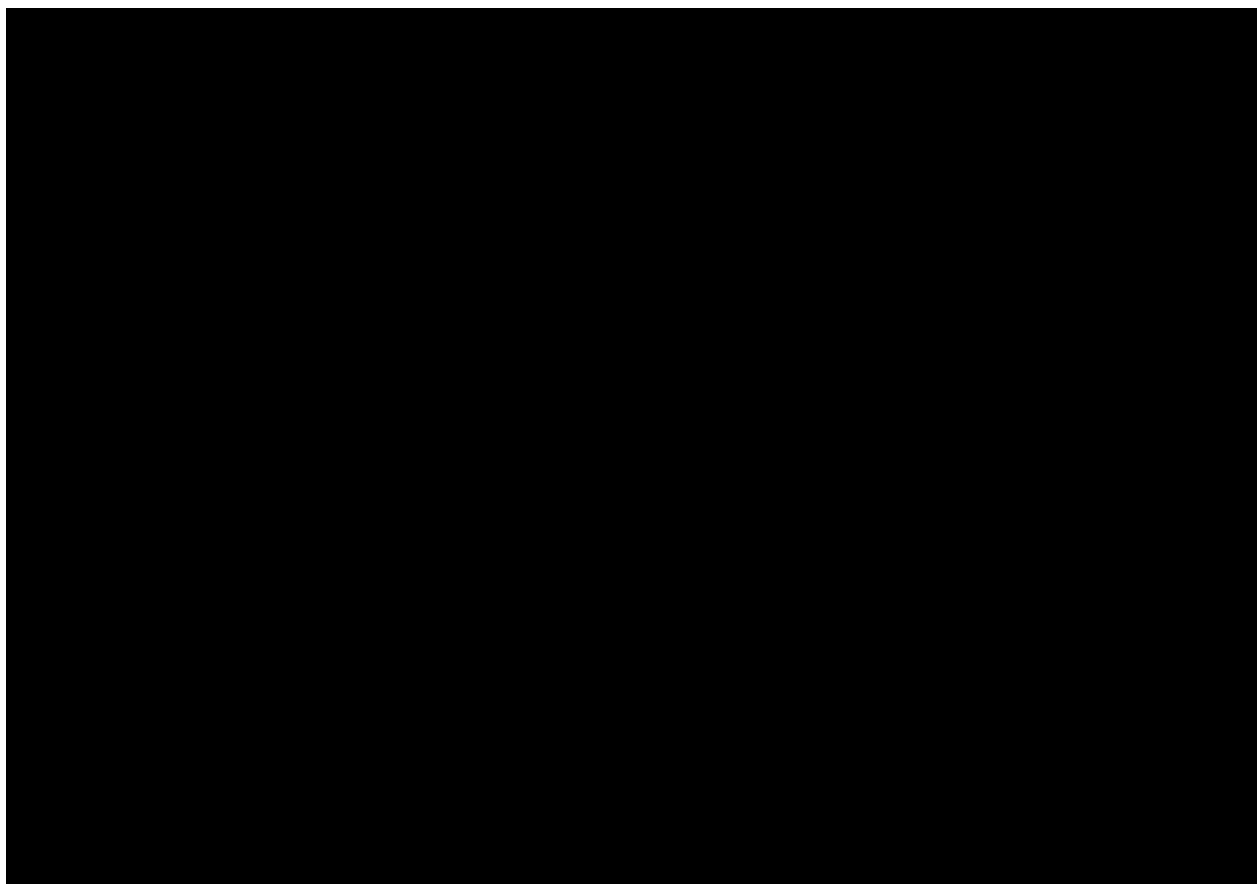


Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI





Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.

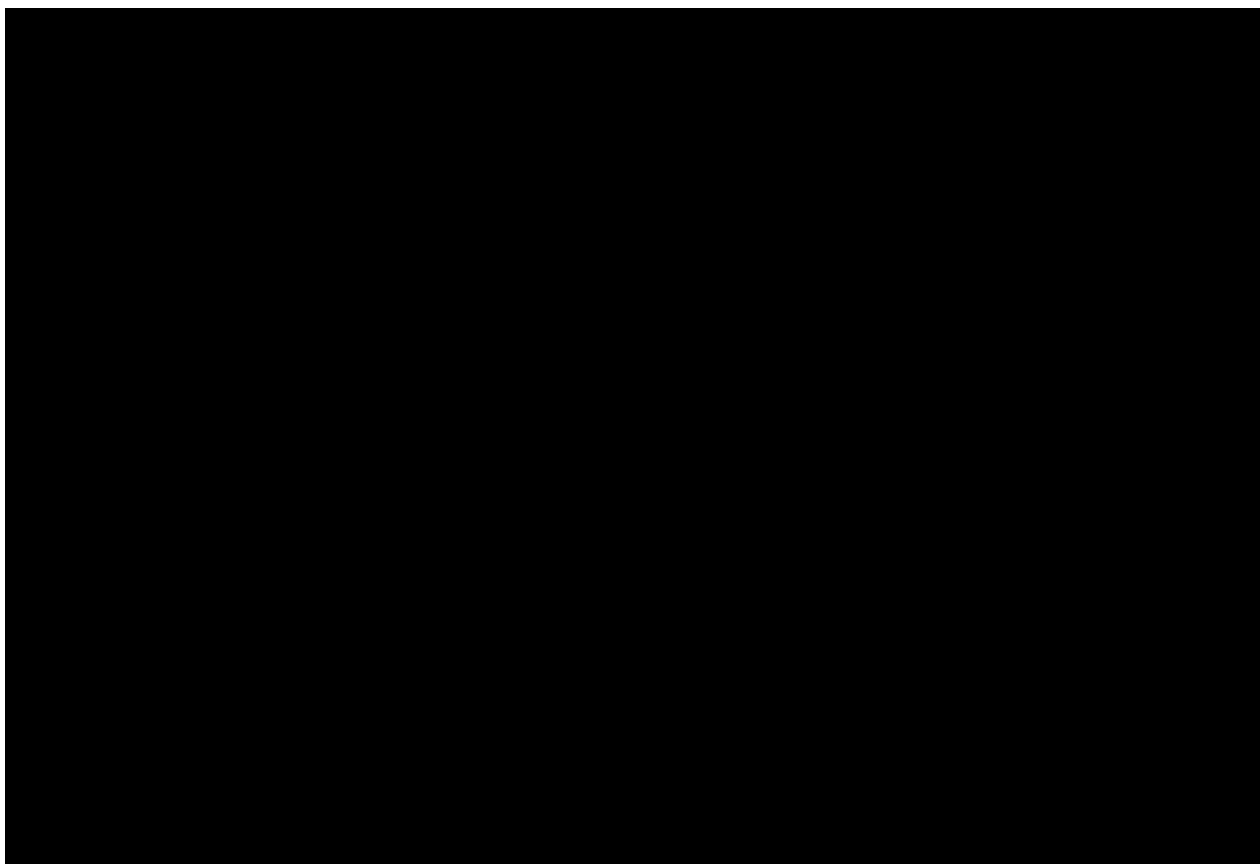


Tabela 33. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.

		Średnia	95% CI (nieparametryczne)	
Olaparyb + bewacyzumab vs bewacyzumab, z RSS				
■	Olaparyb + bewacyzumab	5,691	4,558	6,767
	bewacyzumab	4,305	3,597	5,018
	Różnica	1,387	0,345	2,473
QALY	Olaparyb + bewacyzumab	5,698	4,703	6,753
	bewacyzumab	4,338	3,598	5,026
	Różnica	1,360	0,355	2,402
	■	■	■	■

QALY	Olaparyb	5,708	4,715	6,712
	obserwacja	4,327	3,621	5,042
	Różnica	1,380	0,334	2,421

QALY	Olaparyb	5,714	4,724	6,918
	obserwacja	4,337	3,666	5,040
	Różnica	1,376	0,368	2,400

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

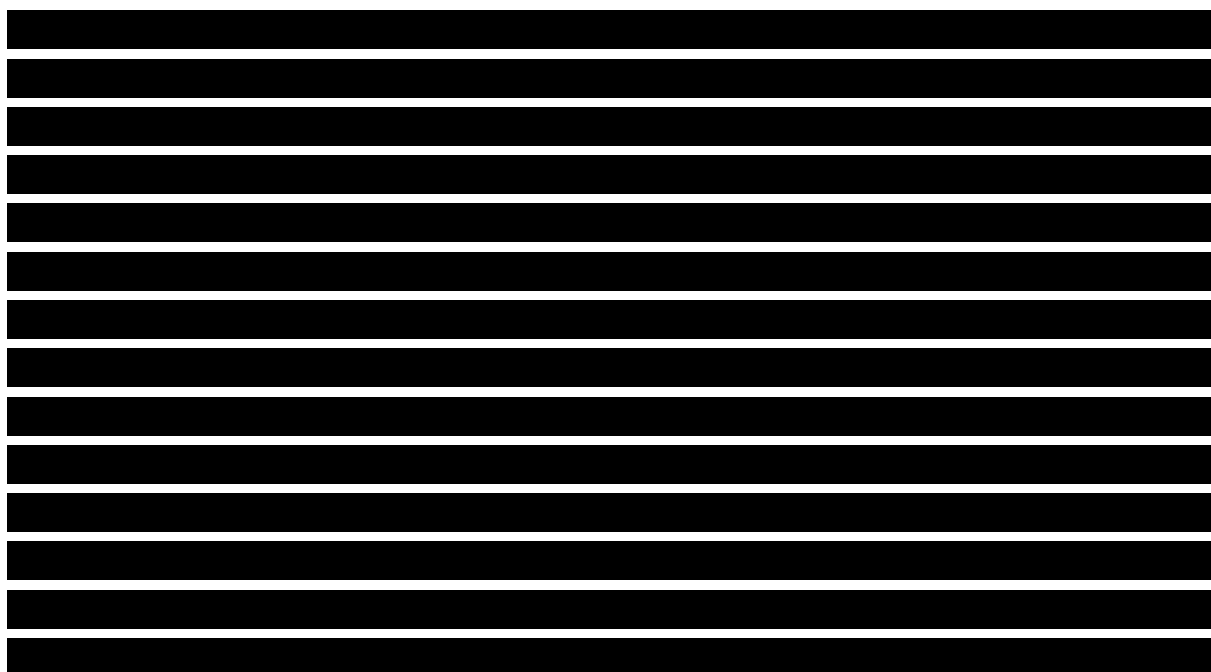
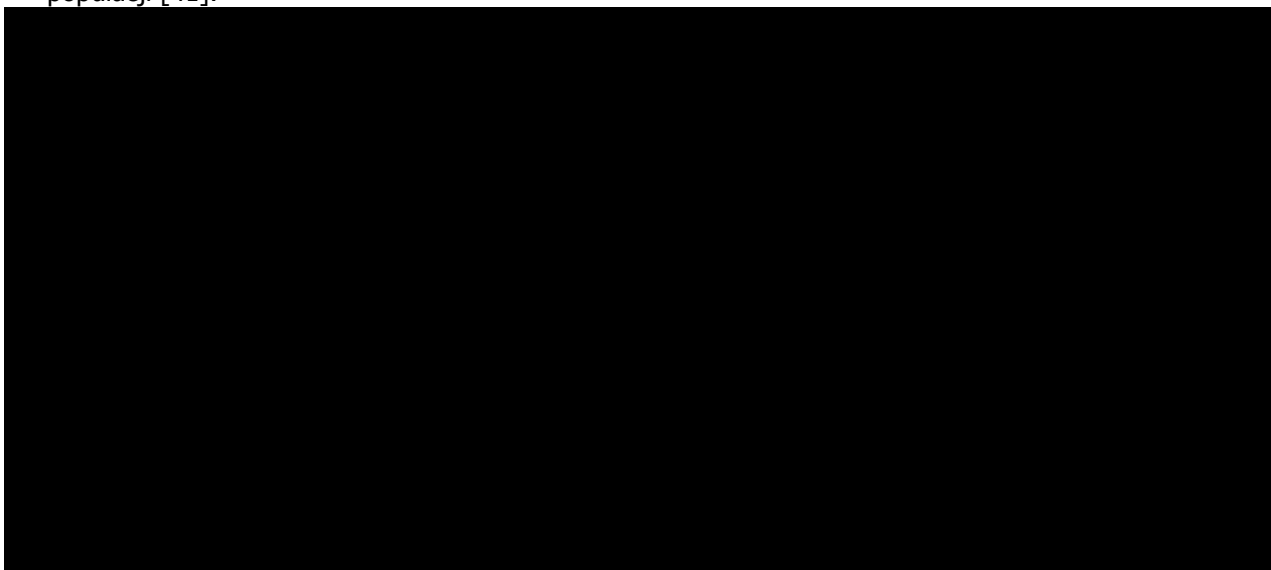
W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

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



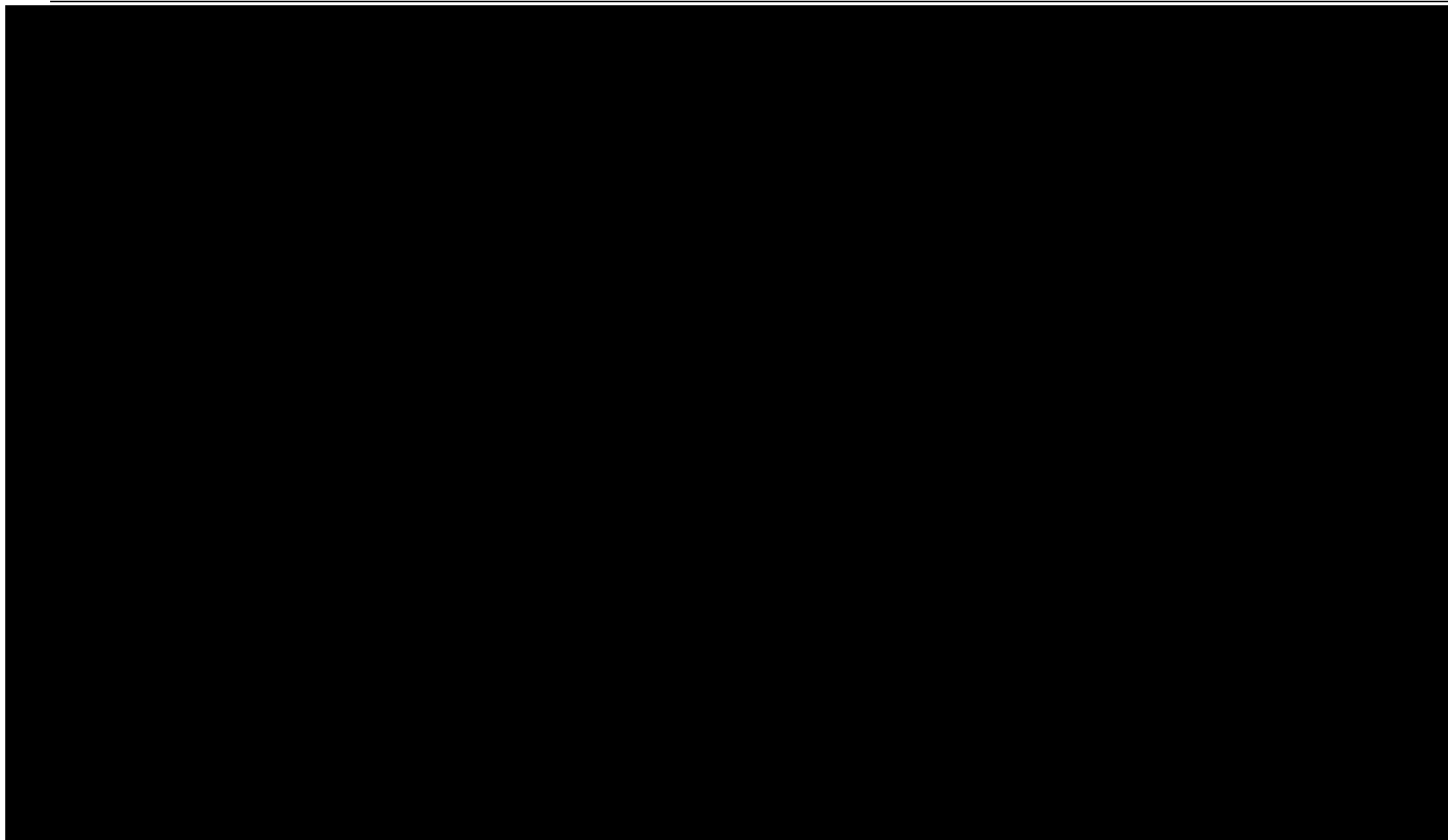
[†] Gorsze rokowania zapewniają wyższy wskaźnik występowania zdarzeń i osiągnięcie dojrzałości danych w krótszym czasie

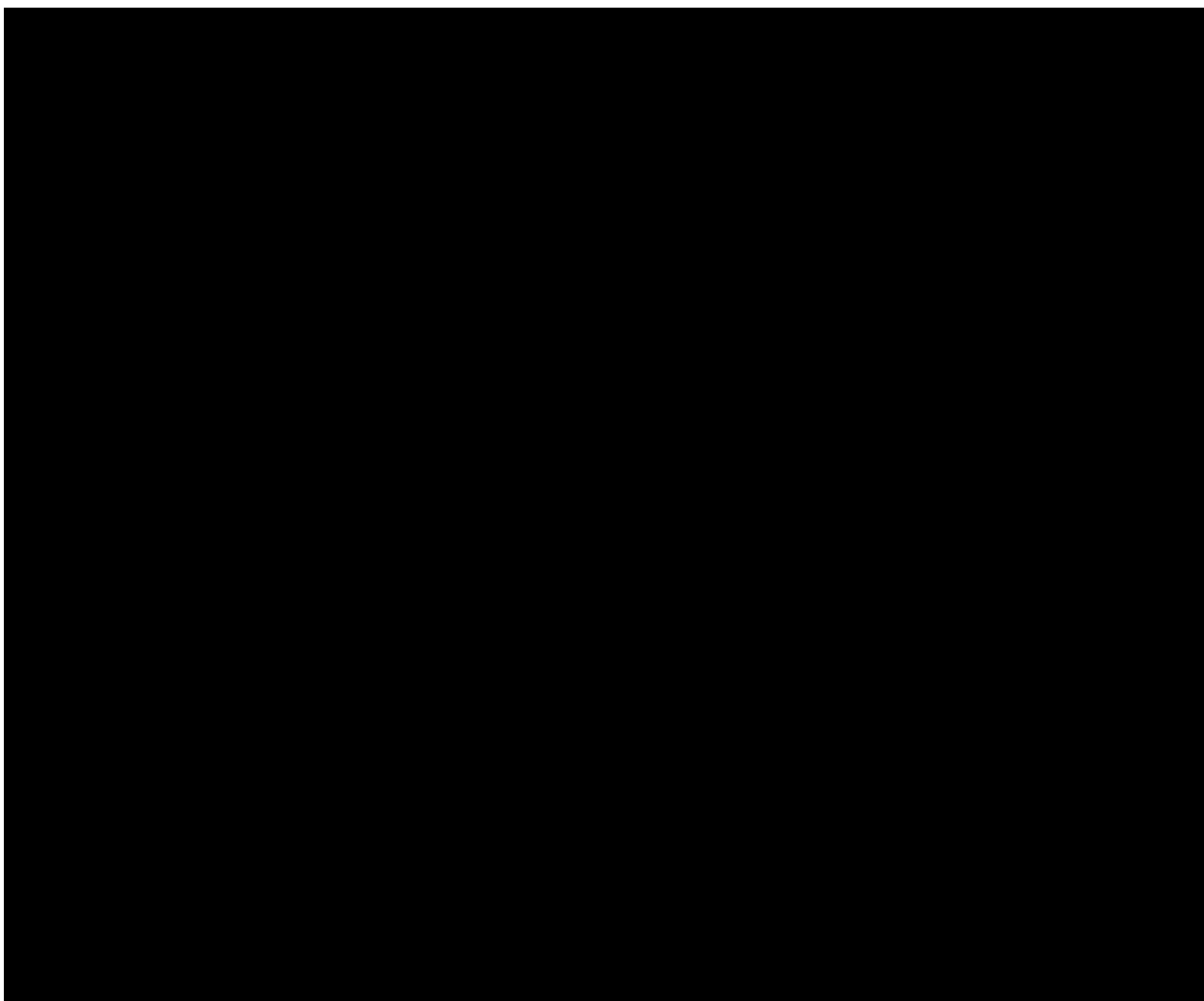
[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.





