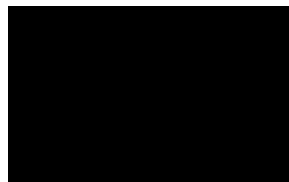




Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, wrzesień 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA.....	13
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	17
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY.....	18
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	21
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	27
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE.....	45
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU.....	45
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	50
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	51
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	54
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....	54
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY	55
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	59
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	63
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	65
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	65
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	65
8. OGRANICZENIA ANALIZY	66
9. Dyskusja	67
10. WNIOSKI KOŃCOWE	69
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ.....	70
12. BIBLIOGRAFIA	71
13. SPIS TABEL	79
14. SPIS RYSUNKÓW	80
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	81

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 BIA.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BRCA	ang. <i>Breast Cancer Susceptibility Protein Gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
FIGO	fr. <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> ; Międzynarodowa Federacja Lekarzy Położników i Ginekologów
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HRD	ang. <i>Homologous Recombination Deficiency</i> ; Zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
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> ; <i>Polimeraza poli-ADP-rybozy</i>
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
PFS	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang World Health Organisation Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z nowo zdiagnozowanym 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 z populacji chorych z mutacją w genie podatności na raka piersi (ang. *Breast Cancer Susceptibility Protein Gene*; *BRCA*) na całą populację chorych z HRD.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowiły dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, 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]
- 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), tj. [REDACTED] - obydwa 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 po 1 linii leczenia) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41] (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentek, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentek z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

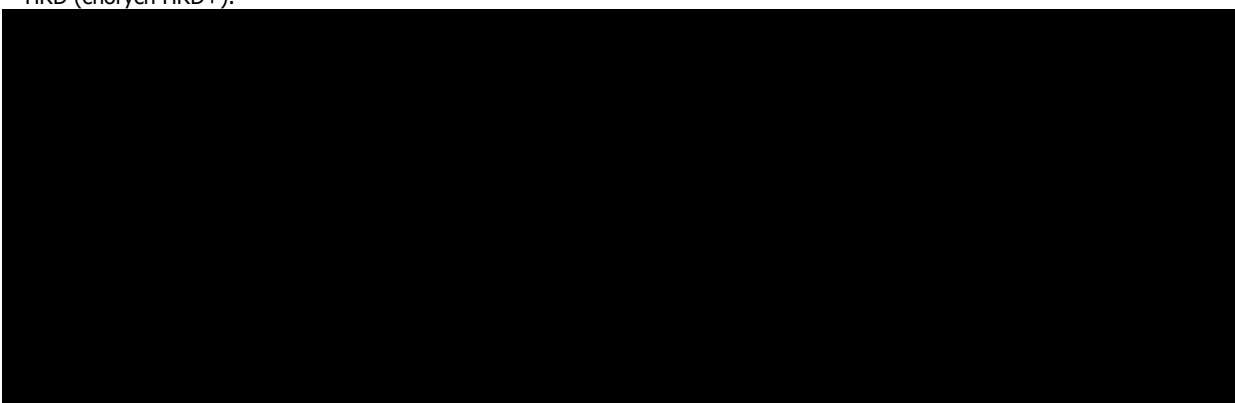
W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentkami z analizowanej populacji w przypadku braku działań

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 BIA.



mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania olaparybu pod postacią tabletek ze środków publicznych wśród pacjentek z HRD+) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

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+).

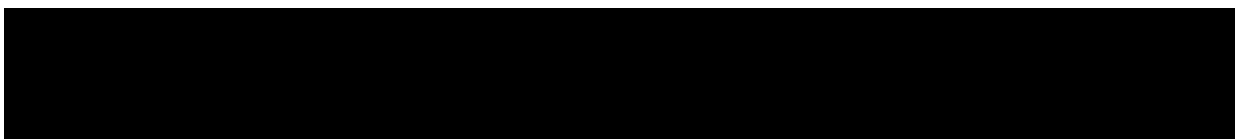


Na uwagę zasługuje fakt, iż w chwili obecnej pacjentki z *BRCA*, które nie stosowały olaparybu w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego raka mogą go stosować w leczeniu raka nawrotowego (tj. po progresji/nawrocie choroby i identyfikacji mutacji *BRCA*). Aspekt ten został uwzględniony w ramach scenariusza istniejącego. 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 mniejszej liczby pacjentek z rakiem nawrotowym rozpoczynających leczenie olaparybem. Aspekt ten wynika z faktu, iż stosowanie olaparybu (tabletki) po I linii chemioterapii uniemożliwia ponowne stosowanie inhibitora PARP w kolejnej linii leczenia ze względu na zapisy programu lekowego dla olaparybu stosowanego w raku nawrotowym [37].

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

Aktualnie większość pacjentek z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania olaparybu. W obecnym programie lekowym zastosowanie chemioterapii z bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia wyklucza możliwość zastosowania leczenia podtrzymującego olaparybem. Wynika to z faktu, iż zastosowanie chemioterapii z bewacyzumabem wyprzedza w procesie podejmowania decyzji terapeutycznej wiedzę na temat statusu mutacji *BRCA*, przez co pacjentki z mutacjami *BRCA* często rozpoczynają leczenie chemioterapią z bewacyzumabem, zamiast chemioterapią opartą o platyny, po której otrzymałyby olaparyb. W scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentek z analizowanej populacji.



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 dawkę 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.

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

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

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

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

- liczby zdiagnozowanych przypadków raka jajnika (C56 wg ICD-10), raka przestrzeni zaotrzewnowej (C48 wg ICD-10) i raka innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57 wg ICD-10) u kobiet w wieku 15 lat i więcej w latach 1999 – 2018 zgodnie z informacjami z Krajowego Rejestru Nowotworów [56];
- odsetka zaawansowanego raka (rak regionalny lub dystalny) wśród kobiet zdiagnozowanych w 2016 roku [62];
- odsetka pacjentek z mutacjami genów *BRCA* określonego na podstawie wyników badania Ratajska 2017 [153];
- odsetka pacjentek z HRD określonego na podstawie wyników badań PAOLA-1 [158], PRIMA [159] oraz innych źródeł [40];
- odsetka chorych z rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (G2 lub G3) określonego na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce [127], [128], [131], [132], [133];
- odsetka chorych otrzymujących chemioterapię w I linii leczenia określonego na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce [127], [131], [133];
- odsetka chorych z odpowiedzią po chemioterapii I linii określonego na podstawie danych z analizy grupy pacjentek włączanych do badania SOLO-1 [84] dla olaparybu (tylko pacjentki *BRCA+*) [152];
- odsetka chorych, u których przeprowadzane są testy genetyczne na obecność mutacji genu *BRCA* określonego na podstawie założeń analizy przedkładanej AOTMiT [152];
- odsetka chorych u których przeprowadzane są testy na HRD określonego na podstawie danych Wnioskodawcy [redacted]

Uwzględniono źródła danych oraz założenia zbliżone do tych wykorzystywanych w ramach innych analiz dotyczących stosowania inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym po I linii chemioterapii, które były przedkładane AOTMiT [152], [157].

Na podstawie ww. danych określono liczbę pacjentek, które co roku mogą rozpoczynać leczenie olaparybem w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka jajnika. Przy uwzględnieniu danych na temat czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem pochodzących

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 BIA.



z badania PAOLA-1 określono również liczebność populacji pacjentek kontynuujących leczenie olaparybem każdego miesiąca horyzontu czasowego analizy oraz liczebność całkowitą pacjentek, które mogłyby stosować wnioskowaną technologię w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet (pacjentki rozpoczynające leczenie w danym roku oraz pacjentki kontynuujące leczenie rozpoczęte w latach poprzednich). Przyjęto, że pacjentki z analizowanej populacji będą rozpoczynać leczenie jednostajnie w roku (prawdopodobieństwo zdiagnozowania i zakończenia stanu klinicznego wskazanego we wniosku takie same każdego momentu danego roku).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [169].

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

WYNIKI I WNIOSKI

Ustalono, że rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją z populacji chorych z mutacją w genie *BRCA* na całą populację chorych z HRD spowoduje inicjalizację leczenia olaparybem wśród dodatkowych (wartości zaokrąglone):

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po chemioterapii I linii w wyniku leczenia podtrzymującego olaparybem [41]. Wyniki modelowania przeprowadzonego w analizie ekonomicznej [169] 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 manifestacji choroby 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.

Należy podkreślić, że w aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego programie lekowym zastosowanie chemioterapii z bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia wyklucza możliwość zastosowania leczenia podtrzymującego olaparybem. Wynika to z faktu, iż zastosowanie chemioterapii z bewacyzumabem wyprzedza w procesie podejmowania decyzji terapeutycznej wiedzę na temat statusu mutacji *BRCA*, przez co pacjentki z mutacjami *BRCA* często rozpoczynają leczenie chemioterapią z bewacyzumabem, zamiast chemioterapią opartą o platyny, po której otrzymałyby olaparyb.

Brak możliwości zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym w skojarzeniu z bewacyzumabem, skutkuje suboptymalnym podejściem terapeutycznym, a ponadto stawia lekarza i pacjentkę przed trudnym wyborem – czy po stwierdzeniu obecności mutacji w genach *BRCA1/2* kontynuować terapię bewacyzumabem czy przerwać ją, aby zastosować olaparyb. Jest to szczególna grupa pacjentek wysokiego ryzyka nawrotu choroby, w przypadku których obecnie dostępne leczenie bewacyzumabem, zgodnie z badaniem *ICON-7+*, wydłuża medianę przeżycia wolnego od progresji lub zgonu (PFS) jedynie o 5,7 miesiąca, podczas gdy zastosowanie połączenia z olaparybem wydłuża medianę PFS ponad 2,5-krotnie dłużej — o 15,5 miesięcy.

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

[†]https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/088/AWA/088_AWA_DS_4351_03_Avastin_rak_jajnika_2012.10.29.pdf

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki 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 z populacji chorych z mutacją w genie podatności na raka piersi (ang. *Breast Cancer Susceptibility Protein Gene*; *BRCA*) na całą populację chorych z HRD.

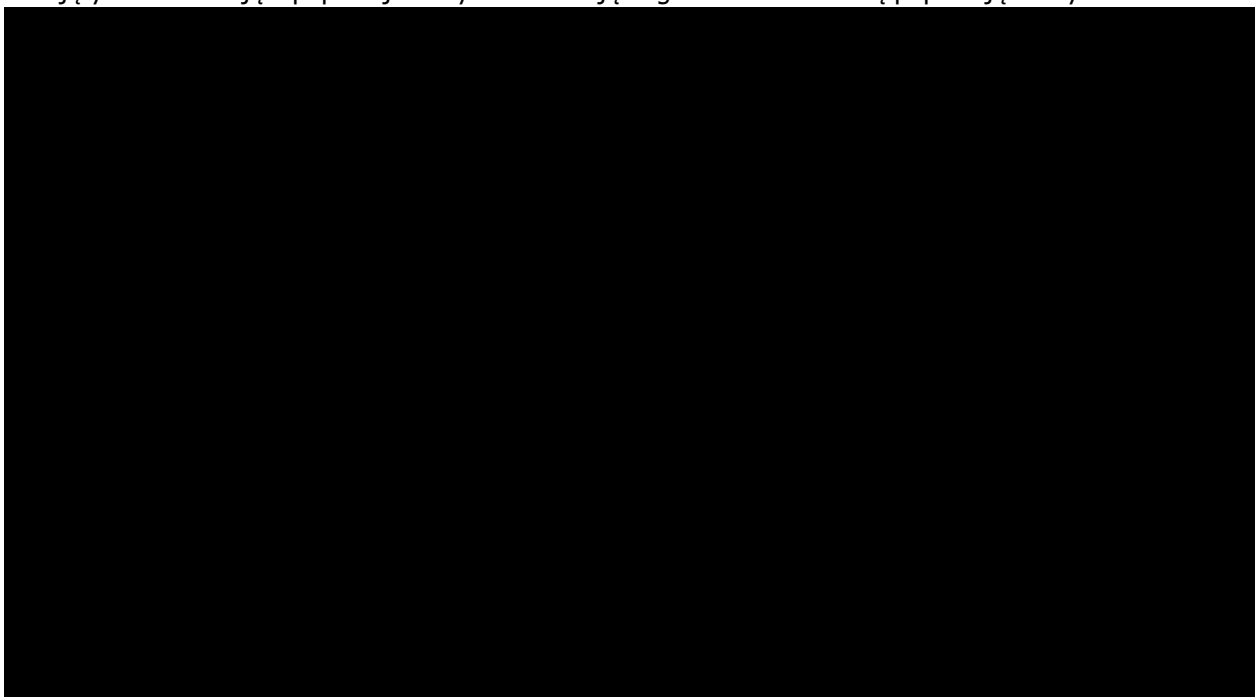
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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

- populację stanowiły dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, 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 powlekane) [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), tj. [REDACTED] (C);

- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a schematami „placebo”
[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 wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentek, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie chorych z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

Od 1 maja 2021 roku olaparyb jest refundowany 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.



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 BIA.



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

W chwili obecnej, pacjentki z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania wnioskowanej technologii (tylko pacjentki z rakiem nowo zdiagnozowanym i mutacją *BRCA* po uprzedniej chemioterapii opartej o platyny, ale bez bewacyzumabu oraz pacjentki z rakiem nawrotowym mają możliwość stosowania olaparybu). Mając powyższe na uwadze w scenariuszu istniejącym konserwatywnie założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentek [redacted]

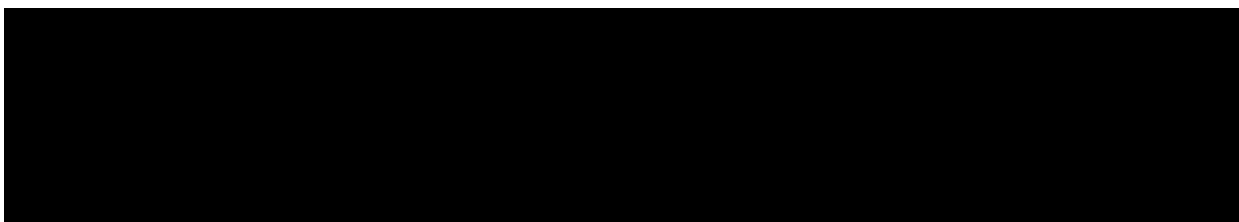
W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu refundacji ceny ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41].

Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [169].

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



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

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

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych po 150 mg lub 100 mg olaparybu w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii [37], [40].

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce [37]. Niemniej jednak wnioskowana technologia (olaparyb pod postacią tabletek powlekanych) oraz olaparyb pod postacią kapsułek refundowane są 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]).

Na tej podstawie uznano, że refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Zgodnie z art. 15 ust 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony

mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności.

Zapisy art. 15 ust 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii. W przypadku wnioskowanej technologii i tej samej technologii w grupie 1149.0 nie istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania, drodze podawania i postaci farmaceutycznej. Różnica dotyczyła wyłącznie wskazania do objęcia refundacją (niniejsza analiza dotyczy rozszerzenia obecnie refundowanego wskazania).

Co więcej, nazwa grupy limitowej nie odnosi się do konkretnej nazwy schorzenia. Należy zatem przyjąć, że istnieje możliwość umieszczenia leku Lynparza® we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym w tej samej grupie limitowej, w której lek ten jest już objęty refundacją.

Biorąc pod uwagę brzmienie art. 15 ust. 2 ww. ustawy należy zauważyć, iż odnosi się on do tych samych wskazań lub przeznaczeń leku, natomiast wskazanie refundacyjne leku Lynparza® (rak jajnika, populacja HRD+) jest inne niż wskazanie obecnie refundowane (rak jajnika, populacja BRCA+). Jednak w świetle ustalenia przez Ministra Zdrowia nazwy grupy limitowej nieodnoszącej się do nazwy choroby, a opartej o typ leków, art. 15 ust 2 należy interpretować właśnie w świetle nazwy nadanej grupie limitowej 1149.0 przez Ministra Zdrowia.

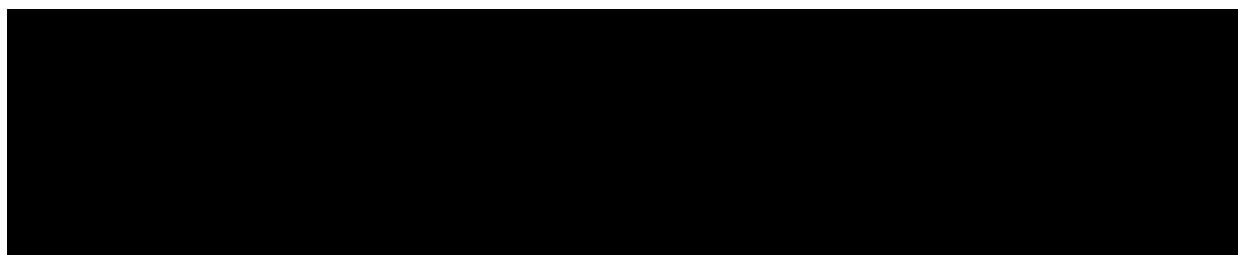
Przyjęto, że kalkulacja limitu finansowania we wnioskowanej grupie limitowej uwzględniać będzie aktualnie obowiązujące zasady w grupie 1149.0, tj. odmienne schematy dawkowania olaparybu pod postacią tabletek (zalecana dawka na poziomie 600 mg/d; niższa dawka u pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi – 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]. Oznacza to, że każda prezentacja wnioskowanej technologii (56 tabletek po 150 mg lub 100 mg olaparybu) wystarcza na 14-dniową terapię. Aktualnie refundowany lek olaparybu (448 kapsułek po 50 mg) wystarcza na 28-dniową terapię. W takiej sytuacji, limit finansowania wnioskowanej technologii (obydwu jej prezentacji) będzie równy połowie limitu refundacji leku olaparybu pod postacią kapsułek, niezależnie od tego który lek wyznaczał będzie podstawę limitu we wspólnej grupie. Mając na uwadze spełnienie wymogów, o których mowa w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (§ 6.

ust. 1 pkt 9) przyjęto, że podstawę limitu wyznaczać będzie obecnie refundowana postać leku olaparyb, tj. kapsułki (EAN: 05902135480052).

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”



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



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

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.