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

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu aktualnie dostępnych danych klinicznych i kosztowych, z uwzględnieniem najbardziej odpowiednich źródeł informacji w momencie przeprowadzania analiz. Niemniej jednak w horyzoncie analizy obejmującym prawie trzy dekady prawdopodobne jest pojawienie się innych źródeł danych (np. potwierdzających wpływ olaparybu na OS), dezaktualizację poczynionych założeń lub zmianę wartości niektórych parametrów (np. zmiana kosztu leków).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



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

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników – walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 4 analizy ekonomiczne [94], [161], [164], [170], w tym jedną [94] dotyczącą modelu oryginalnego zaadaptowanego do warunków polskich.

Dodatkowo przedstawiono wyniki i założenia 4 badań ekonomicznych opisanych w 5 źródłach [88], [89], [95], [96], [97] dotyczących stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu BRCA-dodatniego nowo zdiagnozowanego raka (wskazanie uwzględnione w poprzednim wniosku o refundację Lynparza [152]). Informacje na temat metod i wyników zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego.

Badanie	Metody	Podstawowe wyniki
Wskazanie uwzględnione w poprzednim wniosku o refundację Lynparza [157]: olaparyb (tabletki) w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii I linii, BRCA+		
Juliet 2019 [88]	Streszczenie plakatu. Zestawienie współczynników kosztu leczenia do uzyskanych lat życia bez progresji w wyniku zastosowania olaparybu (tabletki) w leczeniu podtrzymującym po I linii (badanie SOLO-1) względem późniejszego zastosowania tego leku (SOLO-2).	SOLO-1: 312.480 USD za rok PFS SOLO-2: 498.045 USD za rok PFS Przedstawiono dodatkowo analizę inkrementalną, ale ze względu na fakt, iż obydwa badania dotyczą innych grup chorych (brak spójnego

Badanie	Metody	Podstawowe wyniki
<p>Wolford 2019 [89]</p>	<p>Streszczenie plakatu. Zestawienie wyników osobnego modelowania stosowania olaparybu (tabletki) w leczeniu podtrzymującym po I linii (badanie SOLO-1) oraz stosowania bewacyzumabu jako dodatkowy lek do chemioterapii I linii i leczeniu podtrzymującym z zakończeniu chemioterapii (badanie GOG 218). Metody: modele Markowa, warunki amerykańskie.</p>	<p>punktu początkowego analizy), pominięto wyniki tej analizy.</p> <p>Bewacyzumab: inkrementalny koszt uzyskania roku życia bez progresji równy \$416 051 wśród wszystkich pacjentek oraz \$565 362 wśród pacjentek z mutacją BRCA (6-miesięczne przedłużenie PFS względem placebo).</p> <p>Olaparyb: inkrementalny koszt uzyskania roku życia bez progresji równy: \$697 136, \$495 938 i \$409 710 dla przedłużenia PFS o odpowiednio 6, 10 i 14 miesięcy względem placebo.</p> <p>Olaparyb droższy, ale związany z wyższym efektem klinicznym niż bewacyzumab</p>
<p>CADTH 2019 [95]</p>	<p>Raport z oceny analizy kosztów-użyteczności olaparybu w leczeniu podtrzymującym I linii względem braku leczenia podtrzymującego przedkładanej kanadyjskiej agencji HTA. Metody: 3-stanowy <i>Partitioned-survival model</i> na podstawie badania SOLO-1; 30-letni horyzont czasowy; perspektywa płatnika; ocena długości stosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka na podstawie wyników badania SOLO-2</p>	<p>Analiza Wnioskodawcy: - dodatkowe QALY: 3,731 - ICER: 21 517 CAD/QALY</p> <p>Analiza CADTH (skrócony horyzont czasowy; ekstrapolacja PFS i OS wyłącznie na podstawie modeli parametrycznych; uwzględnione stopniowe zanikanie efektu PFS przy ekstrapolacji; wagi użyteczności na podstawie opublikowanych źródeł – brak dokładnych danych z SOLO-1; modyfikacja zużycia zasobów medycznych; brak możliwości ponownego stosowania olaparybu w grupie badanej): - dodatkowe QALY: 1,203 - ICER: 57 784 CAD/QALY</p>
<p>NICE 2019 [96], Pollard 2019 [97]</p>	<p>Ocena modelu analizy kosztów-użyteczności przedkładanej brytyjskiej agencji HTA. [97]: 3-stanowy <i>Partitioned-survival model</i>; [96]: 4-stanowy <i>Partitioned-survival model</i> utworzony na podstawie sugestii analityków oceniających model 3-stanowy. Metody jak w opracowaniu [152] z różnicą w zakresie: długości horyzonty czasowego (30 vs 50 lat), wysokości stóp dyskontowych, danych dotyczących przeżycia kobiet z populacji ogólnej (zazwyczaj niższe ryzyko zgonu kobiet z Wielkiej Brytanii)</p>	<p>Model 4-stanowy (dyskontowanie 3,5% rocznie): ICER: 17 480 GBP/QALY dodatkowe: 2,4 – 2,5 QALY.</p> <p>Model 3-stanowy (dyskontowanie 1,5% rocznie): ICER: około 12 tys. GBP/QALY dodatkowe: około 3,5 QALY.</p>
<p>Wnioskowane wskazanie: olaparyb (tabletki) w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii I linii, HRD+</p>		
<p>NICE 2021 [94]</p>	<p>Ocena modelu analizy kosztów-użyteczności dla porównania olaparyb + bewacyzumab vs bewacyzumab w populacji HRD+ przedkładanej brytyjskiej agencji HTA. Model globalny przed zmianami sugerowanymi przez NICE. Metody jak w niniejszej analizie z różnicą w zakresie: długości horyzonty czasowego (30 vs 50 lat), wysokości stóp dyskontowych, danych dotyczących przeżycia kobiet z populacji ogólnej (zazwyczaj niższe ryzyko zgonu kobiet z Wielkiej Brytanii) i danych kosztowych</p>	<p>ICUR= 21 370 GBP/ dodatkowe QALY, olaparyb + bewacyzumab vs bewacyzumab</p> <p>ICUR= 31 415 GBP/ dodatkowe QALY, olaparyb + bewacyzumab vs obserwacja</p>
<p>Courtney 2020 [161]</p>	<p>Niestandardowa analiza ekonomiczna z wynikami zdrowotnymi pod postacią lat życia w stanie PFS porównująca różne schematy leczenia podtrzymującego vs obserwacja wśród pacjentek: BRCA+, HRD+ BRCA- oraz brak HRD. Horyzont czasowy 24 miesiące; brak dyskontowania wyników brak uwzględniania dyskontynuacji leczenia – tylko PFS.</p>	<p><u>BRCA+</u>: stosowanie olaparybu droższe od stosowania schematu bez tego leku z dodatkowymi efektami klinicznymi z zakresu od 2,23 (olaparyb vs obserwacja) do 1,22 (olaparyb + bewacyzumab vs bewacyzumab) miesiąca PFS w horyzoncie 24 miesięcy</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Badanie	Metody	Podstawowe wyniki
	Efekty zdrowotne określone na podstawie syntezy wyników badań klinicznych o wysokiej heterogenności	<u>HRD+</u> , <u>BRCA-</u> : stosowanie olaparybu droższe od stosowania schematu bez tego leku z dodatkowymi efektami klinicznymi wynoszącym 0,68 (olaparyb + bewacyzumab vs bewacyzumab) miesiąca PFS w horyzoncie 24 miesięcy
Lin Fan 2021 [164]	Abstrakt konferencyjny opisujący 4-stanowy model (PSM) porównujący olaparyb + bewacyzumab z bewacyzumabem na podstawie danych z badania PAOLA-1 (populacja HRD+). Perspektywa płatnika za świadczenia w USA; horyzont dożywności z 3% stopami dyskontowymi. Uwzględniono metodę 1. ekstrapolacji PFS (po 5. roku na poziomie ryzyka zgonu osób z populacji generalnej bez wzrostu ryzyka zgonu względem zdrowych osób); brak leczenia olaparybem po 24 miesiącach;	Dodatkowe lata życia: 3,43 Dodatkowe QALY: 2,89 ICUR: 75 276 USD/QALY (około 300 tys. PLN)
Okumura 2021 [170]	Abstrakt konferencyjny opisujący 4-stanowy model (PSM) porównujący olaparyb + bewacyzumab z bewacyzumabem na podstawie danych z badania PAOLA-1 (populacja HRD+) i SOLO-1. Perspektywa płatnika za świadczenia w Brazylii; 5% stopa dyskontowa; brak danych na temat założeń	Dodanie olaparybu dominuje, tj. jest tańsze i bardziej skuteczne Dodatkowe QALY: 1,79

W warunkach brytyjskich [94] uzyskano, że analizy podstawowe wskazują na ICUR bliski progu (20 -30 tys. GBP),

Na uwagę zasługują, że w Wielkiej Brytanii bewacyzumab stosowany jest w szerszej populacji niż w tylko w grupie pacjentek z wysokim ryzykiem, więc w brytyjskich warunkach zasadne było również przeprowadzenie porównań różniących się schematem leczenia przed inicjalizacją leczenia podtrzymującego olaparybem (na etapie chemioterapii I linii, np. dla porównania olaparyb + bewacyzumab vs obserwacja).

Co więcej należy też mieć na uwadze, iż w warunkach brytyjskich długość życia osoby z populacji generalnej jest dłuższa niż w warunkach polskich, co jak wykazano w analizach dla olaparybu stosowanego w leczeniu raka nowo zdiagnozowanego z mutacjami BRCA ma istotny wpływ na wyniki analizy [152].

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

Ciekawym przykładem jest również analiza Lin Fan 2021 [164] w ramach której wykazano znacznie wyższe dodatkowe efekty kliniczne wnioskowanej technologii niż w niniejszym opracowaniu (dodatkowe QALY = 2,89 vs 1,41). Przyczyna tak wysokiego dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii były założenia analizy przeprowadzanej w warunkach amerykańskich: niższa stopa dyskontowa, odmienne podejście do ekstrapolacji PFS (modele parametryczne do 5 roku a później – ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej) oraz prawdopodobnie dłuższe życie osób z populacji generalnej i/lub wyższe wagi użyteczności.

Zestawienie dostępnych metod i wyników niniejszej analizy oraz innych analiz ekonomicznych dotyczących pacjentów z populacji zbliżonej do wnioskowanej przedstawiono także w rozdziale 7.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

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

W niniejszym opracowaniu uwzględniono dane pochodzące z badania SOLO-2 przy ocenie długości stosowania wnioskowanej technologii i komparatora w leczeniu pacjentek z rakiem nawrotowym. Dane te odzwierciedlają przeżycie pacjentek z rakiem nawrotowym stosujących olaparyb w Polsce [144], zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizach dla olaparybu stosowanego w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka z mutacją BRCA [152].

7. DYSKUSJA

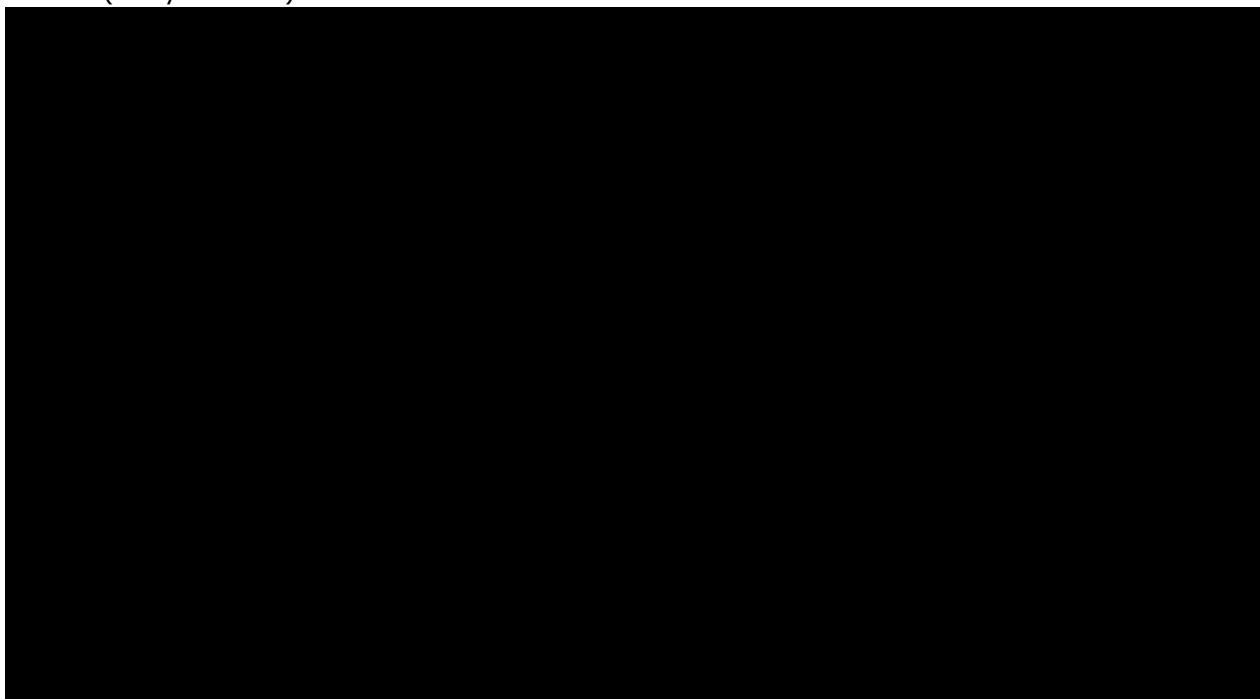
Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami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

Od 1 maja 2021 roku wnioskowana technologia jest refundowana w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA [37]. Mutacja w genie BRCA są jedną z przyczyn zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej. Przedmiotem analizy było więc rozszerzenie zakresu

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



wskazań objętych refundacją z populacji chorych z mutacją w genie BRCA na całą populację chorych z HRD (chorych HRD+).



W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu centralnego). Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Niniejsza analiza została przeprowadzona z uwzględnieniem założeń i wartości niektórych parametrów uwzględnionych w poprzednich analizach dotyczących leczenia inhibitorami PARP nowo zdiagnozowanego raka jajnika, które były oceniane przez AOTMiT, tj. leczenia podtrzymującego olaparybem nowo zdiagnozowanego raka jajnika z mutacją BRCA [152] i leczenia podtrzymującego niraparybem nowo zdiagnozowanego raka jajnika niezależnie od profilu genetycznego [157], przy czym uwzględniono bardziej konserwatywne założenia (tabela poniżej).

Tabela 35. Zestawienie metod i wyników analogicznych analiz ekonomicznych przedkładanych AOTMiT.

	Niniejsza analiza	Olaparyb, BRCA+ [152]	Niraparyb, wszyscy [157]
Założenia analizy			
Populacja	Nowo zdiagnozowany rak, HRD+	Nowo zdiagnozowany rak, mutacja BRCA	Nowo zdiagnozowany rak, ogółem (HRD+ i HRD-)
Model	PSM, 4 stany	PSM, 4 stany	PSM, 3 stany (brak PFS2 i stanu „Progresja 2”)
Horyzont czasowy	30 lat	30 lat	39 lat
Źródło danych klinicznych – rak nowo zdiagnozowany	Badanie PAOLA-1	Badanie SOLO-1	Badanie PRIMA

	Niniejsza analiza	Olaparyb, BRCA+ [152]	Niraparyb, wszyscy [157]
Źródło danych klinicznych – rak nawrotowy	TTD dla olaparybu z badania SOLO-2	TTD dla olaparybu z badania SOLO-2	Brak informacji
Możliwość „wyleczenia”	Tak, w przypadku PFS trwającego zdefiniowany okres	Tak, w przypadku PFS trwającego zdefiniowany okres	Tak, w przypadku PFS trwającego zdefiniowany okres
Ekstrapolacja PFS	Standardowe modele parametryczne + ryzyko zgonu osób z populacji generalnej powiększone o ryzyko zgonu BRCA+ (PMM lub po zdefiniowanym okresie PFS)	Standardowe modele parametryczne + ryzyko zgonu osób z populacji generalnej powiększone o ryzyko zgonu BRCA+ (po zdefiniowanym okresie PFS)	Standardowe modele parametryczne + ryzyko zgonu osób z populacji generalnej po zdefiniowanym okresie PFS
Ekstrapolacja PFS2	Standardowe modele parametryczne	Standardowe modele parametryczne	Nie dotyczy
Ekstrapolacja OS	Standardowe modele parametryczne	Standardowe modele parametryczne	Standardowe modele parametryczne
Źródło wag użyteczności	Badanie PAOLA-1	Badanie SOLO-1	Badanie PRIMA, inne?
Taryfa EQ-5D	UK	UK	UK?
Waga użyteczności: PFS	■	0,8185	0,799
Waga użyteczności: PFS2	■	0,7706	0,736
Waga użyteczności: Progresja	■	0,680	
Koszt podawania inhibitora PARP	■	117,58 PLN/mies. w przypadku monoterapii	0 PLN
Inhibitor PARP w raku nawrotowym	Tak, ale tylko przy braku stosowania po I linii chemioterapii	Tak, ale tylko przy braku stosowania po I linii chemioterapii	Brak informacji
Wyniki analizy podstawowej			
Dodatkowa liczba QALY	1,41	1,98	1,75
Koszt inkrementalny	>0 PLN	>0 PLN	>0 PLN

Wyniki analizy dla niraparybu wśród pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem ogółem (HRD+ oraz HRD- łącznie) [157] są zbliżone do wyników analizy dla olaparybu wśród pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem i mutacją BRCA [152], podczas gdy wyniki niniejszej analizy zdają się odzwierciedlać fakt, iż inhibitory PARP mają niższy dodatkowy efekt kliniczny wśród pacjentek z innych populacji niż z mutacją BRCA. W ramach niniejszej analizy otrzymano wyniki zdrowotne w większym stopniu odzwierciedlające wyniki analizy dla olaparybu, przy założeniu, że efekt inhibitora PARP jest najwyższy wśród pacjentek z mutacją BRCA, następnie wśród pacjentek z HRD spowodowanym innymi czynnikami niż mutacja BRCA oraz wśród pacjentek bez HRD [41].

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po chemioterapii I linii w wyniku leczenia podtrzymującego olaparybem [41]. Wyniki modelowania przeprowadzonego w analizie ekonomicznej świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii w ww. wskazaniu spowoduje przedłużenie życia bez progresji i/lub nawrotu choroby średnio o 4,7 lat; odsetek pacjentek, u których nie będzie manifestować się chorobą przez co najmniej 5 lat (przyjęty moment „wyleczenia” raka) wzrośnie w wyniku zastosowania wnioskowanej technologii o około 22%. Wspomniane efekty przełożą się na przedłużenie dalszego życia pacjentek z analizowanej populacji średnio o 3,2 lata.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni stosowanie skutecznej opcji terapeutycznej wśród większej liczby pacjentek niż zapewnia to finansowanie olaparybu w chwili obecnej (tylko pacjentki z BRCA, brak możliwości terapii skojarzonej z bewacyzumabem). Wzrost liczby pacjentek korzystających z leczenia olaparybem, przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród chorych z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej po chemioterapii I linii w wyniku leczenia podtrzymującego olaparybem [41].