Aspekt	Wartość
Wnioskowana technologia	
Nazwa handlowa	Lynparza®
Substancja czynna	<i>olaparibum</i>
Kod ATC	L01XX46 (L01XK01 od 25.10.2021) [33]
Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu	16 grudnia 2014 roku (olaparyb, kapsułki) 12 czerwca 2019 roku (tabletki we wnioskowanym wskazaniu; nr EU: EU/1/14/959/002 i EU/1/14/959/004 – 17 września 2020 roku)
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane
Zawartość opakowania	56 tabletek po 150 mg lub 100 mg
Kod(y) EAN	05000456031318, 05000456031325
DDD	Brak [33]; przyjęto PDD na poziomie 4 tabletek na dobę
Kategoria dostępności leku	Rpz
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca AB
Sugerowany sposób finansowania	

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 BIA.



Aspekt	Wartość
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
Grupa limitowa	istniejąca, „1149.0, Olaparyb”
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatny (art. 14 ustawy [30])
Sposób kalkulacji limitu finansowania	Liniowa, zależna od zawartości zalecanych dobowych dawek olaparybu, niezależnie od postaci (kapsułki 16 kaps./d; tabletki 4 tabl./dobę)

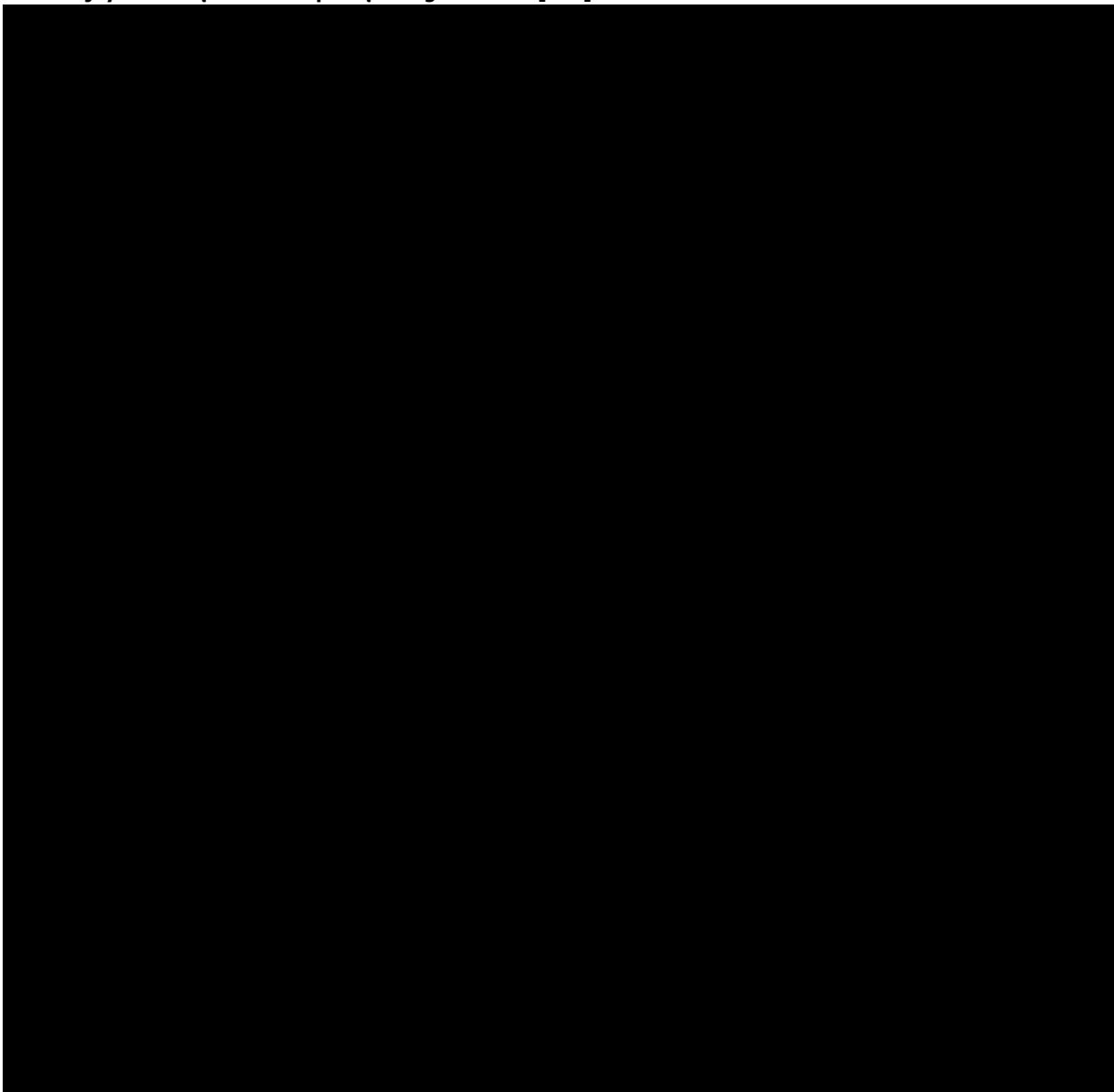
Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] uwzględniono stosowanie olaparybu w zalecanej dawce 600 mg na dzień (4 tabletki po 150 mg na dzień) wśród chorych u których lek nie powoduje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

W opracowaniu uwzględniono stosowanie olaparybu (niezależnie od postaci farmaceutycznej) do momentu rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby, zakończenia horyzontu czasowego analizy lub zgonu, zgodnie z wynikami modelowania w zakresie czasu do dyskontynuacji leczenia [169]. Uwzględniono także kryterium zakończenia leczenia po 2 latach stosowania wnioskowanej technologii w raku nowo zdiagnozowanym przy braku radiologicznych dowodów na występowanie choroby po 2 latach leczenia (leczenie powyżej 2 lat kontynuują pacjentki z częściową odpowiedzią na leczenie, odnoszące korzyści kliniczne ze stosowania olaparybu) [57].

Przy ocenie długości stosowania wnioskowanej technologii obliczenia oparto na wynikach badania PAOLA-1 (dane dostarczone wraz z modelem centralnym).

Dane dotyczące czasu do dyskontynuacji leczenia olaparybem (pod postacią odsetka pacjentek kontynuujących leczenie w kolejnych miesiącach okresu obserwacji), uwzględniające dojrzałe dane z badania klinicznego PAOLA-1 (tj. bez ekstrapolacji; por. informacje w [169]) przedstawiono na rysunku poniżej.

Tabela 2. Uwzględnione w analizie dane dotyczące odsetka pacjentek kontynuujących leczenie olaparybem w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia tego leczenia [169].



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

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

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 BIA.



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

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30].

Co więcej, w ramach analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [169] nie zidentyfikowano istotnych kategorii kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy.

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

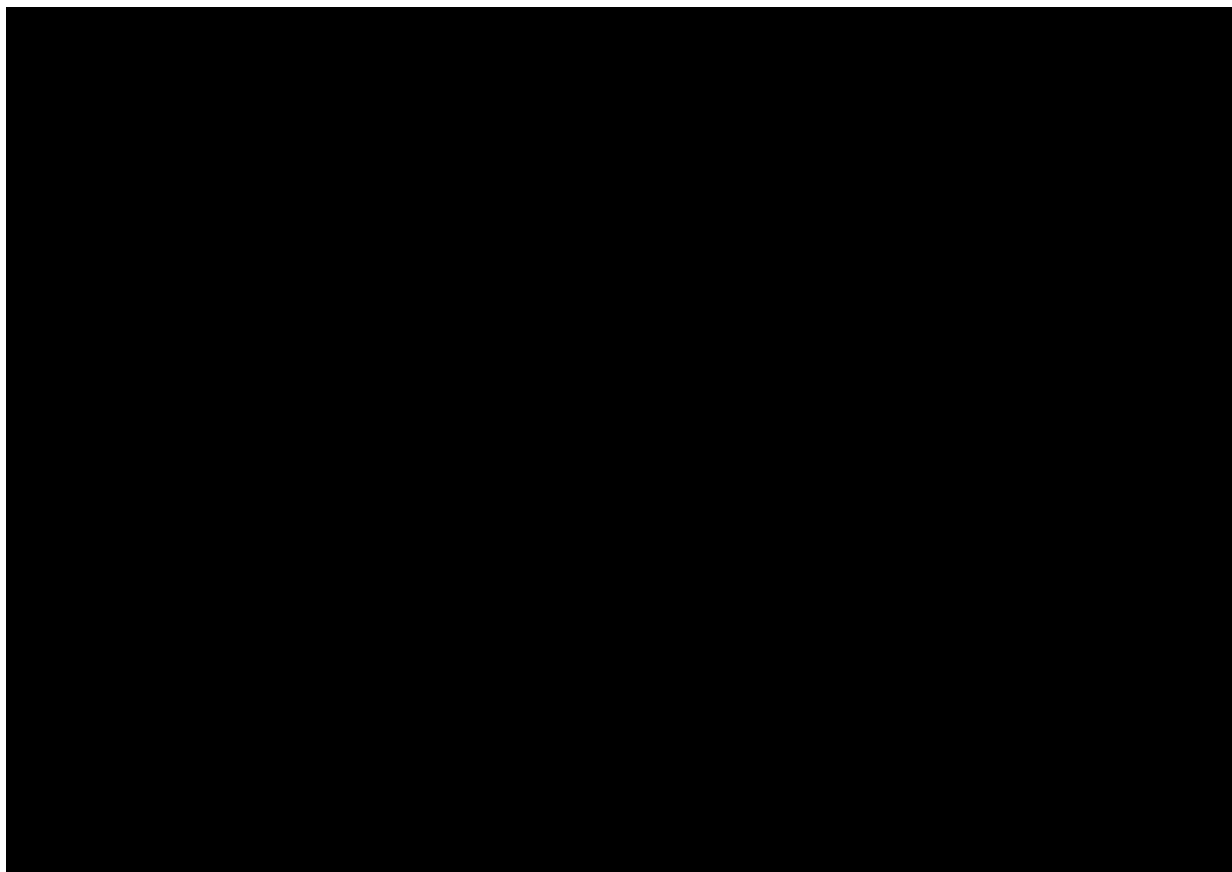
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