Wyniki modelowania świadczą o tym, że stosowanie wnioskowanej technologii w ww. wskazaniu spowoduje przedłużenie życia bez progresji, nawrotu choroby lub zgonu przed tymi zdarzeniami średnio o 4,7 lat; odsetek pacjentek, u których nie będzie manifestować się choroba przez co najmniej 5 lat wzrośnie w wyniku zastosowania wnioskowanej technologii o około 22%. Wspomniane efekty przełożą się na przedłużenie dalszego życia pacjentek z analizowanej populacji średnio o 3,2 lata.

[REDACTED]

W ramach niniejszej analizy ustalono, że przedstawione powyżej korzyści kliniczne stosowania wnioskowanej technologii uzasadniają sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, ponieważ wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu [REDACTED]

Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności [REDACTED] progu opłacalności (155 514 PLN) [REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.

W ramach niniejszej analizy ustalono, że korzyści kliniczne stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu uzasadniają sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, ponieważ wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu będzie opłacalne względem komparatorów w przypadku zaakceptowania proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: wrzesień 2021).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74.).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, wrzesień 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2021 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2020 r.. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- [48] Statystyki JGP, <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; www.nfz.gov.pl.
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>

- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [55] Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 2/2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/002/AWA/002_AWA_OT.4351.1.2016_Lynparza_2016.03.18.pdf
- [56] Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl>
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf
- [58] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapia Załącznik nr 1j do Zarządzenia Nr 72/2021/DGL Prezesa NFZ z późn. zm. (91/2021/DGL, 133/2021/DGL). www.nfz.gov.pl
- [59] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z późn. zm. www.nfz.gov.pl
- [60] Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, et al: Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 26:1091-6, 2010.
- [61] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al: Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84, 2008.
- [62] Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński Z. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2018. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf
- [63] Radziszewska AU, Karczmarek-Borowska B, Wójcik S, Kluz T. Survival rates among women with ovarian cancers diagnosed in the area of Podkarpacie province in the years 1990-2015. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2018;22(3):151-157. doi:10.5114/wo.2018.78935.
- [64] NICE: Necitumumab for untreated advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA411], 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta411/documents/committee-papers>.
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [66] Katalog grup. Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z późn. zm. (tekst jednolity opublikowany 5 sierpnia 2021 roku). www.nfz.gov.pl
- [67] Gourley C, Friedlander M, Matulonis U, Shirinkin V, Selle F, Scott C, et al. Clinically significant long-term maintenance treatment with olaparib in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *ASCO Annual Meeting*. Chicago, IL: US; 2017. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5533
- [68] Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, du Bois A, Vergote I, Rustin G, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer*. 2018;119(9):1075-85.
- [69] Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, et al: British Gynaecological Cancer Society (BGCS) epithelial ovarian / fallopian tube / primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice, 2017. <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2019/05/BGCS-Guidelines-Ovarian-Guidelines-2017.pdf>
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z późn. zm. (196/2020/DGL, 29/2021/DGL, 59/2021/DGL, 102/2021/DGL, 136/2021/DGL). www.nfz.gov.pl
- [71] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapii). Załącznik nr 1r do Zarządzenia Nr 72/2021/DGL Prezesa NFZ z późn. zm. (91/2021/DGL, 133/2021/DGL). www.nfz.gov.pl
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z późn. zm. (196/2020/DGL, 29/2021/DGL, 59/2021/DGL, 102/2021/DGL, 136/2021/DGL). www.nfz.gov.pl
- [73] Basta A, Bidziński M, Bienkiewicz A i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15(1): 5-23.
- [74] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 1c do zarządzenia nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z późn. zm. (tekst jednolity opublikowany 5 sierpnia 2021 roku). www.nfz.gov.pl
- [75] Kornafel J, Mądry R, red. Nowotwory kobiecego układu płciowego - Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 rok. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf
- [76] Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika, wersja 1.2015.
- [77] PTG, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Zasady postępowania z chorymi z podejrzeniem i rozpoznaniem raka jajnika — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2016; 1(3): 127-129.

- [78] Coburn SB, Bray F, Sherman ME, Trabert B. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype. *Int J Cancer*. 2017 Jun 1;140(11):2451-2460. doi: 10.1002/ijc.30676.
- [79] Ratajska M, Krygier M, Stukan M, Kuźniacka A, Koczkowska M, Dudziak M, Śniadecki M, Dębniak J, Wydra D, Brozek I, Biernat W, Borg A, Limon J, Wasąg B. Mutational analysis of BRCA1/2 in a group of 134 consecutive ovarian cancer patients. Novel and recurrent BRCA1/2 alterations detected by next generation sequencing. *J Appl Genet*. 2015 May;56(2):193-8. doi: 10.1007/s13353-014-0254-5.
- [80] Pan Z, Xie X. BRCA mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017 May 30;8(57):97657-97670. doi:10.18632/oncotarget.18280.
- [81] Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014 Jan;124(1):1-5.
- [82] Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 Suppl 1:S161-92
- [83] Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*. 2012 Mar;460(3):237-49. doi: 10.1007/s00428-012-1203-5.
- [84] Moore K, Colombo N, Scambia G, i wsp. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495-2505.
- [85] Komunikat DGL z 28-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; www.nfz.gov.pl
- [86] Komunikat DGL z dnia 31-08-2021. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2021 r. www.nfz.gov.pl
- [87] Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, Bernardis SS, Casadei S, Burger RA, Tewari KS, Backes F, Mannel RS, Glaser G, Bailey C, Rubin S, Soper J, Lankes HA, Ramirez NC, King MC, Birrer MJ, Swisher EM. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res*. 2018 Feb 15;24(4):777-783. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1327.
- [88] Juliet Elizabeth Wolford, Krishnansu Sujata Tewari, Su-Ying Liang et al. SOLO1 versus SOLO2: Cost-effectiveness of olaparib as maintenance therapy for newly diagnosed and platinum-sensitive recurrent ovarian carcinoma among women with germline BRCA mutations (gBRCAmut). Abstract no 5545. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37 Supplement. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5545
- [89] J.E.Wolford, S.Y.Liang, K.S.Tewari, R.N.Eskander, D.S.Kapp, A.K.Mann, J.K.Chan. An economic analysis: Examining the cost-effectiveness of bevacizumab and olaparib as upfront maintenance treatment of advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2019 154 Supplement 1 (25). DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.04.060.
- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [94] NICE. Technology appraisal guidance [TA693]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta693>
- [95] CADTH. October 2019. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10174OlaparibOC_inEGR_NOREDACT-ABBREV_Post_03Oct2019_final.pdf
- [96] NICE Technology appraisal guidance [TA598]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta598>
- [97] Pollard D, Hock E, Stevenson M, Stevens J, Clowes M, Tidy J. Olaparib for maintenance treatment of BRCA-mutated ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy: A Single Technology Appraisal. School of Health and Related Research (SCHARR), 2019. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/NIHR127900/#/>
- [98] SUPPLEMENTARY ANALYSES OF EQ-5D-5L DATA COLLECTED IN SOLO1. Data on file.
- [99] Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennettilli A, Irwin M, Pat V, Solomon H, Wang T, Hon H, Eng L, Mahler M, Thai H, Ho V, Xu W, Seung SJ, Mittmann N, Liu G. EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *Patient*. 2017 Feb;10(1):105-115. doi: 10.1007/s40271-016-0190-z.

- [100] Krasner CN, Poveda A, Herzog TJ, Vermorken JB, Kaye SB, et al. Patient-reported outcomes in relapsed ovarian cancer: results from a randomized Phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD alone. *Gynecol Oncol.* 2012;127(1): 161-67.
- [101] Papaioannou D, Rafia R, Stevens J W, Stevenson M, Evans P. Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer: A Single Technology Appraisal. SchHARR, The University of Sheffield, 2010. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/0821201/#/>
- [102] Cooper K, Pickett K, Frampton GK, Copley V, Bryant J. Bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel for the first-line treatment of ovarian cancer. A Single Technology Appraisal. SHTAC. 2012. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/108401/#/>
- [103] Masento N, Salih F. Niraparib for ovarian cancer: A Single Technology Appraisal. BMJ Technology Assessment Group, 2017. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/1611211/#/>
- [104] Tappenden P, Harnan S, Ren K, Thokala P, Wong R, Mukuria C, Green C, Pledge S, Tidy J. Olaparib for maintenance treatment of BRCA 1 or 2 mutated, relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer in people whose relapsed disease has responded to platinum-based chemotherapy: A Single Technology Appraisal. School of Health and Related Research (SchHARR), 2015. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/145701/#/>
- [105] Calhoun EA, Fishman DA, Lurain JR, Welshman EE, Bennett CL. A comparison of ovarian cancer treatments: analysis of utility assessments of ovarian cancer patients, at-risk population, general population, and physicians. *Gynecol Oncol.* 2004 Apr;93(1):164-9.
- [106] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [107] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [108] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [109] Cohn DE, Barnett JC, Wenzel L, Monk BJ, Burger RA, Straughn JM Jr, Myers ER, Havrilesky LJ. A cost-utility analysis of NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Protocol 218: incorporating prospectively collected quality-of-life scores in an economic model of treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Feb;136(2):293-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.10.020.
- [110] Duong M, Wright E, Yin L, Martin-Nunez I, Ghatage P, Fung-Kee-Fung M. The cost-effectiveness of bevacizumab for the treatment of advanced ovarian cancer in Canada. *Curr Oncol.* 2016 Oct;23(5):e461-e467.
- [111] Friedlander M, Rau J, Lee CK, Meier W, Lesoin A, Kim JW, Poveda A, Buck M, Scambia G, Shimada M, Hilpert F, King MT, Debruyne P, Bologna A, Malander S, Monk BJ, Petru E, Calvert P, Herzog TJ, Barrett C, du Bois A. Quality of life in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) randomized to maintenance pazopanib or placebo after first-line chemotherapy in the AGO-OVAR 16 trial. Measuring what matters-patient-centered end points in trials of maintenance therapy. *Ann Oncol.* 2018 Mar 1;29(3):737-743. doi: 10.1093/annonc/mdx796.
- [112] Fujiwara K, Monk BJ, Lhommé C, Coleman RL, Brize A, Oaknin A, Ray-Coquard I, Fabbro M, Provencher D, Bamias A, Vergote I, DeCensi A, Zhang K, Vogl FD, Bach BA, Raspagliesi F. Health-related quality of life in women with recurrent ovarian cancer receiving paclitaxel plus trebananib or placebo (TRINOVA-1). *Ann Oncol.* 2016 Jun;27(6):1006-13. doi: 10.1093/annonc/mdw147.
- [113] Gordon LG, Scuffham PA, Beesley VL, Green AC, DeFazio A, Wyld DK, Clavarino AM; Australian Ovarian Cancer Study Group, Webb PM. Medical costs and outcomes for Australian women with ovarian cancer: a patient-level analysis over 2.5 years. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Jul;20(5):757-65.
- [114] Guy H, Walder L, Fisher M. Cost-Effectiveness of Niraparib Versus Routine Surveillance, Olaparib and Rucaparib for the Maintenance Treatment of Patients with Ovarian Cancer in the United States. *Pharmacoeconomics.* 2019 Mar;37(3):391-405. doi: 10.1007/s40273-018-0745-z.
- [115] Havrilesky LJ, Pokrzywinski R, Revicki D, Higgins RV, Nycum LR, Kohler MF, Berchuck A, Myers ER, Secord AA. Cost-effectiveness of combination versus sequential docetaxel and carboplatin for the treatment of platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *Cancer.* 2012 Jan 15;118(2):386-91.
- [116] Havrilesky LJ, Broadwater G, Davis DM, Nolte KC, Barnett JC, Myers ER, Kulasingam S. Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment. *Gynecol Oncol.* 2009 May;113(2):216-20. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.12.026.
- [117] Lisa M. Hess, Daniel C. Malone, Pamela G. Reed, Grant Skrepnek, Karen Weihs. Preferences of Patients and Oncologists for Advanced Ovarian Cancer Treatment-Related Health States. *Health Outcomes Research in Medicine* (2010) 1, e51-e59. DOI: 10.1016/j.ehrm.2010.02.001
- [118] Hettle R, Borrill J, Suri G, Wulff J. Estimating health-state utility values for patients with recurrent ovarian cancer using Functional Assessment of Cancer Therapy - General mapping algorithms. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015 Nov 26;7:615-27. doi: 10.2147/CEOR.S92078.

- [119] Hinde S, Epstein D, Cook A, Embleton A, Perren T, Sculpher M. The Cost-Effectiveness of Bevacizumab in Advanced Ovarian Cancer Using Evidence from the ICON7 Trial. *Value Health*. 2016 Jun;19(4):431-9.
- [120] Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, Del Campo JM, Berton-Rigaud D, Banerjee S, Scambia G, Berek JS, Lund B, Tinker AV, Hilpert F, Vázquez IP, D'Hondt V, Benigno B, Provencher D, Buscema J, Agarwal S, Mirza MR. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2018 Aug;19(8):1117-1125.
- [121] Pickard AS, Jiang R, Lin HW, Rosenbloom S, Cella D. Using Patient-reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. *Clin Ther*. 2016 Apr;38(4):769-77.
- [122] Sackeyfio A, Santi I, Friedlander M. PCN347 - Exploring the impact of radiographic progressive disease and first subsequent therapy on health state utility values in germline-brca-mutated (GBRCAM) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC) patients on olaparib tablets as maintenance monotherapy. October 2018 Value in Health 21:S73. DOI: 10.1016/j.jval.2018.09.429. <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/ispor-europe-2018/exploring-the-impact-of-radiographic-progressive-disease-and-first-subsequent-therapy-on-health-state-utility-values-in-germline--i-brca-i--mutated-g-i-brca-i-m-platinum-sensitive-relapsed-ovarian-cancer-psroc-patients-on-olaparib-tablets-a>.
- [123] Stein K, Sugar C, Velikova G, Stark D. Putting the 'Q' in quality adjusted life years (QALYs) for advanced ovarian cancer - An approach using data clustering methods and the internet. *Eur J Cancer*. 2007 Jan;43(1):104-13.
- [124] Rowland MR, Lesnock JL, Farris C, Kelley JL, Krivak TC. Cost-utility comparison of neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery for treatment of advanced-stage ovarian cancer in patients 65 years old or older. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jun;212(6):763.e1-8.
- [125] Sun CC, Bodurka DC, Donato ML, Rubenstein EB, Borden CL, Basen-Engquist K, Munsell MF, Kavanagh JJ, Gershenson DM. Patient preferences regarding side effects of chemotherapy for ovarian cancer: do they change over time? *Gynecol Oncol*. 2002 Oct;87(1):118-28.
- [126] van de Vrie R, van Meurs HS, Rutten MJ, Naaktgeboren CA, Opmeer BC, Gaarenstroom KN, van Gorp T, Ter Brugge HG, Hofhuis W, Schreuder HWR, Arts HJG, Zusterzeel PLM, Pijnenborg JMA, van Haaften M, Engelen MJA, Boss EA, Vos MC, Gerestein KG, Schutter EMJ, Kenter GG, Bossuyt PMM, Mol BW, Buist MR. Cost-effectiveness of laparoscopy as diagnostic tool before primary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017 Sep;146(3):449-456.
- [127] Majdak EJ, Debniak J, Milczek T i wsp. Prognostic Impact of BRCA1 Pathogenic and BRCA1/BRCA2 Unclassified Variant Mutations in Patients with Ovarian Carcinoma. *Cancer* 2005; 104(5): 1004-1012.
- [128] Szatkowski W, Muzykiewicz K, Jasiówska M i wsp. Comparison of effectiveness of treatment of patients with sporadic and germline BRCA1-related ovarian cancer. *Ginekol Pol*. 2016;87(6):422-425. https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.2016.0019/37530
- [129] Menkiszak J, Gronwald J, Górski B i wsp. Hereditary ovarian cancer in Poland. *Int J Cancer*. 2003;106(6):942-5.
- [130] Gronwald J, Ochman K, Debniak J i wsp. Cancer risks in first degree relatives of BRCA I mutation carriers: effects of mutation and probanci disease status. *J Med Genet* 2006;43(5):424-428.
- [131] Blecharz P, Szatkowski W, Bodzek M, Łuczyńska E. Cechy kliniczne i przebieg choroby u chorych na BRCA1/zależnego raka jajnika. *Ginekol Pol*. 2012, 83, 353-356
- [132] Brozek I, Ochman K, Debniak J i wsp. High frequency of BRCA1/2 germline mutations in consecutive ovarian cancer patients in Poland. *Gynecol On col*. 2008; 108(2): 433-437
- [133] Synowiec A, Wcisło G, Bodnar L i wsp. Clinical features and outcomes of germline mutation BRCA1 -linked versus sporadic ovarian cancer patients. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2016; 14:1. DOI 10.1186/s13053-015-0044-z.
- [134] Kowalik A, Siołek M, Kopczyński J i wsp. BRCA1 founder mutations and beyond in the Polish population: A single-institution BRCA1/2 next-generation sequencing study. *PLoS One*. 2018 Jul 24;13(7):e0201086. doi: 10.1371/journal.pone.0201086.
- [135] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1382-92.
- [136] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Poveda A, Pignata S, Friedlander M, Colombo N, Harter P, Fujiwara K, Ray-Coquard I, Banerjee S, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, Pautier P; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1274-1284
- [137] Komunikat NFZ z 2 marca 2021 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2020 r. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=142>
- [138] NHS England: Guidelines for the management of adult patients with gynaecological cancers: North East Yorkshire and Humber Clinical Alliance (Cancer), 2012. <http://www.yhscn.nhs.uk/media/PDFs/cancer/Gynae%20docs/NEYHCA%20Cancer%20Gynae%20CEG%20Guidelines%20for%20the%20Management%20of%20Adult%20Patients%20with%20Gynaecological%20Cancers%202012.pdf>

- [139] 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. doi: 10.1056/NEJMoa1103799. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012 Jan 19;366(3):284. PMID: 22204725.
- [140] Hoppenot C, Eckert MA, Tienda SM, et al: Who are the long-term survivors of high grade serous ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 148:204-212, 2018
- [141] Lambert HE, Gregory WM, Nelstrop AE, et al: Long-term survival in 463 women treated with platinum analogs for advanced epithelial carcinoma of the ovary: life expectancy compared to women of an age-matched normal population. *Int J Gynecol Cancer* 14:772-8, 2004
- [142] Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, et al: Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. *Obstet Gynecol* 93:21-4, 1999
- [143] Mai PL, Chatterjee N, Hartge P, et al: Potential excess mortality in BRCA1/2 mutation carriers beyond breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancers, and melanoma. *PLoS One* 4:e4812, 2009
- [144] P Blecharz, R Madry. EP803 The real-world effect of olaparib in BRCA-dependent platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients in Poland. DOI: 10.1136/ijgc-2019-ESGO.853. https://ijgc.bmj.com/content/29/Suppl_4/A443.1
- [145] Vencken PM, Kriege M, Hoogwerf D, et al: Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 22:1346-52, 2011
- [146] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620/resources/olaparib-for-maintenance-treatment-of-relapsed-platinumsensitive-ovarian-fallopian-tube-or-peritoneal-cancer-pdf-82609010538181>
- [147] Raport AOTMiT nr OT.422.105.2019 z 18 grudnia 2019 roku w sprawie leku Lynparza, olaparib, tabletki powlekane à 150 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/286/RPT/286_OT_422.105.2019_opracowanie_RDTL_Lynparza_C56.pdf.
- [148] Rekomendacja nr 16/2016 z dnia 1 kwietnia 2016r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza, olaparyb, kapsułki twarde, 50 mg, 448kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57, C.48)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/002/REK/RP_16_2016_Lynparza.pdf.
- [149] Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [150] Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [151] Uchwała Nr 5/2021/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [152] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 48/2020 (Lynparza, tabletki w raku jajnika). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6616-48-2020-zlc>
- [153] Ratajska M, Koczkowska M, Żuk M, Górczyński A, Kuźniacka A, Stukan M, Biernat W, Wasąg B. Detection of BRCA1/2 mutations in circulating tumor DNA from patients with ovarian cancer. *Oncotarget.* 2017 Sep 8;8(60):101325-101332. doi: 10.18632/oncotarget.20722. PMID: 29254167; PMCID: PMC5731877.
- [154] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2473-83. doi: 10.1056/NEJMoa1104390. PMID: 22204724.
- [155] Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, Okamoto A, Moore KN, Efrat Ben-Baruch N, Werner TL, Cloven NG, Oaknin A, DiSilvestro PA, Morgan MA, Nam JH, Leath CA 3rd, Nicum S, Hagemann AR, Littell RD, Cella D, Baron-Hay S, Garcia-Donas J, Mizuno M, Bell-McGuinn K, Sullivan DM, Bach BA, Bhattacharya S, Ratajczak CK, Ansell PJ, Dinh MH, Aghajanian C, Bookman MA. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Dec 19;381(25):2403-2415. doi: 10.1056/NEJMoa1909707. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31562800; PMCID: PMC6941439.
- [156] BOOST study.
- [157] Materiały do zlecenia nr 71/2021 (niraparyb). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7380-71-2021-zlc>
- [158] Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Mäenpää J, Selle F, Sehouli J, Lorusso D, Guerra Alía EM, Reinthaller A, Nagao S, Lefevre-Plesse C, Canzler U, Scambia G, Lortholary A, Marmé F, Combe P, de Gregorio N, Rodrigues M, Buderath P, Dubot C, Burges A, You B, Pujade-Lauraine E, Harter P; PAOLA-1 Investigators. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Dec 19;381(25):2416-2428. doi: 10.1056/NEJMoa1911361. PMID: 31851799.

- [159] 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, O’Cearbhaill RE, Lund B, Backes F, Barretina-Ginesta P, Haggerty AF, Rubio-Pérez MJ, Shahin MS, Mangili G, Bradley WH, Bruchim I, Sun K, Malinowska IA, Li Y, Gupta D, Monk BJ; PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2391-2402. doi: 10.1056/NEJMoa1910962. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31562799.
- [160] Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, Colombo N, Weberpals JI, Clamp AR, Scambia G, Leary A, Holloway RW, Gancedo MA, Fong PC, Goh JC, O’Malley DM, Armstrong DK, Banerjee S, García-Donas J, Swisher EM, Cella D, Meunier J, Goble S, Cameron T, Maloney L, Mörk AC, Bedel J, Ledermann JA, Coleman RL. Patient-Centered Outcomes in ARIEL3, a Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Rucaparib Maintenance Treatment in Patients With Recurrent Ovarian Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 20;38(30):3494-3505. doi: 10.1200/JCO.19.03107. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32840418; PMCID: PMC7571791.
- [161] Penn CA, Wong MS, Walsh CS. Cost-effectiveness of Maintenance Therapy Based on Molecular Classification Following Treatment of Primary Epithelial Ovarian Cancer in the United States. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2028620. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.28620. PMID: 33295974; PMCID: PMC7726632.
- [162] Gong H, Nie D, Huang Y, Li Z. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor regimens for ovarian cancer in phase III randomized controlled trials: a network meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Oct;30(10):1576-1582. doi: 10.1136/ijgc-2020-001373. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32817083.
- [163] Eakin CM, Ewongwo A, Pendleton L, Monk BJ, Chase DM. Real world experience of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor use in a community oncology practice. *Gynecol Oncol*. 2020 Oct;159(1):112-117. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.07.020. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32811682.
- [164] Fan L, Muston D., Elsea D., El Moustaid F., Mihai A., Simmons D., McLaurin K., Monberg M. Olaparib in combination with bevacizumab compared to bevacizumab monotherapy for the first-line maintenance treatment of advanced ovarian cancer: a cost-effectiveness analysis. *Gynecologic Oncology* 2021 162 Supplement 1 (S216-S217).
- [165] Lorusso D., Guy H., Hamilton J., Samyshkin Y., Travers K., Hawkes C., Coleman R.L. Feasibility study of a network meta-analysis and unanchored population-adjusted indirect treatment comparison of niraparib, olaparib, and bevacizumab as maintenance therapies in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 2020 30:SUPPL 4 (A71-A72).
- [166] NCCN guidelines- ovarian cancer (version 3.2021). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453>
- [167] Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, Chang DK, Garsed DW, Jonkers J, Ledermann JA, Nik-Zainal S, Ray-Coquard I, Shah SP, Matias-Guiu X, Swisher EM, Yates LR. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1606-1622. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2102. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33004253.
- [168] Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, Kohn EC, Levine DA, Liu JF, Lu KH, Sparacio D, Annunziata CM. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 10;38(11):1222-1245. doi: 10.1200/JCO.19.02960. Epub 2020 Jan 27. PMID: 31986064.
- [169] Zhou M, Yu P, Qu X i wsp. Phase III Trials of Standard Chemotherapy with or without Bevacizumab for Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 8(12): e81858
- [170] <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2021-3408/114211>
- [171] Clamp AR, James EC, McNeish IA, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIG phase 3 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10214):2084-2095.
- [172] Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9990):249-257.
- [173] Gadducci A, Cosio S, Zizioli V, et al. Patterns of Recurrence and Clinical Outcome of Patients With Stage IIIC to Stage IV Epithelial Ovarian Cancer in Complete Response After Primary Debulking Surgery Plus Chemotherapy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery: An Italian Multicenter Retrospective Study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2017;27(1):28-36.
- [174] Di Giorgio A, De Iaco P, De Simone M, et al. Cytoreduction (Peritonectomy Procedures) Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Advanced Ovarian Cancer: Retrospective Italian Multicenter Observational Study of 511 Cases. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(4):914-922.
- [175] Vergote I, Coens C, Nankivell M, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *The Lancet Oncology*. 2018;19(12):1680-1687
- [176] Keyver-Paik MD, Zivanovic O, Rudlowski C, et al. Interval debulking surgery in patients with Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage IIIC and IV ovarian cancer. *Onkologie*. 2013;36(6):324-332.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



-
- [177] Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019;30(5):672-705.
- [178] NICE. Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta580/documents/committee-papers-2>
- [179] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2021 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Porównanie wyników inkrementalnych stosowania inhibitora PARP w analizowanych wskazaniach [41].....	23
.....	42
Tabela 3. Porównanie wyników ekstrapolacji PFS z danymi zewnętrznymi i estymatorami Kaplan-Meier.....	44
Tabela 4. Podsumowanie dopasowania PMM do danych PFS.....	45
Tabela 5. Parametry modelu ekstrapolacji PFS.....	45
Tabela 6. Roczne ryzyko zgonu kobiet w Polsce [46].....	46
Tabela 7. Ocena dopasowania modeli do danych PFS.....	50
Tabela 8. Ocena dopasowania modeli do danych PFS2.....	55
Tabela 9. Parametry dopasowanych modeli do danych PFS2.....	58
Tabela 10. Ocena dopasowania modeli do danych OS.....	61
Tabela 11. Porównanie ekstrapolacji OS z danymi Kaplan-Meier i danymi zewnętrznymi.....	64
Tabela 12. Ocena dopasowania modeli TTD z badania SOLO-2.....	69
Tabela 13. Parametry modelu log-normalnego TTD z badania SOLO-2.....	71
Tabela 14. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w opracowaniu (liczba pacjentek i odsetek w grupie).....	71
Tabela 15. Liczba pacjentek rozpoczynających leczenie inhibitorem PARP w kolejnych liniach leczenia (po progresji do raka nawrotowego).....	72
Tabela 16. Podstawowe warianty wag użyteczności stanów „Brak Progresji” i „Progresja 1” z badania SOLO-1 (pacjentki z mutacją BRCA).....	76
Tabela 17. Zestawienie dostępnych wag użyteczności chorych z rakiem jajnika.....	77
Tabela 18. Zależne od wieku wagi użyteczności kobiet z populacji polskiej [47].....	78
Tabela 19. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia.....	79
Tabela 20. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w latach 2015 – 2020.....	83
Tabela 21. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.....	83
Tabela 22. Uwzględnione koszty jednostkowe. W PLN.....	84
Tabela 23. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Lynparza® 150/100 mg, 56 tabletek.....	85
Tabela 24. Warianty zużycia testów na obecność HRD i/lub mutacji BRCA.....	88
Tabela 25. Dawkowanie chemioterapii kolejnych linii.....	90
Tabela 26. Koszt chemioterapii kolejnych linii.....	91
Tabela 27. Miesięczna częstotliwość świadczeń i koszt opieki nad pacjentką z analizowanej populacji.....	92
Tabela 28. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	93
Tabela 29. Scenariusze analizy wrażliwości.....	94
Tabela 30. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	98
Tabela 31. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna.....	102
Tabela 32. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: progowe ceny Lynparza® (opakowanie 56 tabletek po 150/100 mg).....	103
Tabela 33. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.....	112
Tabela 34. Wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego.....	118
Tabela 35. Zestawienie metod i wyników analogicznych analiz ekonomicznych przedkładanych AOTMiT.....	122
Tabela 36. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 25.09.2021).....	141
Tabela 37. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności.....	144
Tabela 38. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	151

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Tabela 39. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 25.09.2021).	152
Tabela 40. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.	156
Tabela 41. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	163

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 5. PFS w badaniu ICON8 [171].	36
---	----

Rysunek 42. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).	143
--	-----

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Rysunek 43. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie. 155

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

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

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

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

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

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

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

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

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

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

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

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

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

Tabela 36. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 25.09.2021).

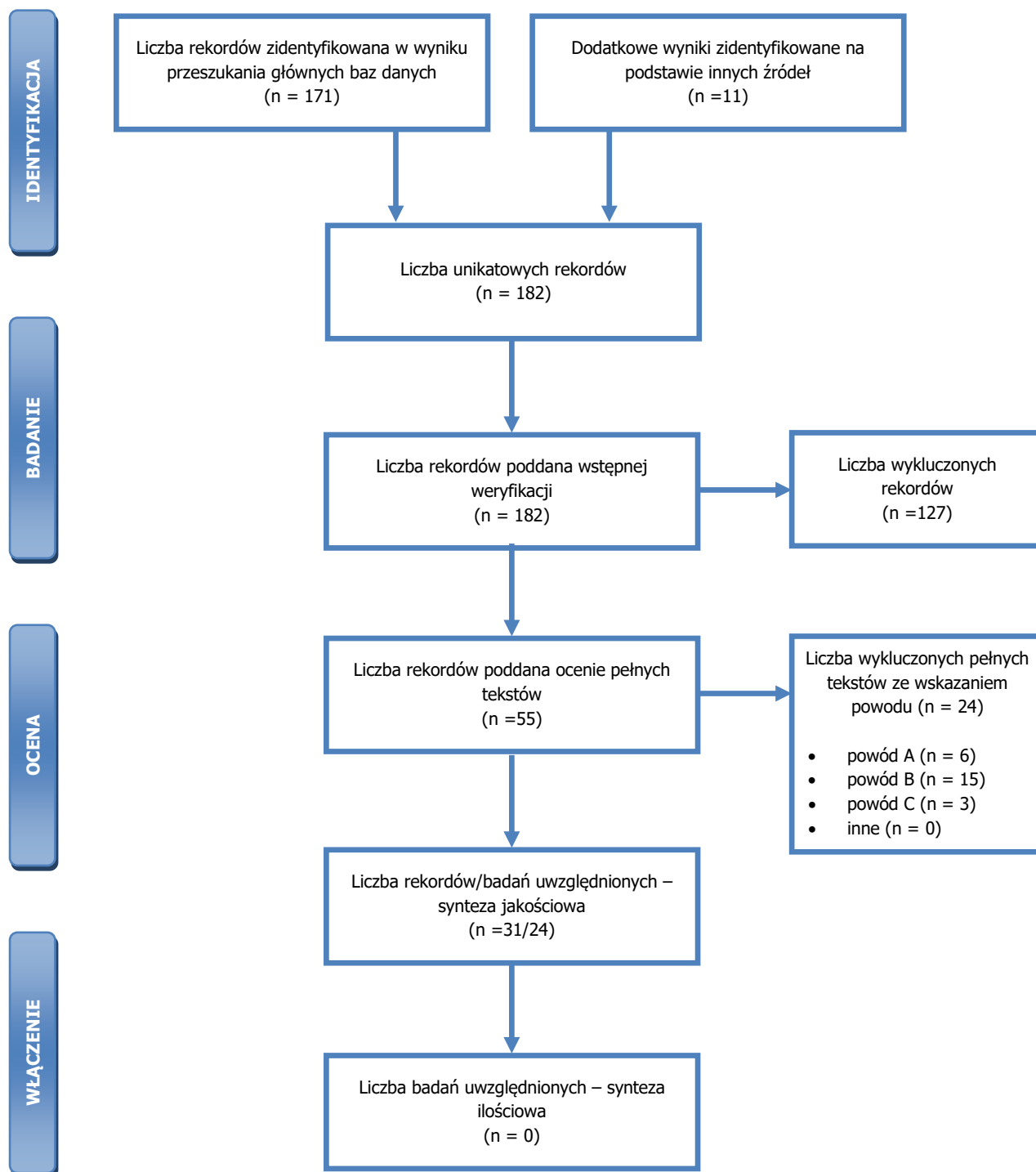
	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	Populacja <i>((ovarian OR ovary) OR (fallopian AND tube) OR (peritoneum OR peritoneal)) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)</i>	198 562	243 854
#2	Interwencja <i>olaparib OR lynparza</i>	1 930	6 941
#3	Punkty końcowe <i>qaly OR quality OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	2 413 903	924 828
#4	Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	147 685	11 594
#5	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com PubMed: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 EMBASE: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)	160 (103)	11 (8)
Suma rekordów		171	
Liczba unikatowych rekordów:		171	
<p>Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie:</p> <p>a) przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44], NIHR Health Technology Assessment programme (https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/), ISPOR Scientific Presentation Database (https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search) oraz Cochrane Library dla składowych wyrażzeń z zapytania #1;</p> <p>b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*;</p> <p>c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2021, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA+ NOWOTWORY JAJNIKÓW</p>		<p>11</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) analiza danych EQ-5D z badania SOLO-1; materiał dostarczony wraz z modelem oryginalnym [98]; 2) założenia modelu dla olaparybu przedkładanego CADTH [95] 3) Naik i wsp., 2017 [99] 4) Krasner i wsp., 2012 [100] 5) ERG raport dla trabektydyny [101] 6) Raport ERG dla bewacizumabu [102] 7) Raport ERG dla olaparybu w BRCA+ [50] 8) Raport ERG dla niraparybu [103] 9) Raport ERG dla olaparybu [104] 10) Raport ERG dla olaparybu w HRD+ [94] 11) Raport AOTMiT dla niraparybu [157] 	

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		182	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		182	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		55	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	24	
	wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	6 DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.01.025, 10.1097/IGC.0000000000001271, 10.1016/j.ygyno.2017.06.019, 10.1111/IGC.0b013e3181dad379, 10.1006/gyno.1997.4786, 10.1016/j.jval.2014.08.2337	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	15 DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.11.033, 10.1016/j.ygyno.2019.10.026, 10.1186/s12957-018-1382-x, 10.1007/s00520-018-4069-5, 10.1093/annonc/mdx796, 10.1016/j.ygyno.2016.12.005, 10.1016/j.ygyno.2016.11.006, 10.1038/bjc.2016.323, 10.1245/s10434-016-5547-y, 10.1016/j.ygyno.2016.04.006, 10.1016/S1470-2045(12)70567-3, 10.1016/j.suponc.2011.09.001, 10.1200/JCO.2006.07.3494, 10.1016/s0090-8258(03)00072-6 PMID: 26050353	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	3 DOI: 10.1007/s11764-021-00987-y, 10.1245/s10434-020-08443-4, 10.1200/JCO.2005.02.626	
	inne:	0	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		31 rekordów [50], [94], [95], [98]-[105], [109]-[126], [157] [160] (24 badania)	

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



Rysunek 42. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 31 rekordów zawierających informacje na temat wag użyteczności związanych z rakiem jajnika (ogółem 24 badań pierwotnych).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekanie) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



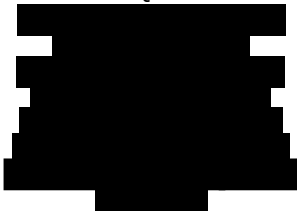
Informacje na temat zidentyfikowanych źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności.

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi
1) NICE 2019 [95]	Streszczenie oceny modelu ekonomicznego dla wnioskowanej technologii stosowanej po I linii leczenia wśród chorych BRCA+ (na podstawie wyników badania SOLO-1, BRCA+) dokonane przez brytyjską agencję HTA	W modelu uwzględniono wagę użyteczności stanu „PFS” wynoszącą 0,86	Waga wyższa od norm populacyjnych z Kanady; brak dokładnych informacji na temat źródła i wartości wszystkich wag użyteczności wykorzystanych w modelu. Wnioskowana populacja jest szersza
3) Naik 2016 [99]	Badanie przekrojowe 1789 pacjentek z Kanady (do 85 pacjentek z rakiem jajnika), EQ-5D, taryfy kanadyjskie	Waga użyteczności: - 0,79 ogółem, - 0,77 wśród pacjentek w ciągu 1. roku od diagnozy i 0,81 u pozostałych - 0,79 wśród aktualnie leczonych i 0,82 leczonych co najmniej 3 miesiące temu lub w ogóle	Populacja badania może zawierać pacjentki z analizowanej populacji; brak danych na temat odsetka pacjentek z analizowanej populacji; niska grupa badania
4) Krasner 2012 [100], Papaioannou 2010 [101]	Wagi użyteczności określone w ramach badania OVA-301 dotyczącego trabektydyny w leczeniu nawrotowego raka jajnika. Kwestionariusz EQ-5D, do 621 pacjentek	W momencie kwalifikacji: 0,78; obniżenie po okresie obserwacji: -0,05 w obydwu grupach [100] <u>Stan „PFS”/stabilna choroba:</u> 0,718 ogółem lub od 0,689 do 0,732 w zależności od grupy badania i okresu wystąpienia wrażliwości na związki platyny); <u>Stan „Progresja”:</u> 0,649 ogółem lub od 0,654 do 0,734 w zależności od grupy badania i okresu wystąpienia wrażliwości na związki platyny [101]	Dotyczy pacjentek z innej populacji, od wystąpienia stanu klinicznego „PFS2” włącznie
5) Edwards 2015 [50], Cooper 2012 [102],	Wagi użyteczności określone w ramach badania ICON7 dotyczącego stosowania standardowej chemioterapii z	Waga użyteczności choroby stabilnej: od 0,6571 (w pierwszych 2 tygodniach	Dane dotyczą również pacjentek przed stanem klinicznym wskazanym w wniosku dla Lynparza® (przed i