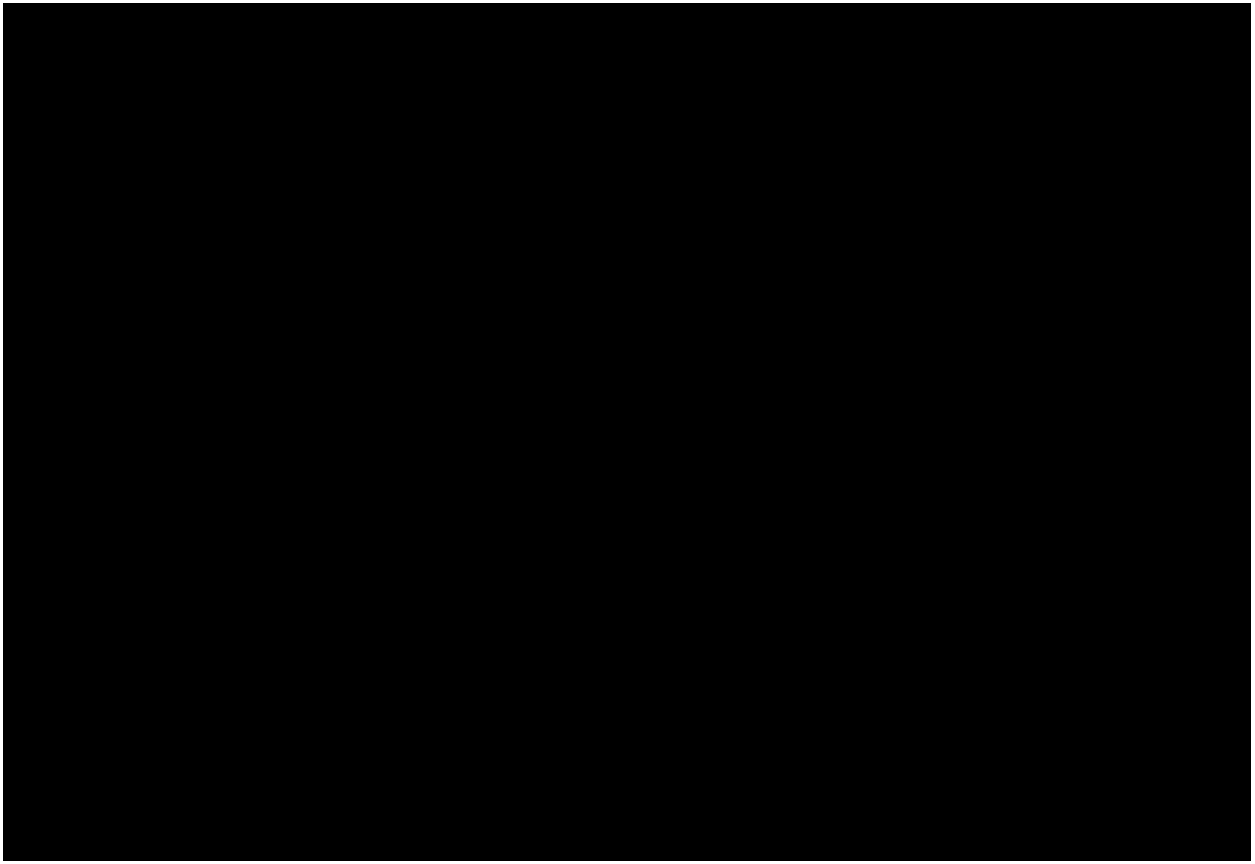
Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii).

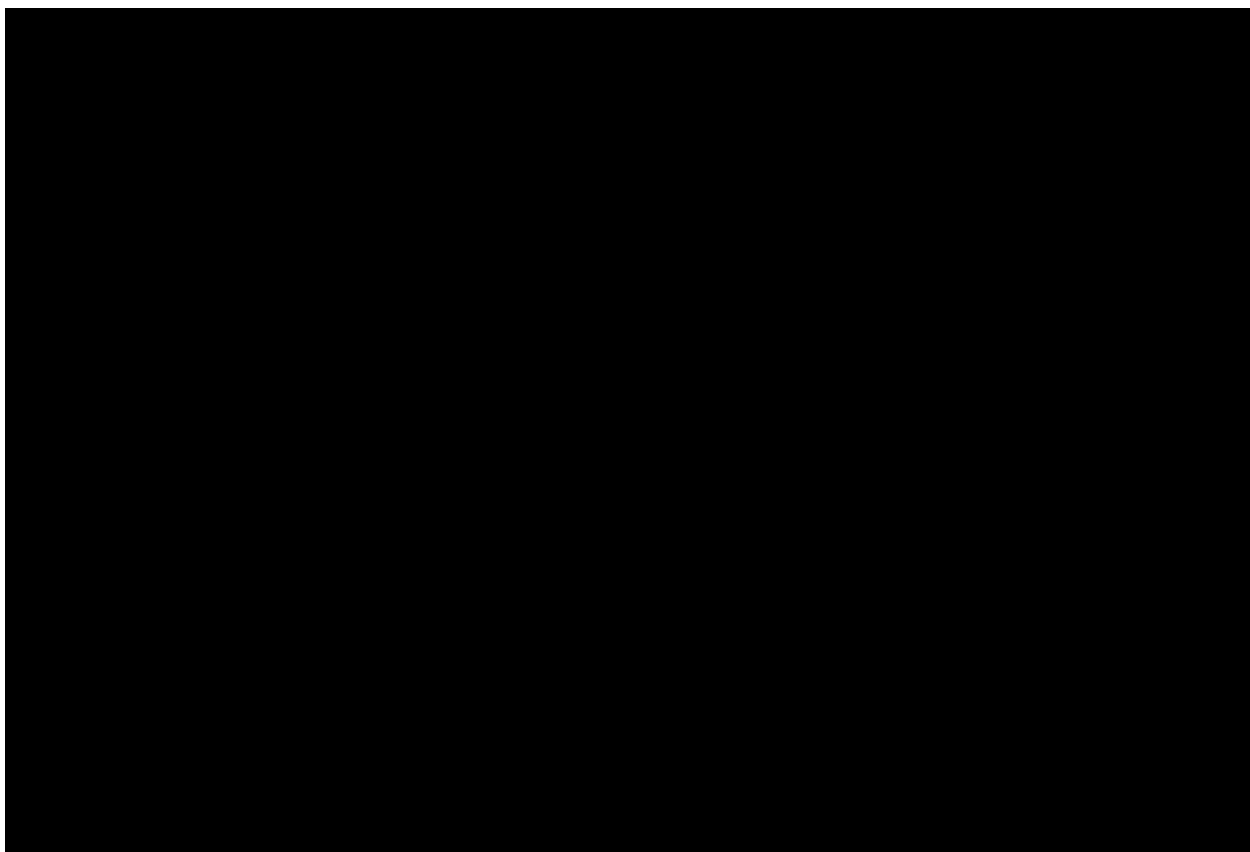
Można przypuszczać, że ze względu na charakter dawkowania wnioskowanej technologii w leczeniu nowo zdiagnozowanych nowotworów (powyżej 2 lat tylko u chorych z częściową odpowiedzią; średni okres stosowania leku wynoszący 20,9 miesiąca) oraz refundację olaparybu wśród pacjentek z mutacją *BRCA* oraz w leczeniu nawrotowego raka moment stabilizacji analizowanego rynku powinien wystąpić szybko.

Przeprowadzone w ramach niniejszej analizy modelowanie wykazało, że liczba pacjentów z analizowanej populacji leczonych w programie lekowym stabilizuje się już pod koniec 2. roku realizacji tego programu, ze zmianą tej liczby wynoszącą poniżej 5% w kolejnym miesiącu (rysunki 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**. Analiza BIA.





Zasadność przyjęcia okresu 2-letniego potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane), stosowanego w analizowanym wskazaniu, będzie obowiązywać przez okres 2 lat po wydaniu decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia.

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów (średni okres stosowania olaparybu w analizowanym wskazaniu wynoszący mniej niż 2 lata; stabilizacja liczby pacjentów leczonych w programie w okresie 2 lat oraz okres obowiązywania decyzji refundacyjnej równy 2 lat), w ramach analizy wpływu na budżet refundacji ceny produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 2 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego i założeniu inicjalizacji proponowanego programu lekowego na początku 2023 roku.

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 BIA.

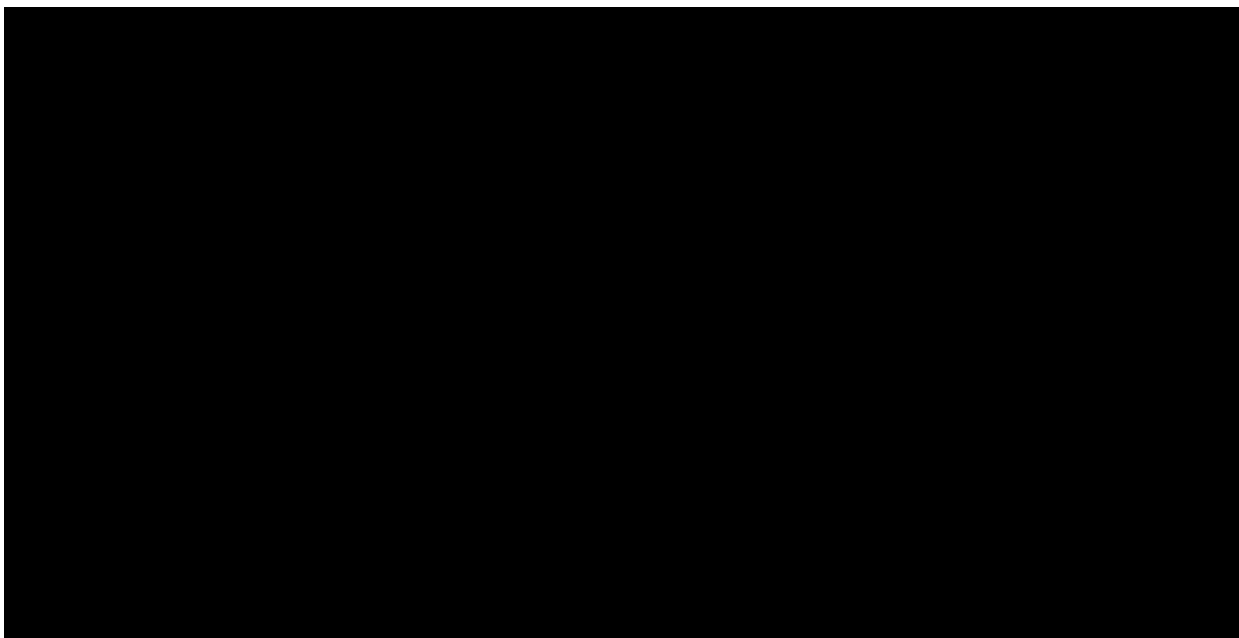


2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

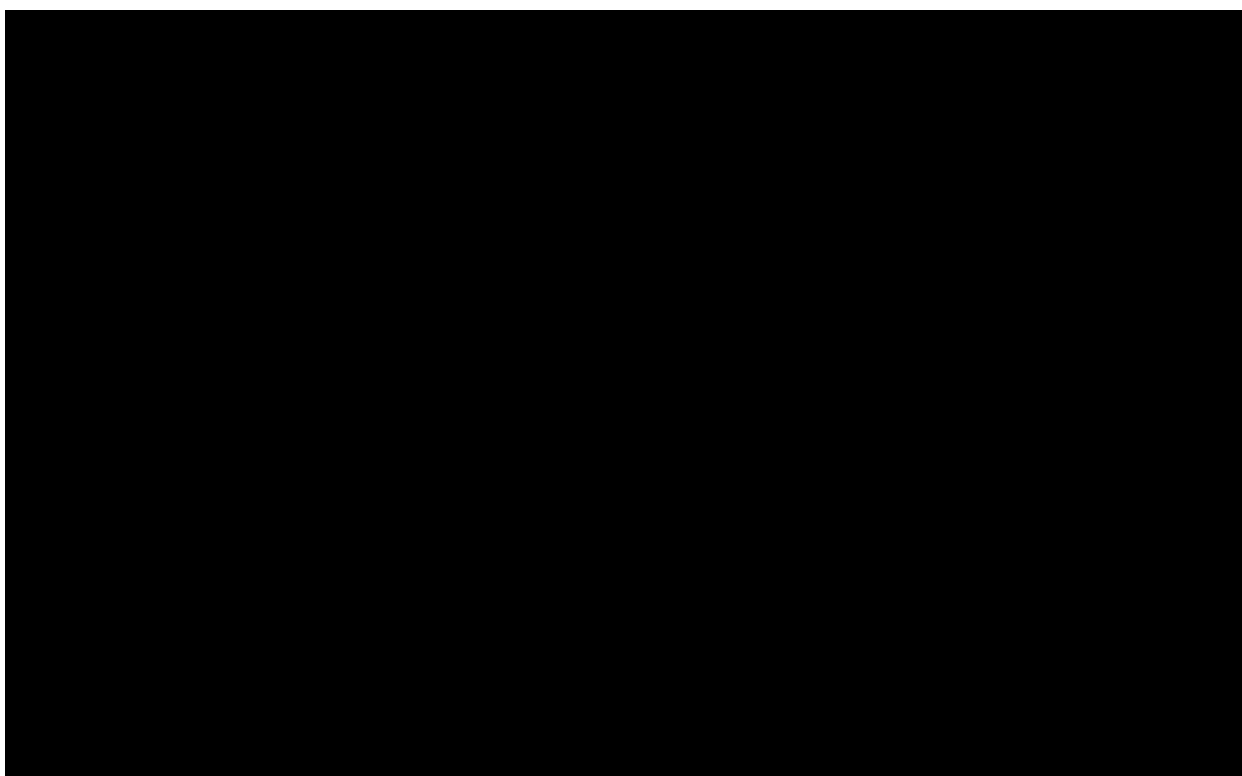
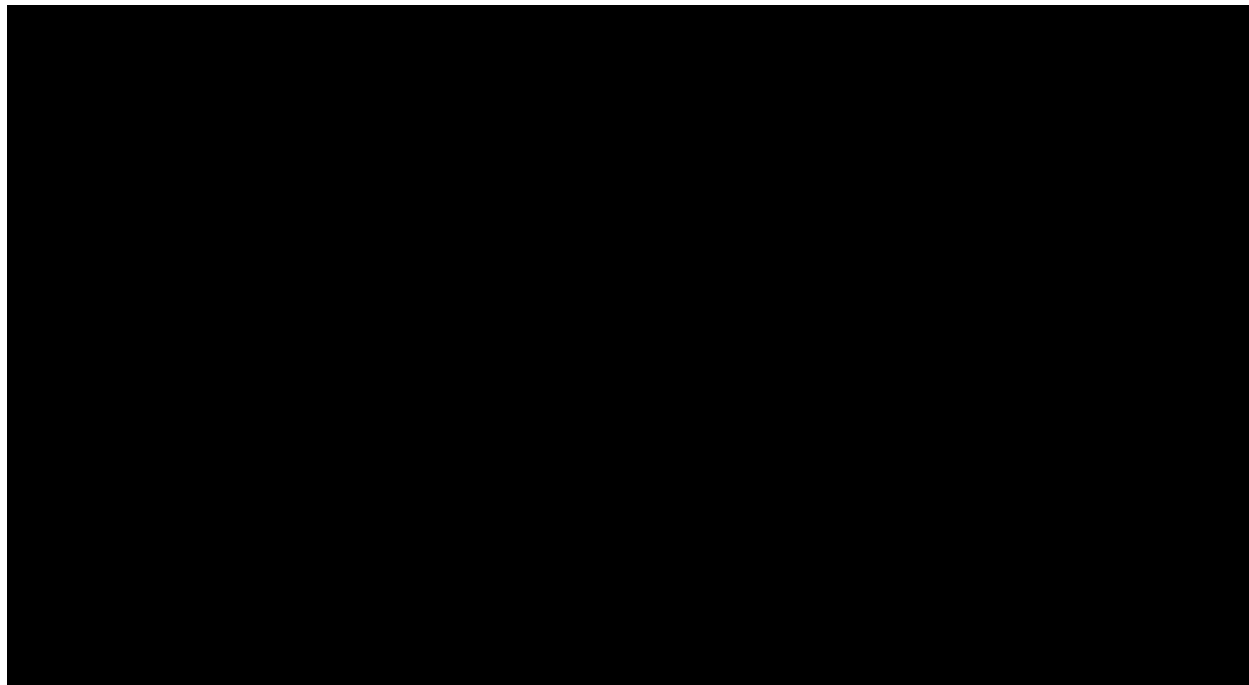
W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentkami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków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

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

Od 1 maja 2021 roku olaparyb w monoterapii jest refundowany 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.



Schemat postępowania uwzględniony w analizie oraz miejsce wnioskowanej technologii w szlaku postępowania z pacjentkami z analizowanej populacji przedstawiono poniżej.