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi
Duong 2016 [110], Hinde 2016 [119]	lub bez bewacyzumabu wśród chorych na zaawansowany rak jajnika po zabiegu chirurgicznym, EQ-5D, do 363 pacjentek/pomiar	chemioterapii) do 0,8129 (tydzień 54+ od randomizacji). Waga użyteczności wśród chorych po progresji (odpowiada stanom „PFS2” i „Progresja” niniejszego modelu): 0,7248 [50], [102] Ekstrapolacja wag użyteczności wskazywała stały wzrost do prawie 160. Tygodnia obserwacji (waga użyteczności około 0,83) [119]. Wagi użyteczności choroby stabilnej (taryfy kanadyjskie): od 0,7252 (1. cykl) do 0,8438 (cykl >18) [110]	w trakcie chemioterapii I linii) oraz pacjentek z innej populacji (również stopień I i II wg FIGO; bez odpowiedzi na chemioterapię)
6) Edwards 2017 [103], Guy 2019 [114], Oza 2018 [120]	Wagi użyteczności określone w ramach badania NOVA dotyczącego stosowania niraparybu w nawrotowym raku jelita, EQ-5D, do 553 pacjentek/pomiar	Wagi użyteczności przed progresją (stan „PFS2” niniejszego modelu): 0,812 (niraparyb) lub 0,770 (placebo). Wagi użyteczności po progresji (stan „Progresja” niniejszego modelu): 0,728 (niraparyb) lub 0,705 (placebo) [103]. Wagi użyteczności przed progresją (stan „PFS2” niniejszego modelu): 0,849 (niraparyb) lub 0,820 (placebo). Wagi użyteczności po progresji (stan „Progresja” niniejszego modelu): 0,793 (niraparyb) lub 0,775 (placebo) [114]. Waga użyteczności chorych z BRCA+ rakiem jajnika (taryfy US) w zależności od grupy badania oraz typu mutacji: - na początku badania: od 0,815 do 0,838, - przed progresją (stan „PFS2”): od 0,803 do 0,845 , - po progresji: 0,794 do 0,810 [120]	Dotyczy pacjentek z innej populacji, od wystąpienia stanu klinicznego „PFS2” włącznie
7) Tappenden 2015 [104], Hettle 2015 [118]	Wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania 19 dla olaparybu stosowanego w leczeniu nawrotowego raka jajnika, mapowanie FACT-O do EQ-5D, do 247 pacjentek/pomiar	Waga użyteczności stanu przed progresją: 0,77 (w trakcie leczenia) lub 0,71 (po dyskontynuacji leczenia, bez progresji) [104] Wagi użyteczności przed progresją (stan „PFS2” niniejszego modelu): 0,769 . Wagi użyteczności po progresji (stan „Progresja” niniejszego modelu): 0,718 [55], [114]. Algorytm dla wszystkich chorych: 0,745 – 0,0316 (u BRCA+) + 0,0557 (u pacjentek w trakcie leczenia) [118] Algorytm wśród chorych z mutacją BRCA (742 pomiary): $= 0,722 + (AE\ 3-4) \times (-0,030) + (both\ AEs) \times (-0,036) + (no\ AEs) \times 0,032 + (ongoing\ treatment = Y) \times 0,042$	Dotyczy pacjentek z innej populacji, od wystąpienia stanu klinicznego „PFS2” włącznie

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi
8) Calhoun 2004 [105]	Ocena wag użyteczności metodą TTO stanów klinicznych dokonana przez 39 pacjentek z rakiem jajnika (CH), 15 kobiet z grupy wysokiego ryzyka (WR), 39 kobiet zdrowych (ZD) i 11 onkologów (ON)	Łagodne vs poważne problemy (CH): - ototoksyczność: 0,95 vs 0,42; - nefrotoksyczność: 0,94 vs 0,40; - neurotoksyczność: 0,92 vs 0,34.	Brak danych dotyczących pacjentek z analizowanej populacji
9) Duong 2016 [109]	Wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania klinicznego GOG 218; konwersja FACT-O TOI do TTO	Waga użyteczności w okresie leczenia: od 0,79 do 0,86 (cykl 21.); Waga użyteczności 6 miesięcy po zakończeniu leczenia: 0,84-0,85 w zależności od leczenia	Dane dotyczą również pacjentek przed stanem klinicznym wskazanym we wniosku dla Lynparza® (przed i w trakcie chemioterapii I linii) oraz pacjentek z innej populacji (również bez odpowiedzi na chemioterapię)
10) Friedlander 2017 [111]	Wagi użyteczności (EQ-5D) zbierane podczas badania AGO-OVAR 16 (pazopanib w leczeniu podtrzymującym pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, I linia), ogółem 883 pacjentek	Waga użyteczności stanu przed progresją (stan „PFS”): 0,79 (pazopanib) lub 0,81 (placebo) Waga użyteczności stanu po progresji (stan „PFS2”): 0,69 (pazopanib) lub 0,77 (placebo)	Dane dotyczą również pacjentek z innej populacji (również bez odpowiedzi na chemioterapię – z chorobą stabilną)
11) Fujiwara 2016 [112]	Wagi użyteczności (EQ-5D) wśród pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika włączonych do badania TRINOVA-1 oceniającego skuteczność trebananib jako terapii dodanej do paklitakselu	Wagi użyteczności w badaniu: od 0,74-0,75 (na początku badania) do 0,72-0,77 w 25 tygodniu badania.	Dotyczy pacjentek z innej populacji, od wystąpienia stanu klinicznego „PFS2” włącznie
12) Gordon 2010 [113]	Badanie obserwacyjne 75 pacjentek z rakiem jajnika z Australii, 884 pomiary SF-6D przez okres >2,5 lat; 79% z nowo zdiagnozowaną chorobą	Wagi użyteczności: - stadium I lub II: 0,74 - stadium III: 0,68 - stadium IV: 0,69 - ogółem: 0,69	Dotyczy szerszej populacji od wnioskowanej; brak wyodrębnienia stanów klinicznych
13) Havrilesky 2012 [115]	Wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania klinicznego dotyczącego porównania schematów chemioterapii wśród pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika; konwersja FACT-G do TTO	Wagi użyteczności w okresie badania (stosowania chemioterapii): od 0,79 do 0,87	Dotyczy pacjentek z innej populacji, od wystąpienia stanu klinicznego „PFS2” włącznie
14) Havrilesky 2009 [116]	Wagi użyteczności określone na podstawie preferencji chorych na raka jajnika oraz ochotników, metoda TTO (podano wartości średnie)	Waga użyteczności: - w momencie testów przesiewowych: od 0,83 do 0,90 - rak w remisji: 0,83 - rak nowo zdiagnozowany: 0,81 - rak nowo zdiagnozowany w trakcie chemioterapii ze zdarzeniami niepożądanymi (AE) stopnia I lub II: 0,60 - rak nawrotowy, odpowiedź na chemioterapię, AE stopnia I lub II: 0,50 - rak nawrotowy, odpowiedź na chemioterapię, AE stopnia III lub IV: 0,61 - zaawansowany rak, nowo zdiagnozowany: 0,55	Dotyczy szerszej populacji od wnioskowanej; brak wyodrębnienia stanów klinicznych

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi
21) Van de Vrie 2017 [126]	Wagi użyteczności określone wśród chorych włączonych do badania klinicznego oceniającego skuteczność laparoskopii przed zabiegiem chirurgicznym wśród chorych z podejrzeniem zaawansowanego raka jajnika, EQ-5D, do 201 pacjentek/pomiar	Waga użyteczności chorych: - przy randomizacji: od 0,63 do 0,69 - w trakcie leczenia: od 0,69 do 0,72 - po zakończeniu leczenia: od 0,69 do 0,71	Dotyczy szerszej populacji od wnioskowanej; brak wyodrębnienia stanów klinicznych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
23) ARIEL3 [160]	Wagi użyteczności (EQ-5D) zbierane podczas badania ARIEL3 (rukoparyb w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka)	Waga użyteczności w trakcie zdarzeń niepożądanych wśród chorych HRD+ wynosząca 0,90 względem wagi 1,0 dla stanu bez zdarzeń niepożądanych i progresji	Dotyczy pacjentek z innej populacji, od wystąpienia stanu klinicznego „PFS2” włącznie
24) PRIMA [157]	Wagi użyteczności (EQ-5D) zbierane podczas badania PRIMA (niraparyb w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego raka)	PFS: 0,799 progresja: 0,736	Szersza populacja – nie tylko pacjentki z HRD

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

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

Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), Szwecja, Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), Belgia, National Center for Pharmacoeconomics (NCPE), Irlandia, State Institute for Drug Control (SUKL), Czechy.

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

Kryteria włączenia:

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

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentki z innej populacji od wnioskowanej (np. leczenie raka piersi, tylko BRCA-dodatni rak jajnika – odrzucono analizy będące przedmiotem poprzedniego wniosku o refundację Lynparza [157]),
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak olaparybu w tabletkach, np. olaparyb w kapsułkach),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

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

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

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



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

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

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

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

Tabela 38. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



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

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

Tabela 39. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 25.09.2021).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>olaparib OR lynparza</i>	6	1 930	6 941

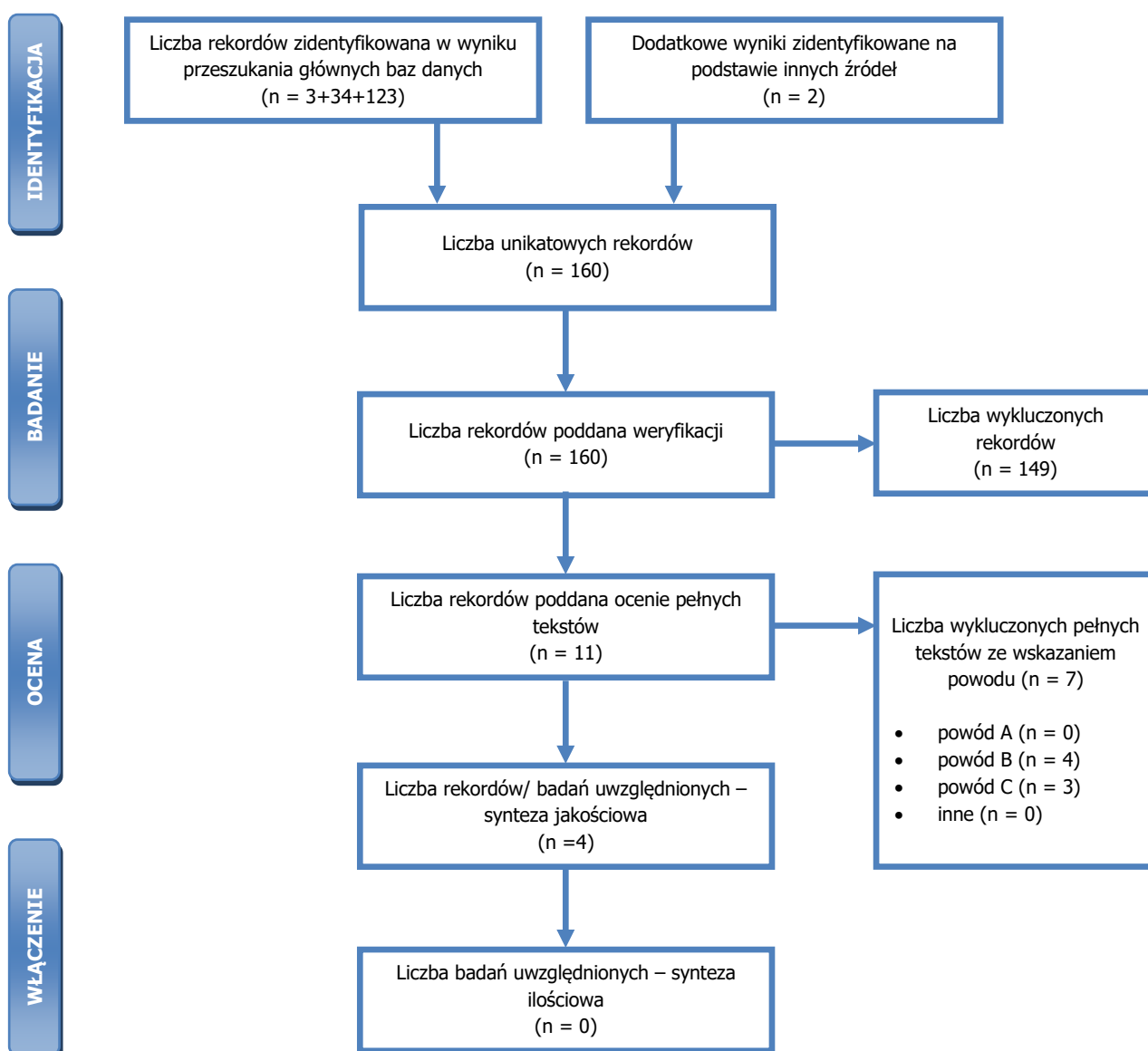
Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#2	<p>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</p> <p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmaco-economic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	943 777	1 305 204
#3	((ovarian OR ovary) OR (fallopian AND tube) OR (peritoneum OR peritoneal)) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)	553	198 562	243 854
#4	<p>Podsumowanie</p> <p>CRD: #1 AND #3 IN NHSEED, HTA</p> <p>PubMed: #1 AND #2 AND #3</p> <p>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	3	34	123
Suma rekordów		160		
Liczba unikatowych rekordów:		158		

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Dodatkowe źródła informacji*:		2 [94], [170]	
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		160	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		160	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		11	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:		7	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		4 DOI: 10.2217/pgs-2019-0178, 10.1177/1078155219895066, 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e19399, 10.1016/j.ygyno.2020.06.042	
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania, np. tylko BRCA+ (powód C):		3 DOI: 10.1080/14737167.2021.1890587, 10.3802/jgo.2021.32.e27, 10.1007/s40273-018-0745-z	
	• inne:		0	
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		4 [94], [161], [164], [170]	

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



Rysunek 43. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

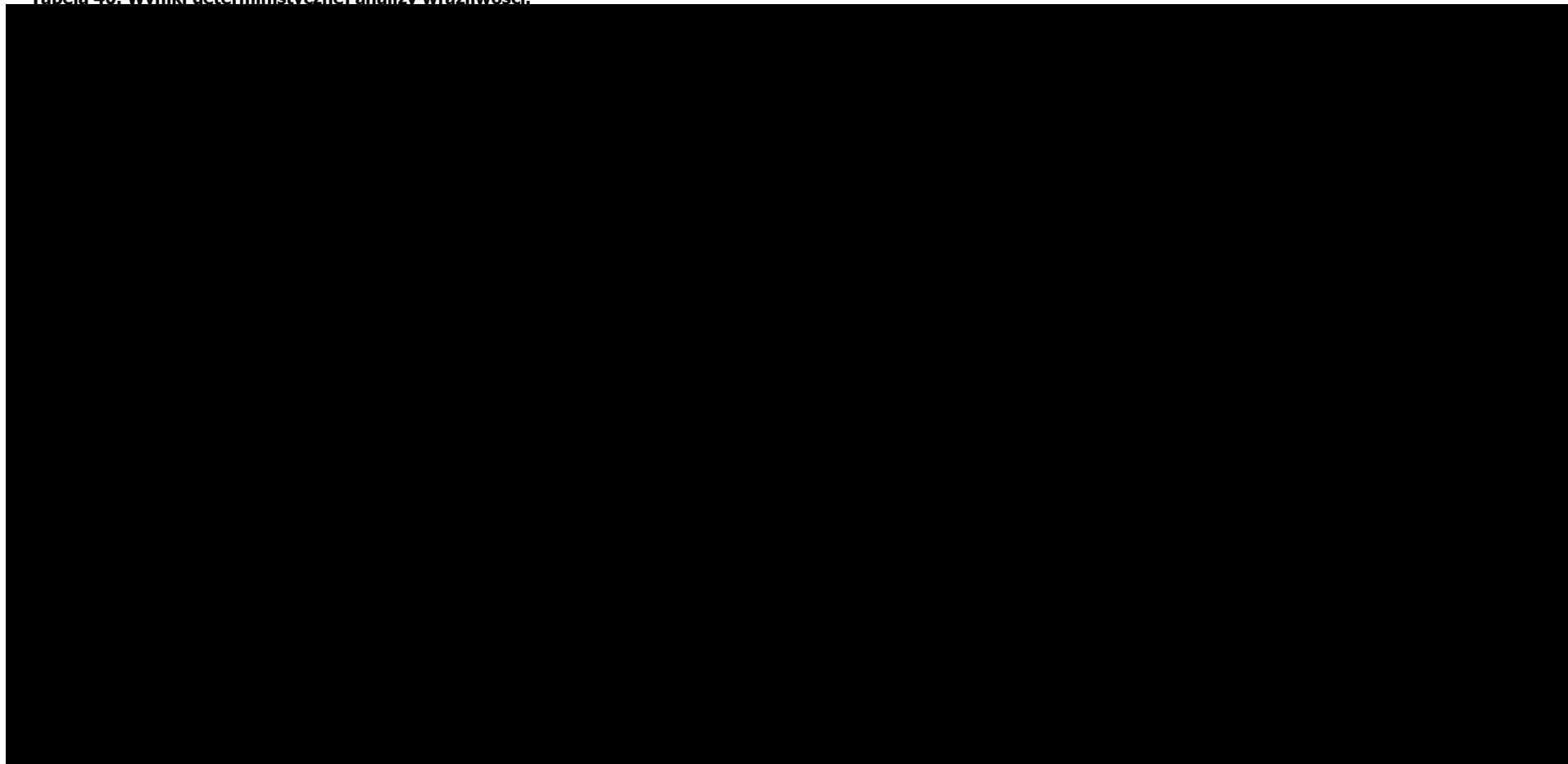
W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 badania.