Na uwagę zasługują, że w ramach niniejszego opracowania, w scenariuszu istniejącym pominięto testowanie na obecność mutacji *BRCA* wśród pacjentek poddawanych chemioterapii I linii

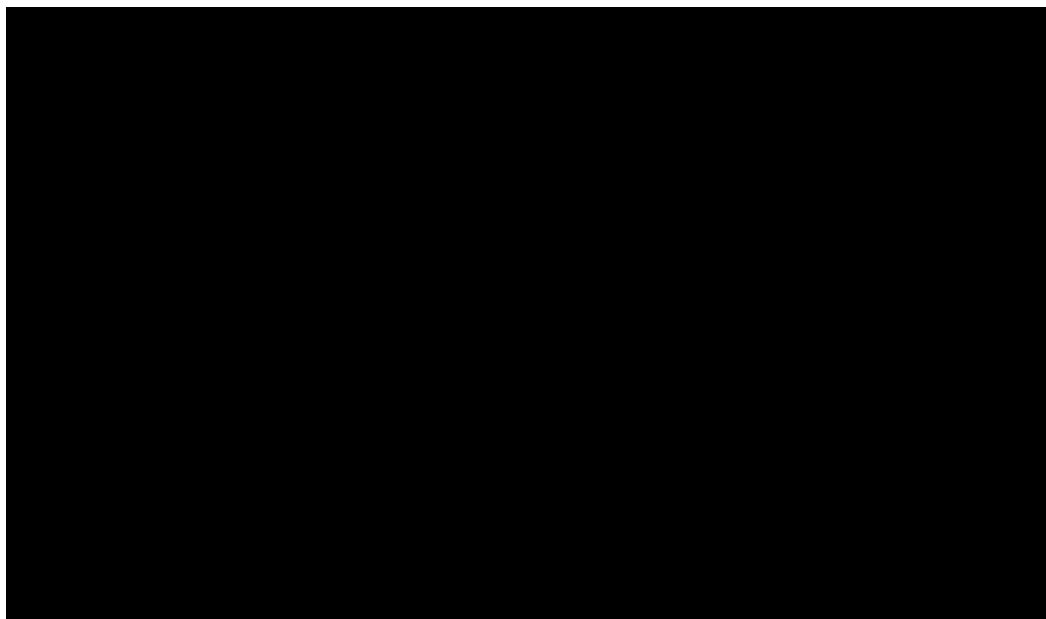
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji **homologicznej**. Analiza BIA.



bewacyzumabem. W chwili obecnej w praktyce klinicznej pacjenci rozpoczynający stosowanie bewacyzumabu w programie B.50 nie rozpoczynają stosowania olaparybu nawet w przypadku obecności mutacji w genie *BRCA*. Wynika to z dwóch aspektów: brak możliwości stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w chwili obecnej w programie B.50. oraz brak możliwości zaprzestania stosowania bewacyzumabu w programie B.50. z powodu wyłącznie dostępności olaparybu wśród pacjentek z mutacją *BRCA* [37].

Co więcej w ramach przeprowadzonych obliczeń (por. rozdział 2.5.2.) założono, że realizacja programu lekowego dla olaparybu wśród chorych z mutacjami *BRCA* od 2021 roku nie będzie wiązała się ze zmniejszeniem wykorzystania bewacyzumabu w programie B.50. (dostępne dane dotyczące okresu sprzed realizacji programu dla olaparybu wśród chorych z mutacjami *BRCA*, tj. do końca 2020 roku, ekstrapolowano na cały horyzont czasowy analizy). Aspekt ten testowano w analizie wrażliwości zakładając 15% i 100% redukcję wykorzystania bewacyzumabu w programie B.50. Niemniej jednak z uwagi na założenia i opinie analityków AOTMiT przedstawione w analizach weryfikacyjnych dla olaparybu i niraparybu [152], [157] w analizie podstawowej pominięto ten aspekt (jest to konserwatywne podejście, gdyż redukcja liczby pacjentów leczonych bewacyzumabem zwiększałaby liczbę pacjentów z *BRCA+* stosujących olaparyb w monoterapii (obecnie refundowane wskazanie) w ramach obydwu scenariuszy i zmniejszałaby liczbę pacjentów, którzy mogliby korzystać z wnioskowanej technologii w przypadku proponowanego rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją).

Mając na uwadze wytyczne kliniczne NCCN 2021 [166], ESMO 2020 [167], ASCO 2020 [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 (w analizie podstawowej 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). Schematycznie przedstawiono tę sekwencję na rysunku poniżej.



Testowanie na HRD wśród pacjentek bez uprzedniego testu na *BRCA* uwzględniono wyłącznie w ramach analizy wrażliwości – jest to wariant niezalecany wg wytycznych NCCN 2021 [166], ESMO 2020 [167], ASCO 2020 [168], którego wystąpienie w praktyce klinicznej jest mało prawdopodobne (mało ośrodków medycznych realizujących testy na HRD w Polsce – brak skłonności do mniej wymagającego testowania na mutacje *BRCA* wskazuje na brak skłonności do testowania na HRD).

W ramach oceny liczebności populacji docelowej określono zarówno liczebność populacji pacjentek, które w chwili obecnej mają możliwość stosowania olaparybu w monoterapii (pacjentki z *BRCA+*, niestosujące bewacyzumabu) jak i pacjentki, które będą mogły korzystać z wnioskowanej technologii w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia. Obliczenia przeprowadzono wyłącznie z uwzględnieniem tej drugiej grupy chorych (wyniki pierwszej grupy chorych takie same w obydwu porównywanych scenariuszach).

W scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentek z analizowanej populacji [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted] [169].

W nowym scenariuszu założono dodanie olaparybu do ww. postępowania [redacted]
[redacted] W analizie przyjęto, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu spowoduje jej wykorzystanie u

wszystkich pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem, u których w danym roku możliwe jest rozpoczęcie jej stosowania (100% „przejęcie” pacjentów w nowym scenariuszu). Wydaje się, że w przypadku braku alternatywy terapeutycznej i dostępnych dowodów naukowych potwierdzających wysoką skuteczność wnioskowanej technologii względem schematów „placebo” [41], stosowanie wnioskowanej technologii dotyczyć będzie wszystkich pacjentek, u których wykazano spełnienie kryteriów realizacji proponowanego programu lekowego.

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

Niektóre pacjentki z nowo zdiagnozowanym rakiem, u których nastąpi progresja/nawrót choroby (i zmiana klasyfikacji raka na nawrotowy) mogą się kwalifikować do stosowania olaparybu w raku nawrotowym (zgodnie z wynikami modelu analizy ekonomicznej [169] w okresie 2 lat obserwacji 24,2% pacjentek z analizowanej populacji stosuje inhibitor PARP w leczeniu raka nawrotowego, przy braku stosowania olaparybu po chemioterapii I linii). Te pacjentki w scenariuszu istniejącym stosują olaparyb (tj. w przypadku następującej sekwencji zdarzeń: diagnoza raka → chemioterapia I linii → odpowiedź na chemioterapię → brak leczenia podtrzymującego olaparybem nowo zdiagnozowanego raka → nawrót/progresja choroby po 6 miesiącu od zakończenia leczenia = klasyfikacja do raka nawrotowego → chemioterapia II linii → odpowiedź na chemioterapię i pozytywny wynik na obecność mutacji *BRCA* → leczenie podtrzymujące olaparybem [37], [135], [136]).

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

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [169] w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między stosowaniem wnioskowanej technologii a komparatorami w zakresie efektów

zdrowotnych. W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe skuteczności klinicznej porównywanych interwencji. Uwzględniono wyniki modelu Analizy ekonomicznej [169] pod postacią miesięcznego kosztu lub zużycia zasobu medycznego, będącego konsekwencją różnicy w skuteczności porównywanych interwencji.

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, *status quo*);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”);
- oszacowanie różnicy między ww. prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3],
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

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

2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

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

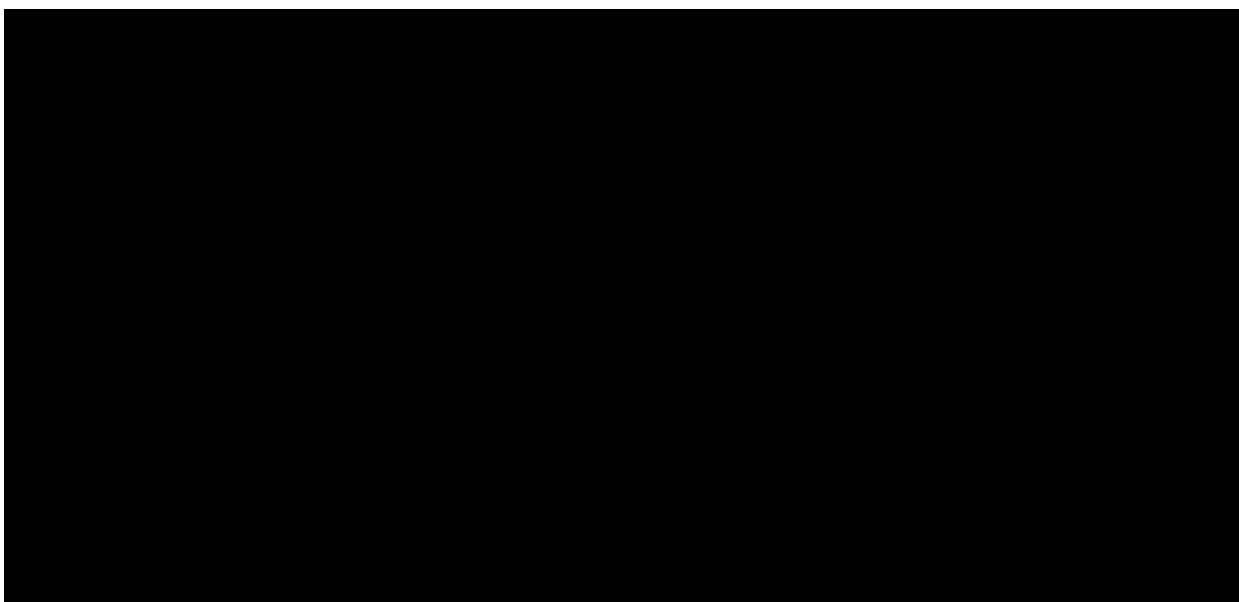
- leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny (wskazanie numer 1 – 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 pacjentek 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 21 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);

- monoterapię w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji *BRC*A1/2 (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 wskazanania 3., dlatego nie przedstawiano oszacowań populacyjnych odnoszących się do pozostałych wskazań.

W chwili obecnej wnioskowana technologia (Lynparza[®], olaparyb, tabletki powlekane) nie jest finansowana ze środków publicznych [37] we wnioskowanym wskazaniu. Jej wykorzystanie jest refundowane w ramach wskazanania 1. oraz 2. (por. rozdział 2.4.).



W opracowaniu wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [169]. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentek zgodne z założeniami i wynikami tego modelu.

Uwzględniono dane dotyczące uczestniczek badania o akronimie PAOLA-1 mających pozytywny wynik testu na HRD [158] (średni wiek 60,2 lata; średnia powierzchnia ciała 1,69 m²; średnia masa ciała 63,3 kg, 62,3% pacjentek z *BRC*A+).

Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badania oraz zbieżność odsetka mutacji *BRC*A wśród uczestników tego badania (62,3%) oraz populacji docelowej uwzględnionej w analizie (63,1%; z zakresem od 52,4% do 83,6% w roku 1. oraz 53,5% z zakresem od 45,8% do 71,7% w roku 2.)

można uznać, że dane z tego badania odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii.

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

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

W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku każdego roku (liczbę pacjentek mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [169].

Wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [169] pod postacią miesięcznego zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjentkę rozpoczynającą leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

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

- liczby zdiagnozowanych przypadków raka jajnika (C56 wg ICD-10), raka przestrzeni zaotrzewnowej (C48 wg ICD-10) i raka innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57 wg ICD-10) u kobiet w wieku 15 lat i więcej w latach 1999 – 2018 zgodnie z informacjami z Krajowego Rejestru Nowotworów [56];
- odsetka zaawansowanego raka (rak regionalny lub dystalny) wśród kobiet zdiagnozowanych w 2016 roku [62];
- odsetka pacjentek z mutacjami genów *BRCA* określonego na podstawie wyników badania Ratajska 2017 [153];
- odsetka pacjentek z HRD określonego na podstawie wyników badań PAOLA-1 [158], PRIMA [159] oraz innych źródeł [40];
- odsetka chorych z rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (G2 lub G3) określonego na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce [127], [128], [131], [132], [133];
- odsetka chorych otrzymujących chemioterapię w I linii leczenia określonego na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce [127], [131], [133];

- odsetka chorych z odpowiedzią po chemioterapii I linii określonego na podstawie danych z analizy grupy pacjentek włączanych do badania SOLO-1 [84] dla olaparybu (tylko pacjentki *BRCA+*) prezentowane w analizach przedkładanych uprzednio AOTMiT [152] (dane dotyczące etapu oceny spełniania kryteriów włączenia do badania SOLO-2; brak analogicznych danych dla badania PAOLA-1);
- odsetka chorych, u których przeprowadzane są testy genetyczne na obecność mutacji genu *BRCA* określonego na podstawie założeń analizy przedkładanej AOTMiT [152];
- odsetka chorych u których przeprowadzane są testy na HRD określonego na podstawie danych Wnioskodawcy z innych krajów europejskich.

Uwzględniono źródła danych oraz założenia zbliżone do tych wykorzystywanych w ramach innych analiz dotyczących stosowania inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym po I linii chemioterapii, które były przedkładane AOTMiT [152], [157].

Na podstawie ww. danych określono liczbę pacjentek, które co roku mogą rozpoczynać leczenie olaparybem we wnioskowanym wskazaniu.

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

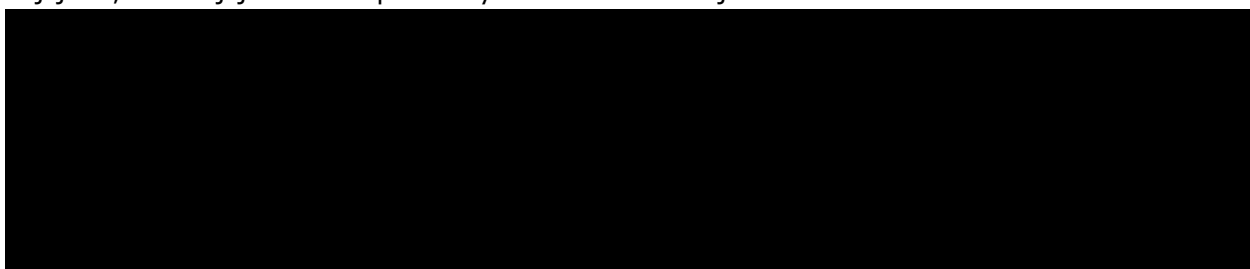
W analizie uwzględniono również konsekwencje stosowania olaparybu (tabletki) po I linii chemioterapii pod postacią mniejszej liczby pacjentek z rakiem nawrotowym rozpoczynających leczenie olaparybem. Aspekt ten wynika z faktu, iż stosowanie olaparybu (tabletki) po I linii chemioterapii uniemożliwia ponowne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

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

Na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [169] określono liczbę pacjentek, u których uniknięto stosowania olaparybu w leczeniu raka nawrotowego.

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

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



Liczebność populacji chorych na raka piersi, raka gruczołu krokowego, gruczolakoraka trzustki lub nawrotowego raka jajnika nie była szacowana w ramach niniejszego opracowania, gdyż populacje te nie stanowią przedmiotu oceny w analizach przedkładanych AOTMiT.

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

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

Tym samym na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [56] ustalono liczbę zachorowań na raka jajnika (C56 wg ICD-10), raka przestrzeni zaotrzewnowej (C48 wg ICD-10) i raka innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57 wg ICD-10) u kobiet w wieku 15 lat i więcej w latach 1999 – 2018.

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

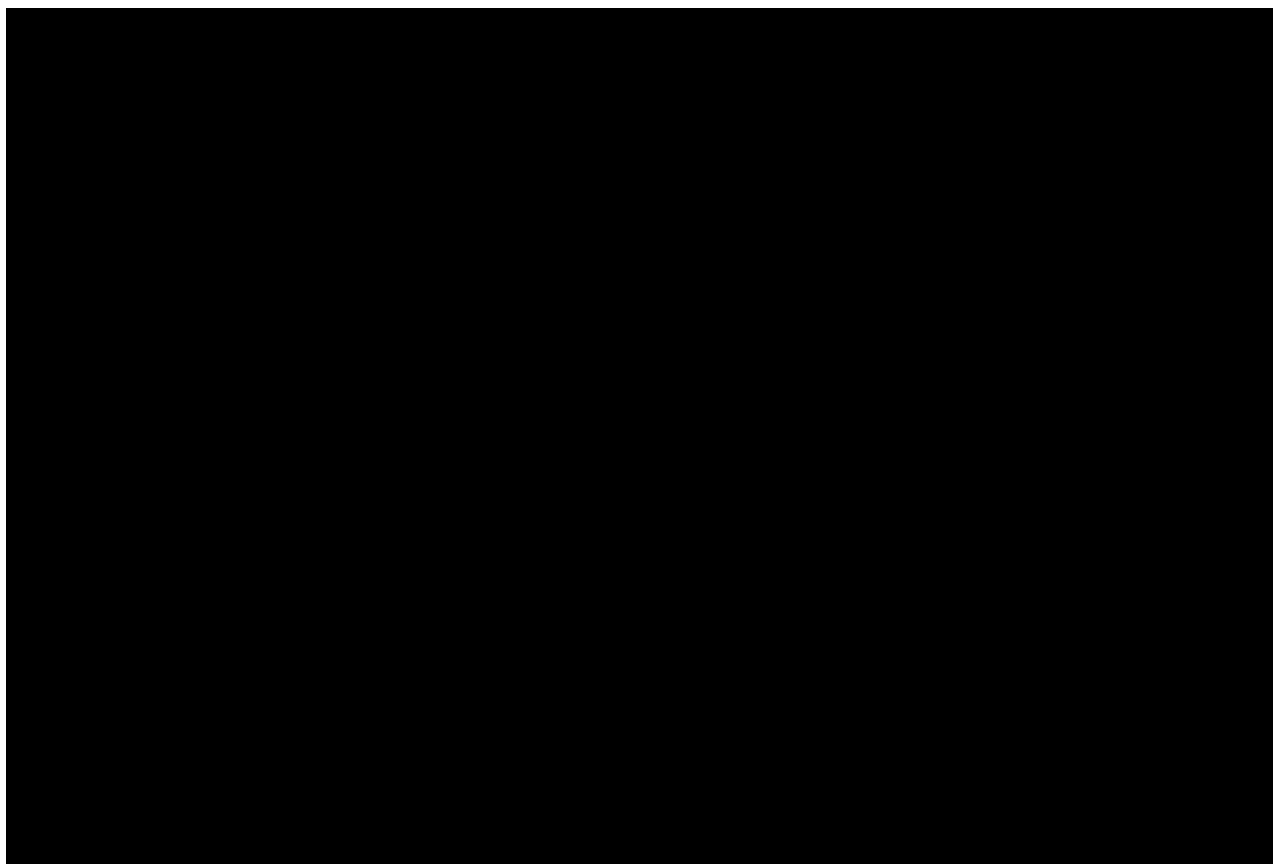
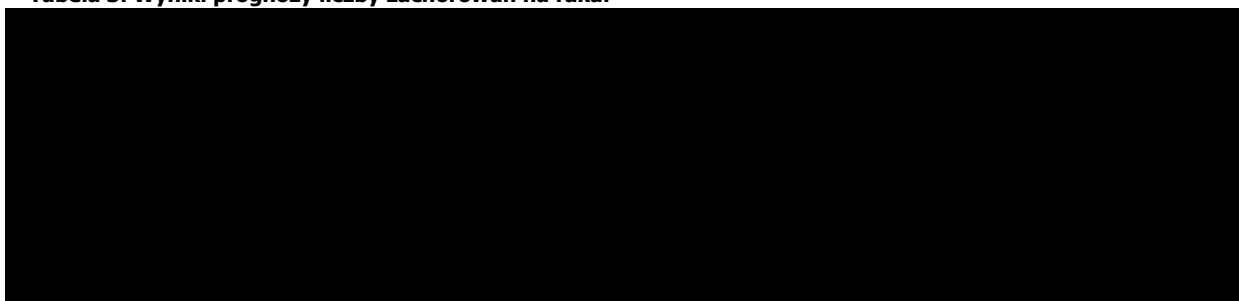


Tabela 3. Wyniki prognozy liczby zachorowań na raka.