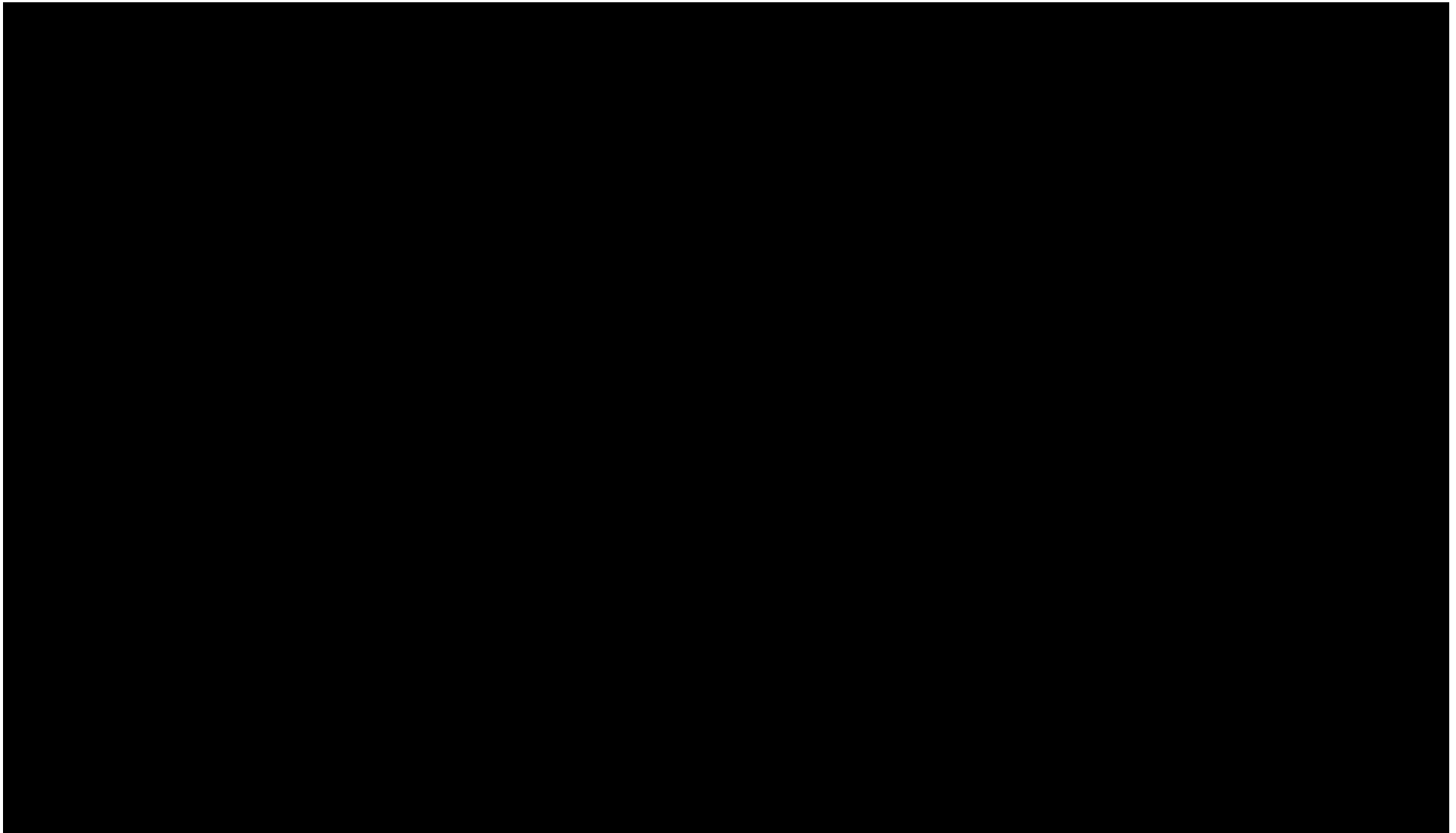
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



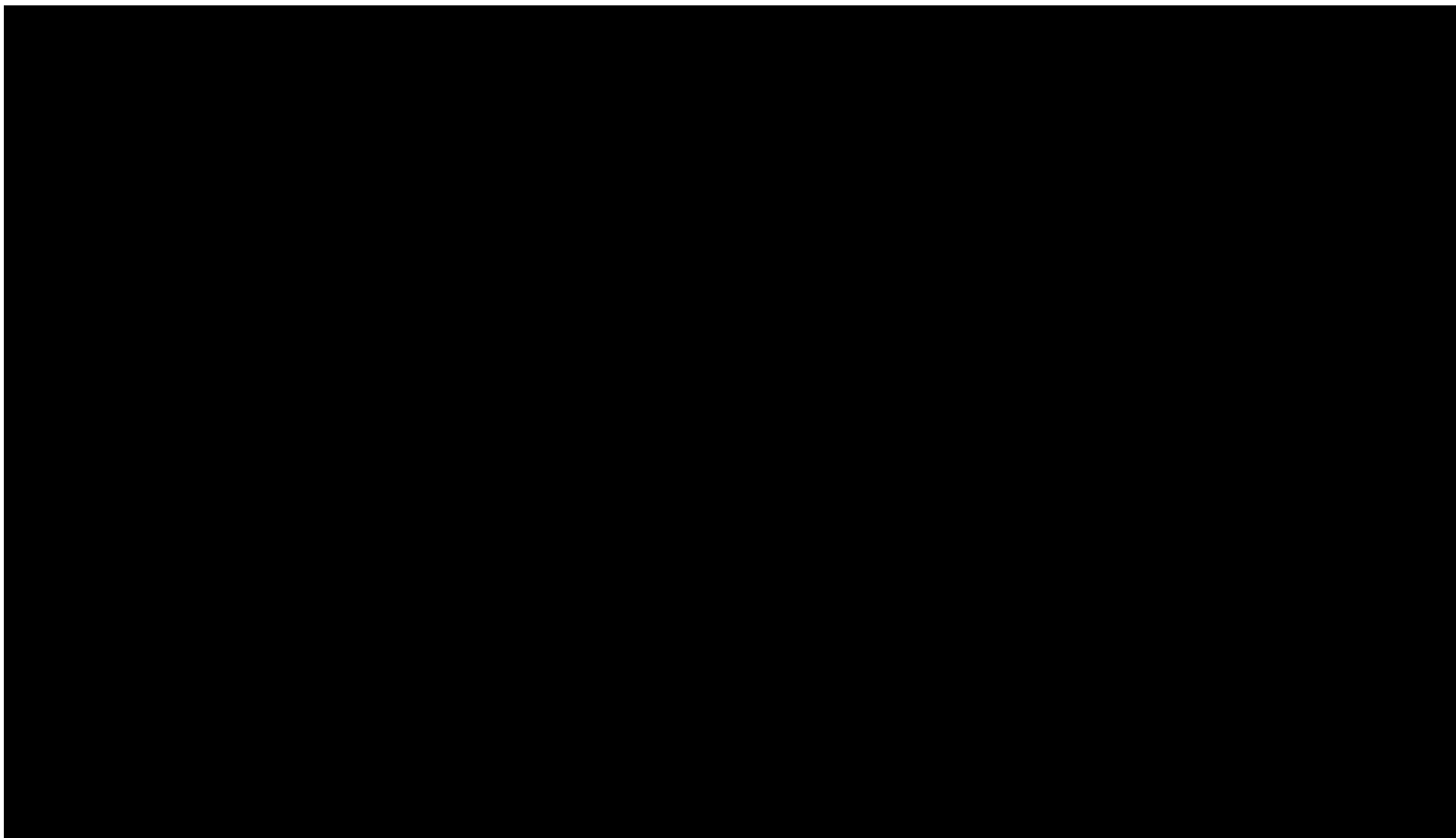
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

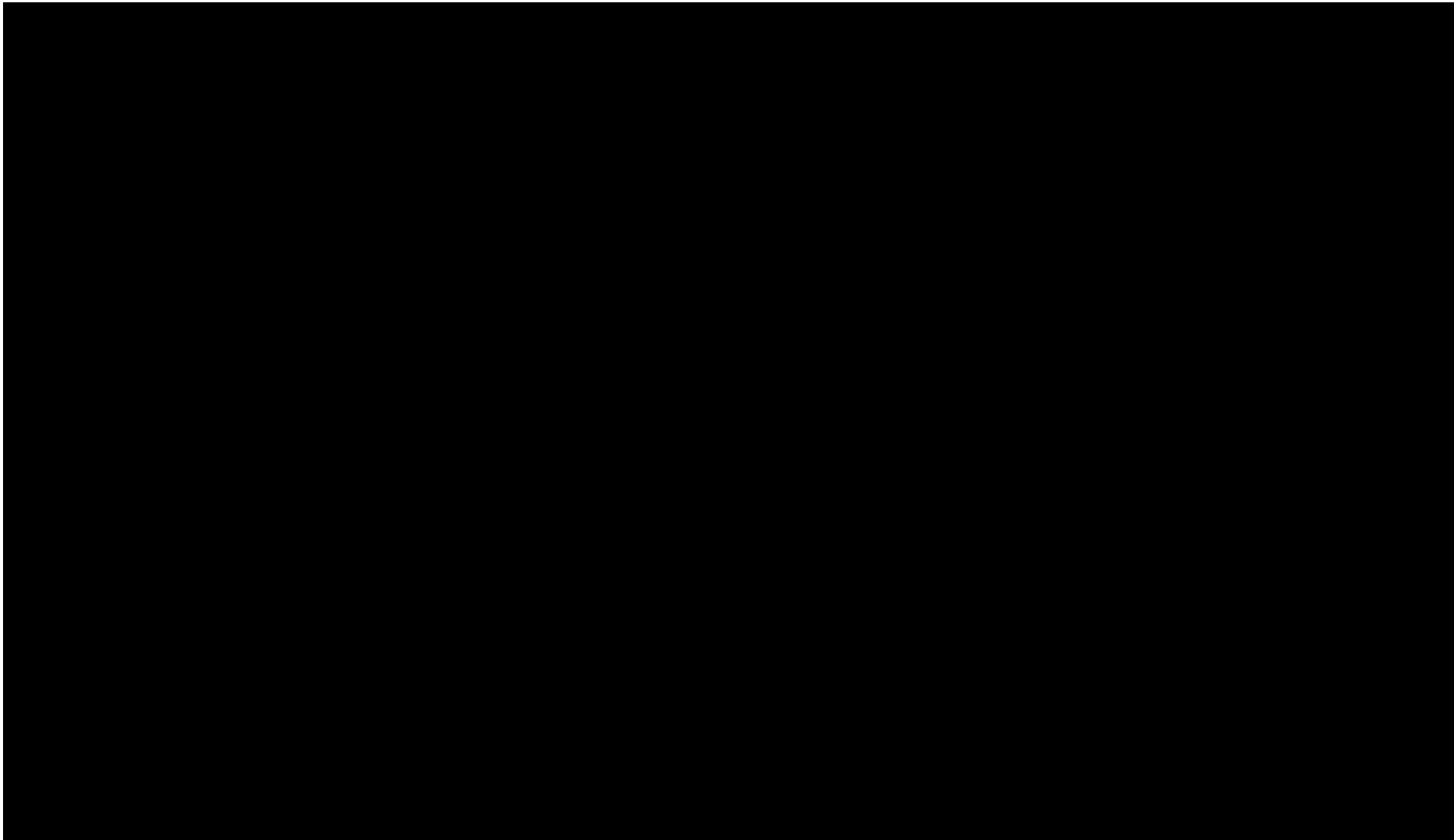
Tabela 40. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.

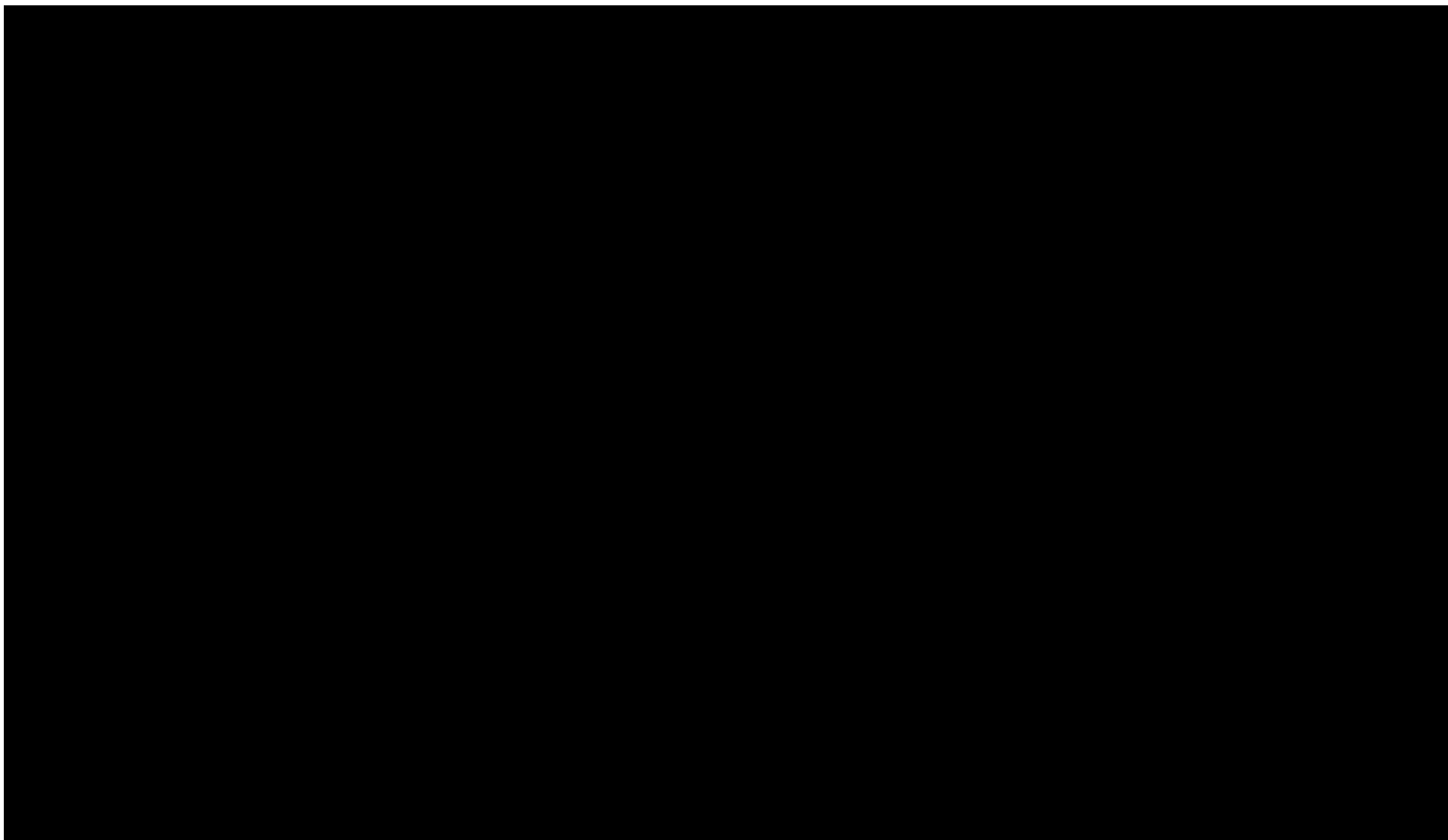


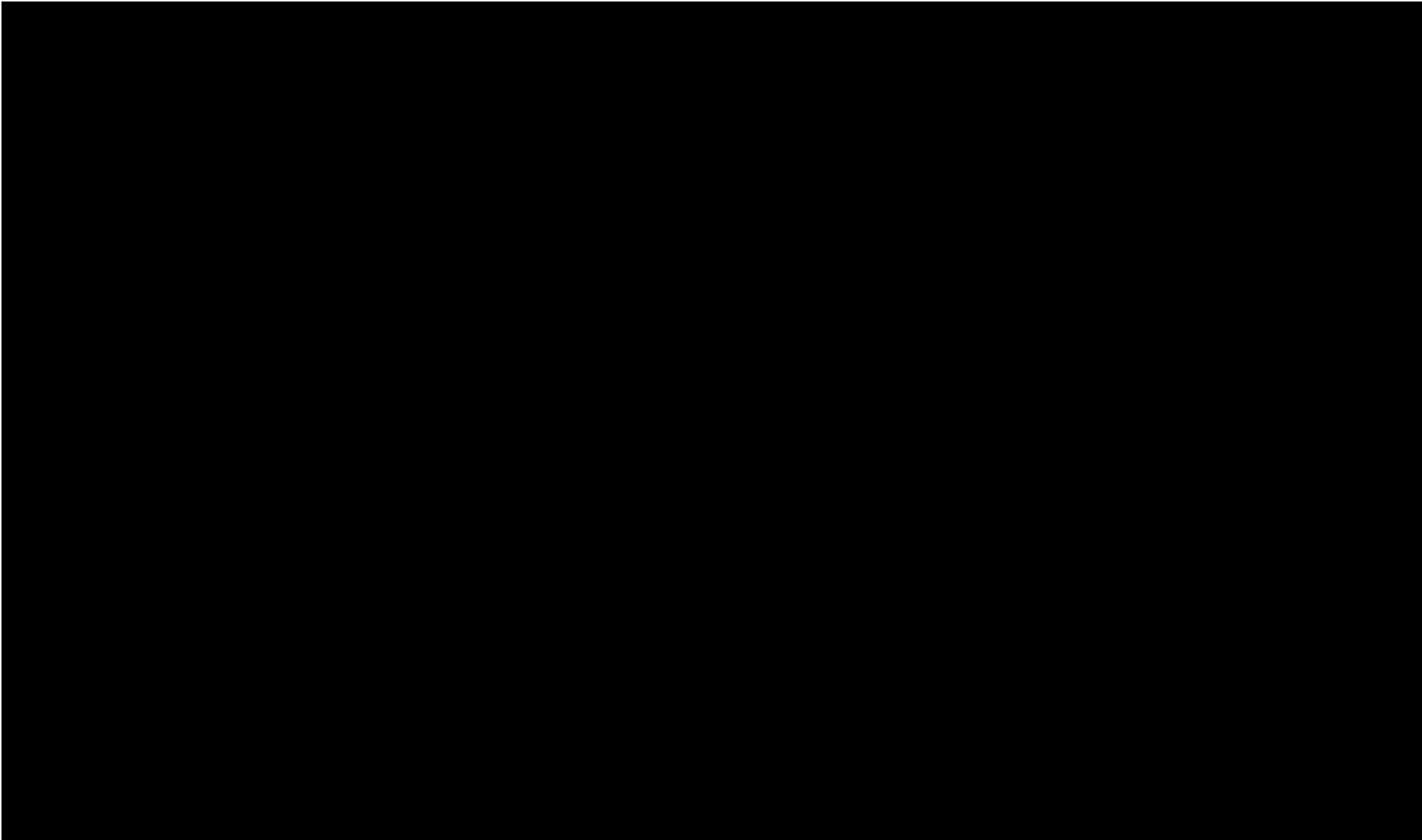
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



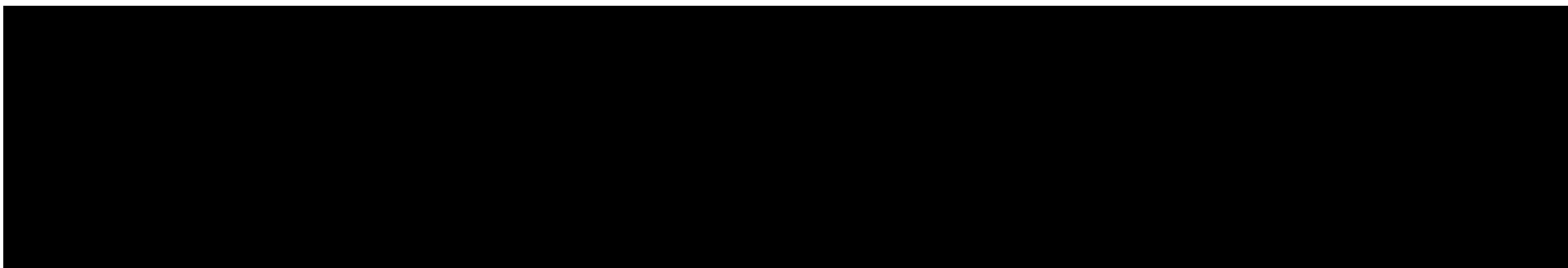


Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



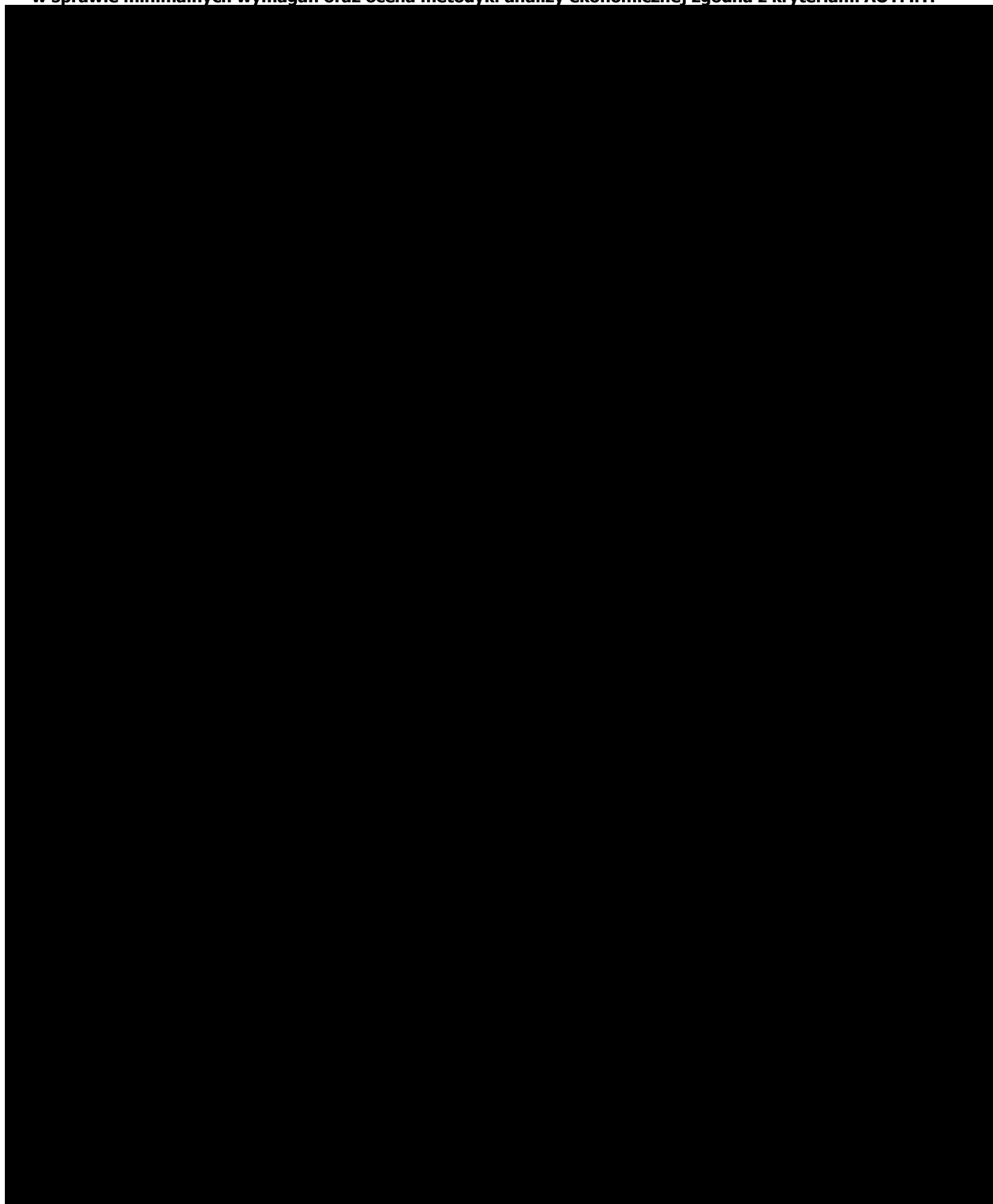


Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.

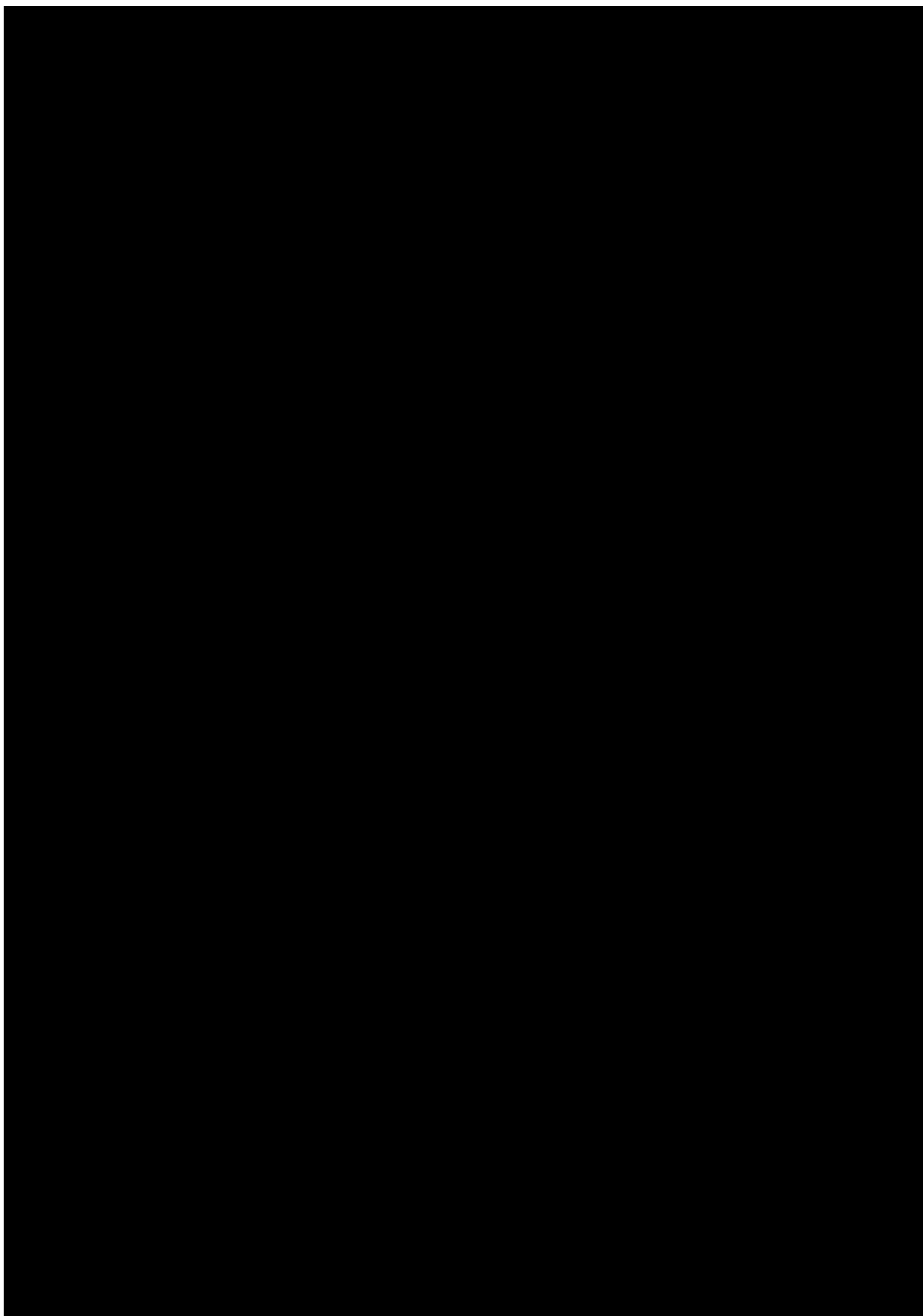


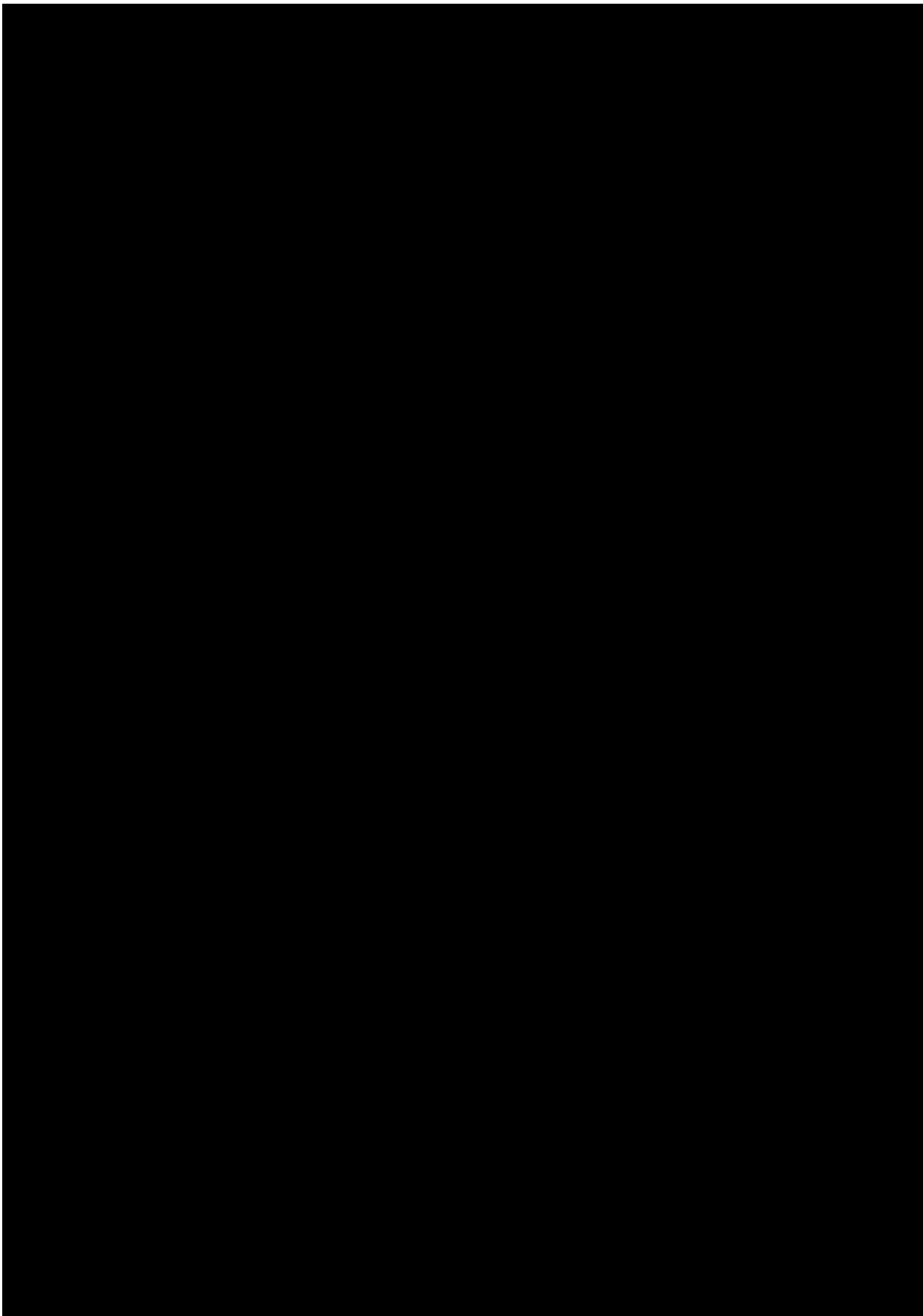
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 41. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

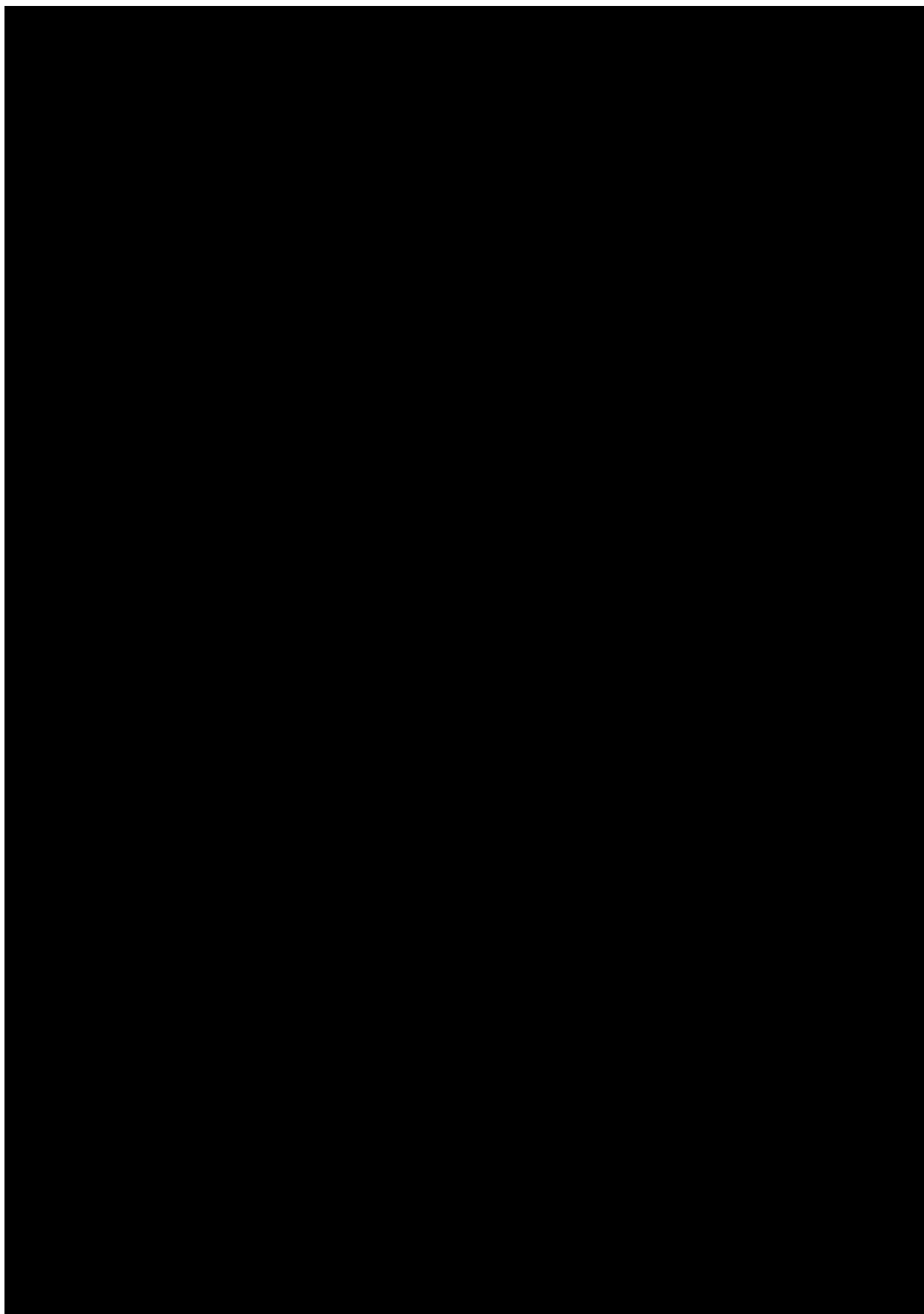


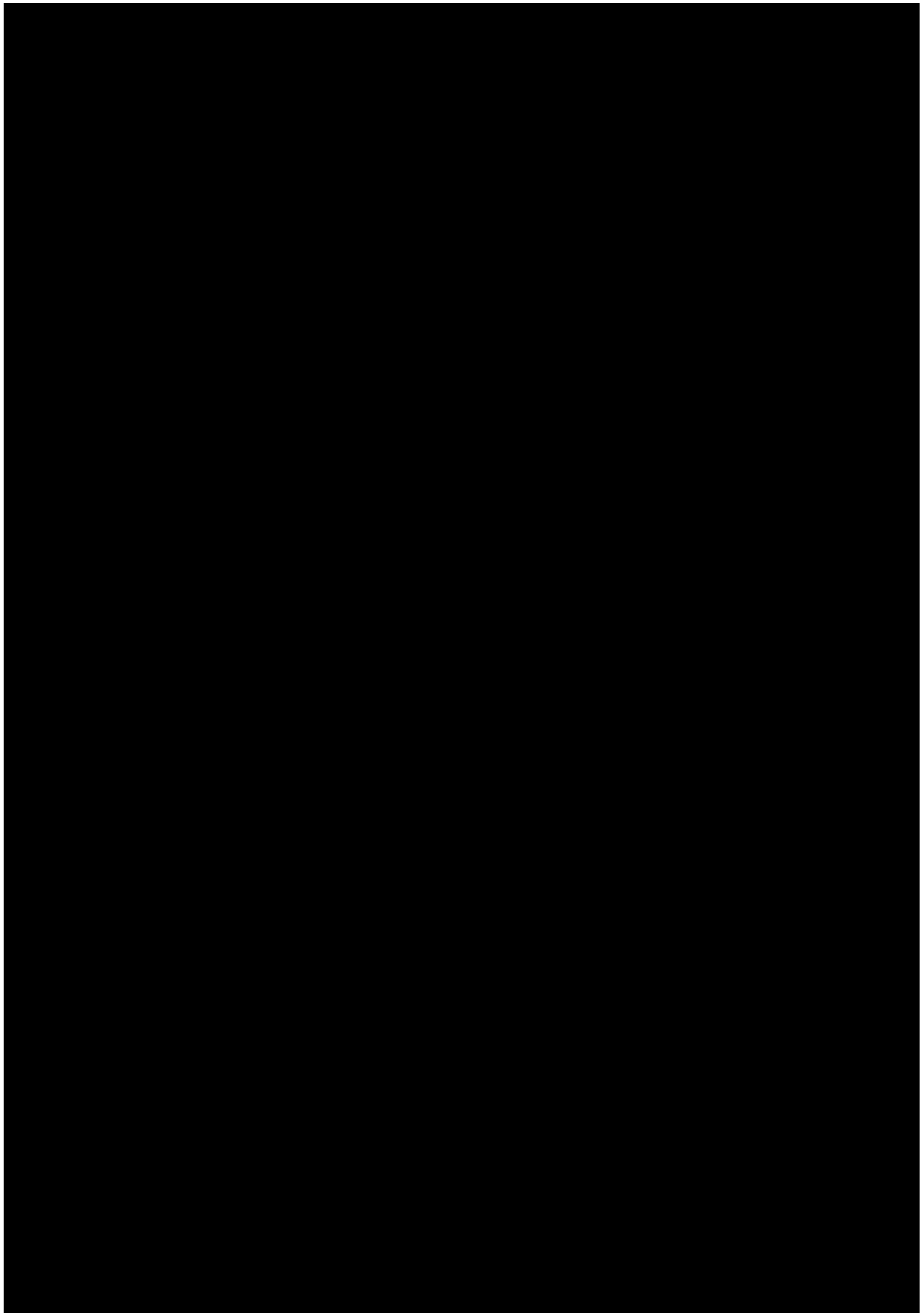
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



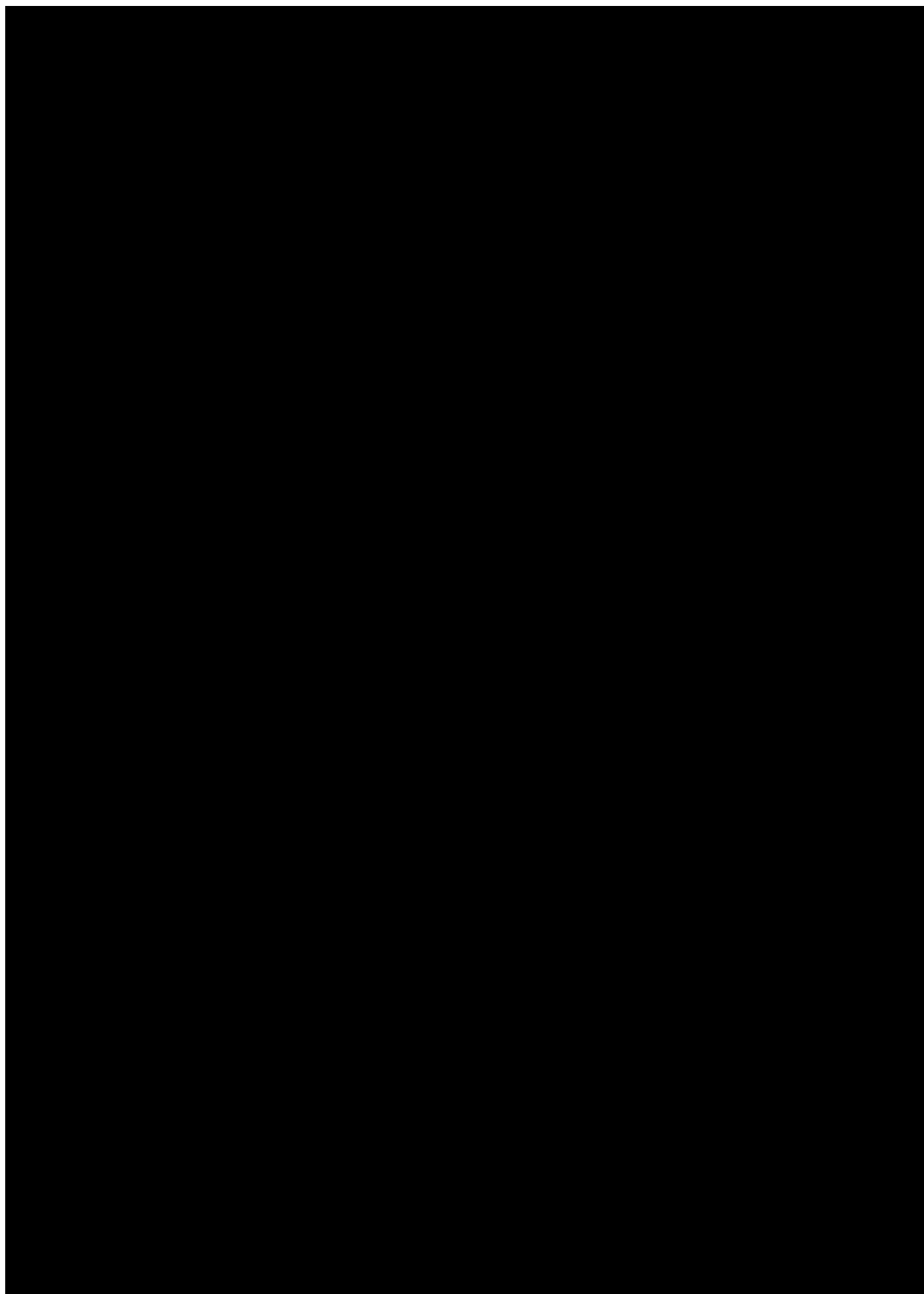


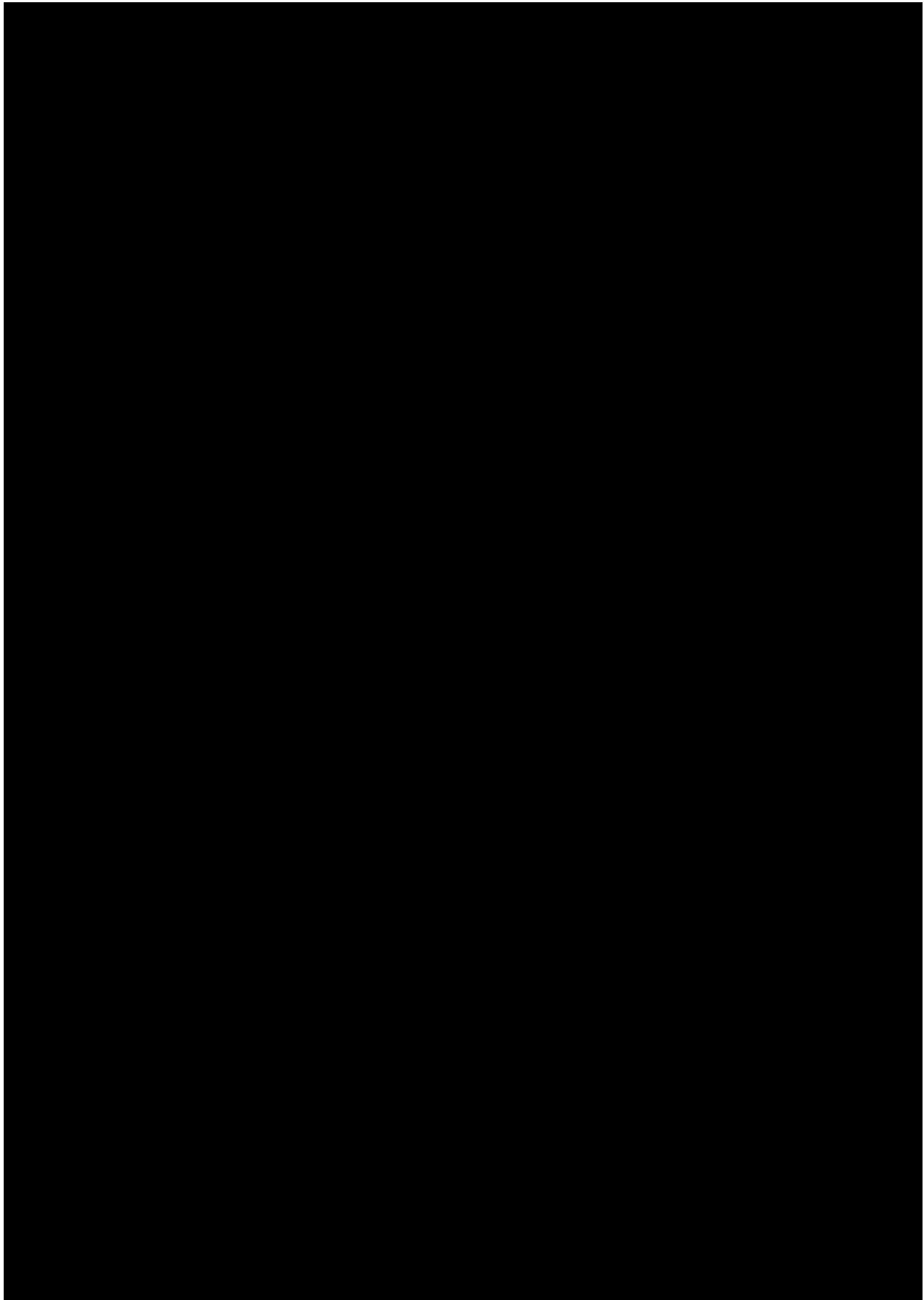
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



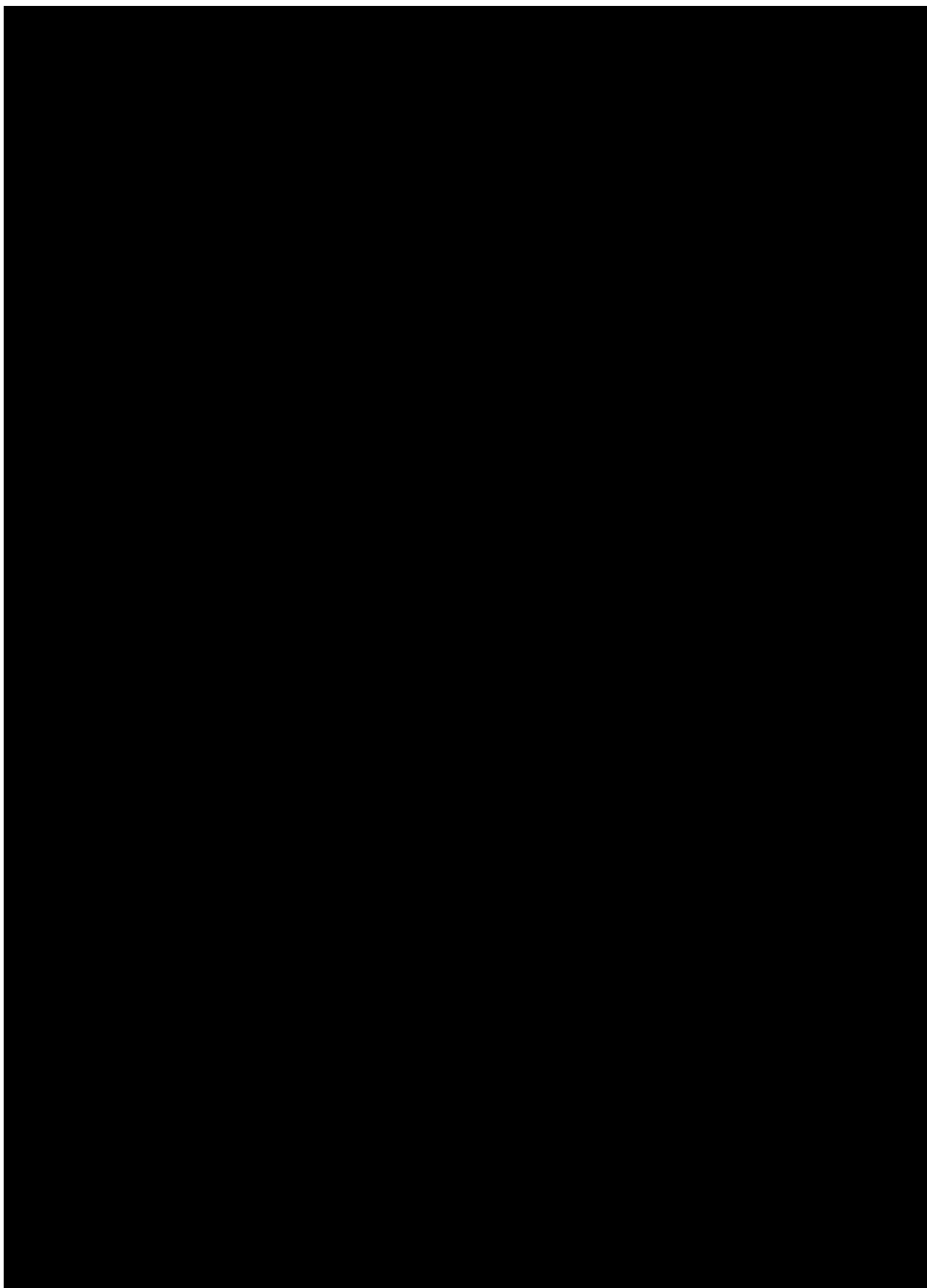


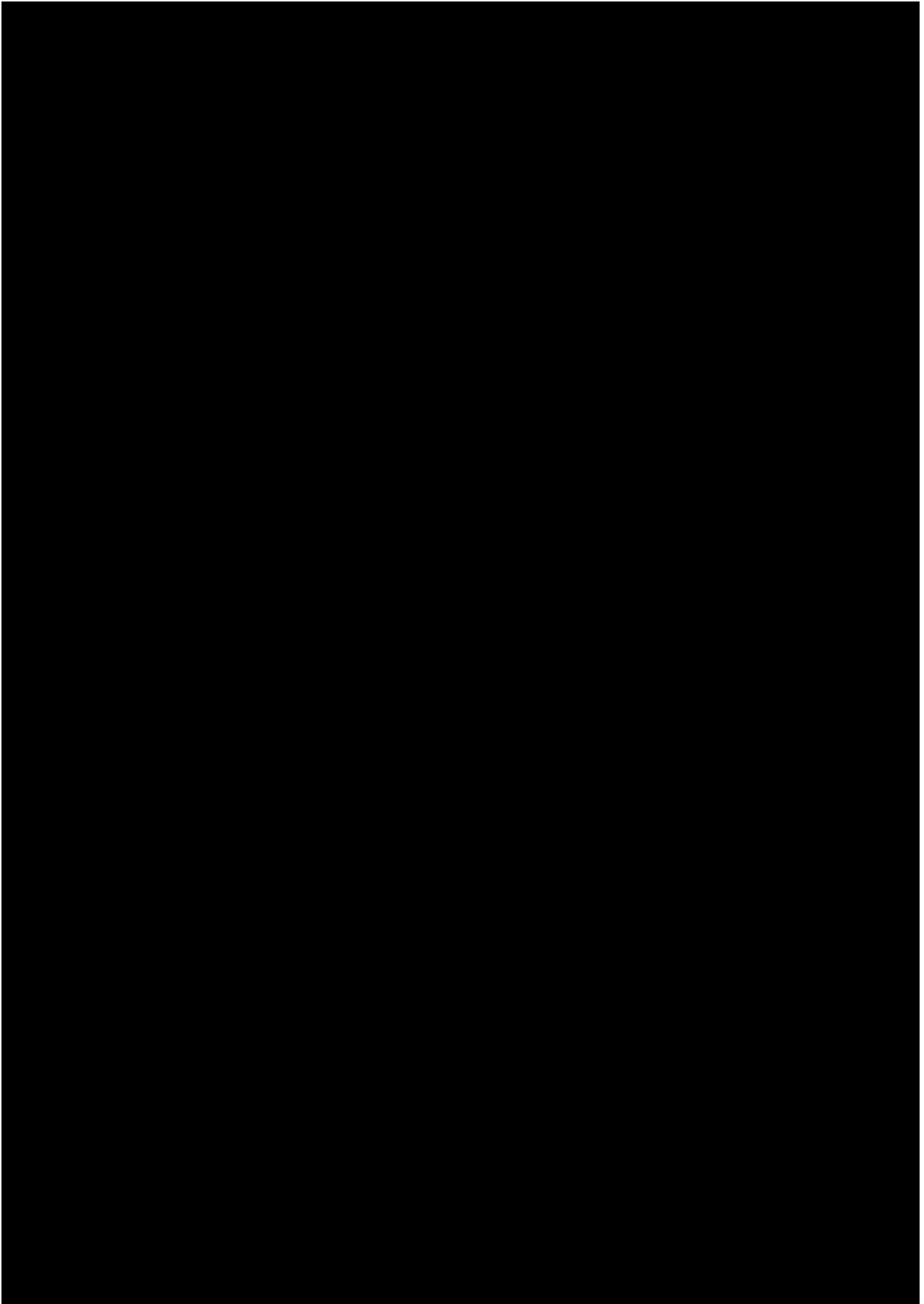
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



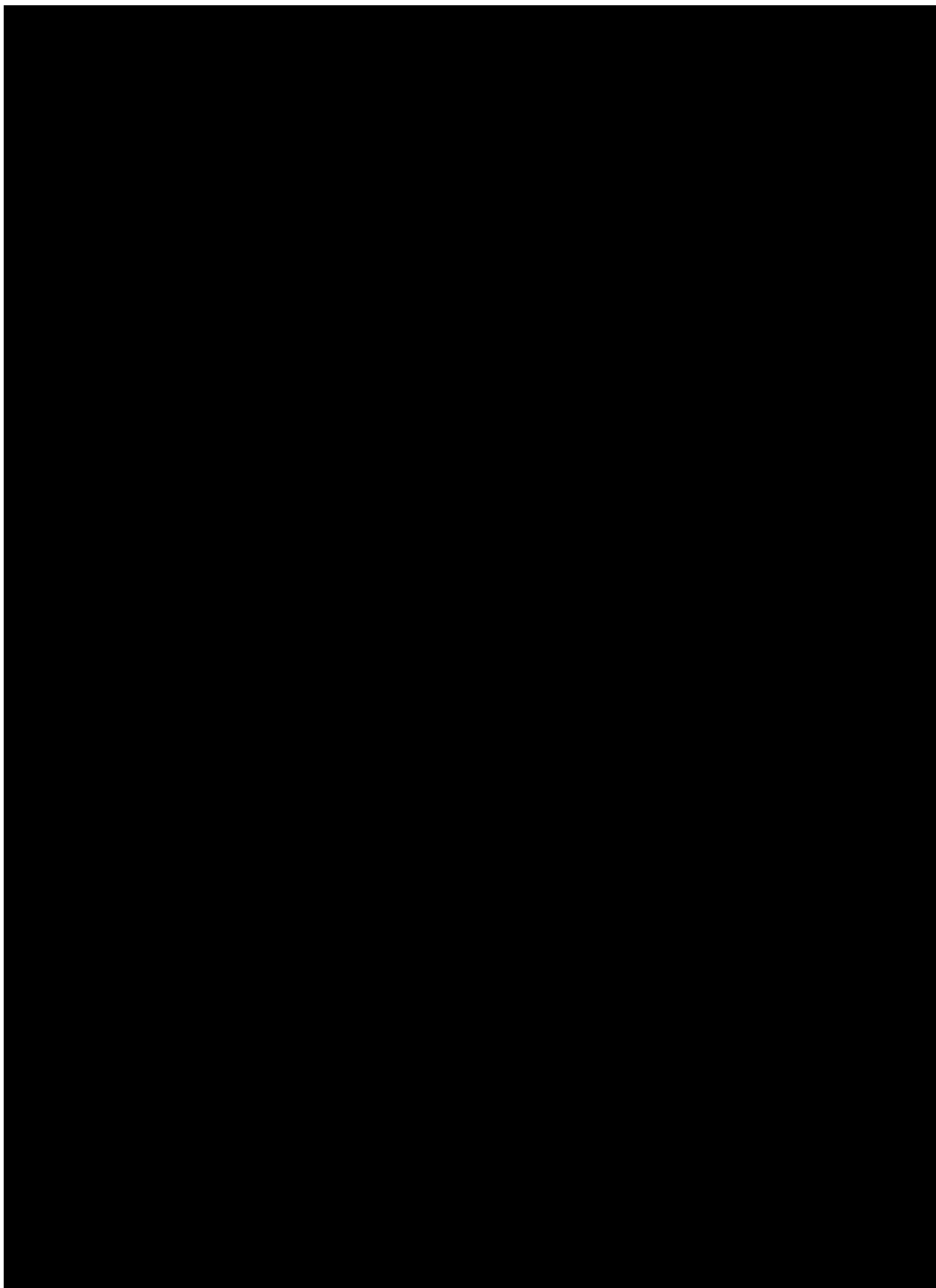


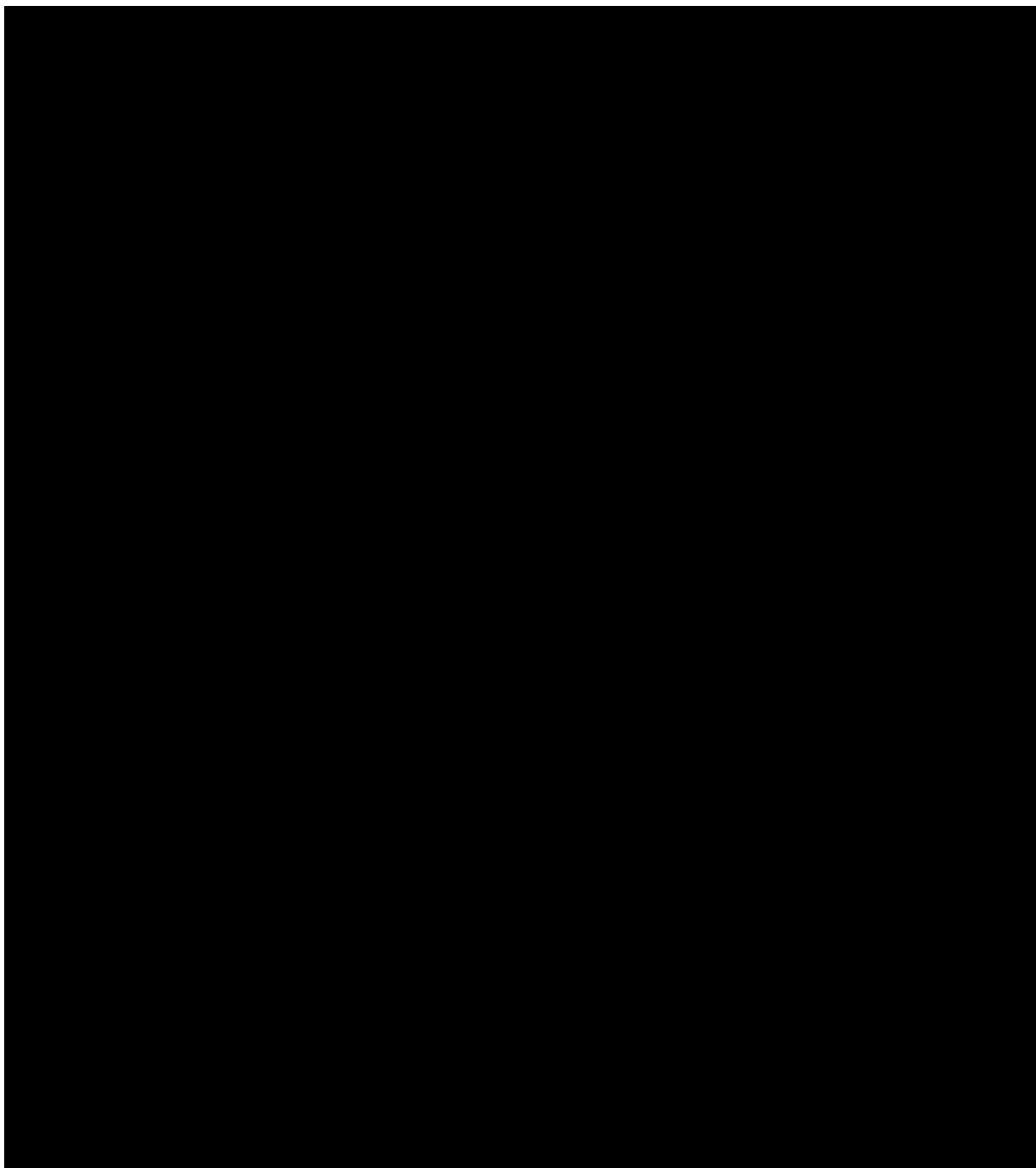
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.





Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.





fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

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