Zakładając, że wszystkie przypadki raka sklasyfikowanego jako C48 i C57 wg ICD-10 dotyczą pacjentek z rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (konserwatywne założenie) w następnym kolejności określono odsetek zdiagnozowanych przypadków w stadium zaawansowanym (III lub IV wg FIGO).

W tym celu uwzględniono informacje dotyczące odsetka raka regionalnego lub dystalnego wśród kobiet z diagnozą raka jajnika w Polsce w 2016 roku (62%; **parametr 2**) – uwzględniono najnowsze dostępne

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 BIA.



dane dotyczące chorych z całej Polski [62]. Zbliżony odsetek obserwowano również w województwie podkarpackim w latach 1990-2015 [63] (około 51% raka w stadium III lub IV wg FIGO wśród wszystkich zachorowań na raka jajnika z określonym stadium).

Informacje przedstawione w badaniach Blecharz 2012 [131], Brożek 2008 [132], Ratajska 2017 [153] i Synowiec 2016 [133] wskazują, że stadium III lub IV wg FIGO dotyczy średnio 82,7% pacjentek z rakiem jajnika i mutacją w genie *BRCA* (zakres: 72% – 89,4%). Niemniej jednak wśród pacjentek z mutacją w genie *BRCA* rozpowszechnienie zaawansowanego raka jest wyższe niż wśród wszystkich pacjentek zgłaszanych do Krajowego Rejestru Nowotworów. W niniejszym opracowaniu wykorzystano to samo źródło danych co do oceny liczby zachorowań na raka – wykorzystane dane bezpośrednio dotyczą wszystkich pacjentek raportowanych do Krajowego Rejestru Nowotworów.

Liczbę pacjentów, którzy aktualnie leczeni są bewacyzumabem w ramach programu B.50. określono na podstawie ekstrapolacji rocznej liczby całkowitej pacjentów leczonych bewacyzumabem w latach 2017 – 2020 [106], [107], [108], [149], [150], [151] (**parametr 3**).

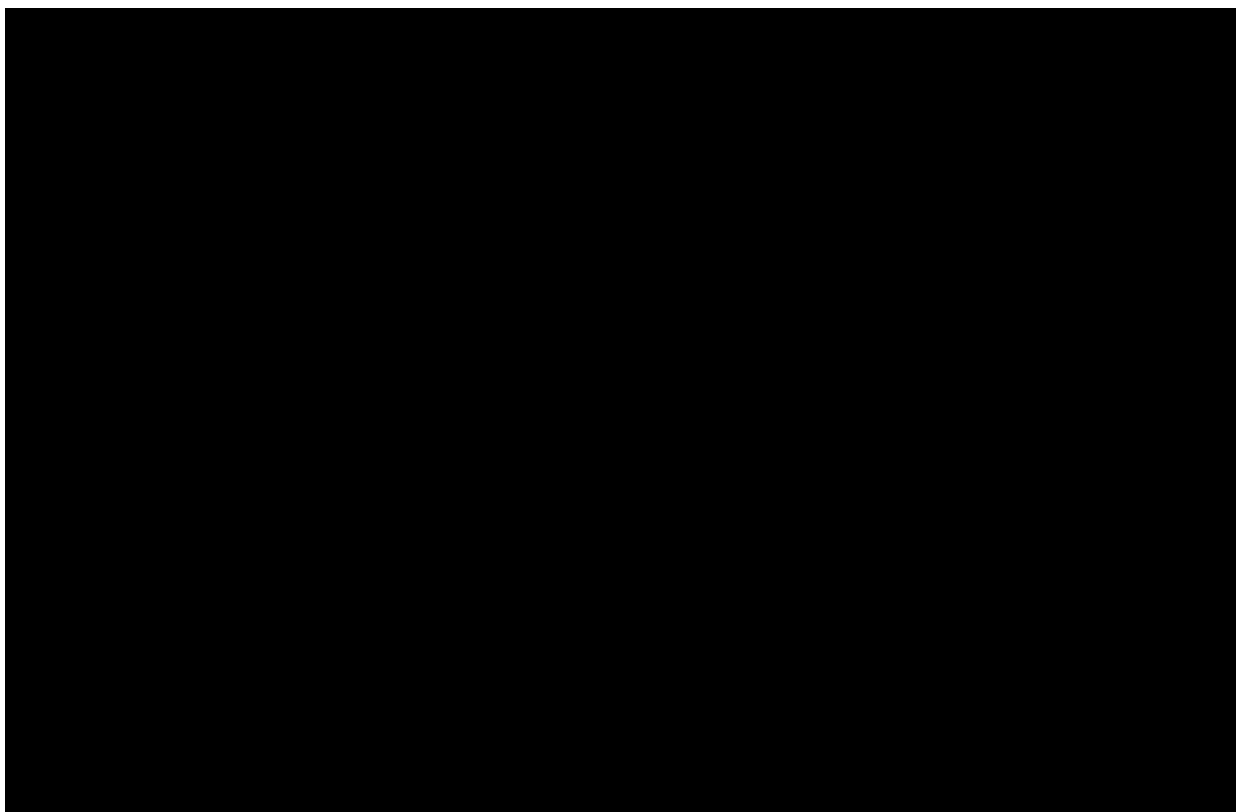
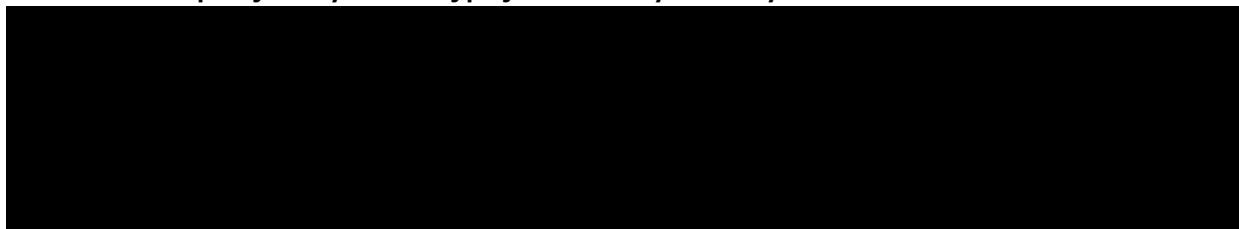
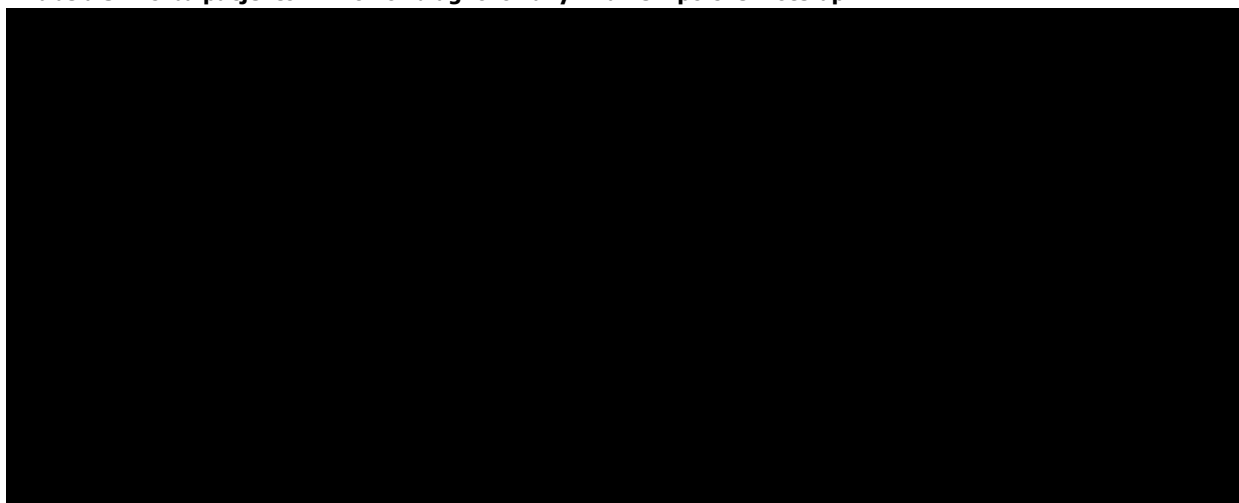


Tabela 4. Ekstrapolacja liczby całkowitej pacjentów leczonych bewacyzumabem.

Ww. liczebności uwzględniają zarówno pacjentów rozpoczynających leczenie bewacyzumabem w danym roku jak i kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich. W celu określenia odsetka pacjentów rozpoczynających leczenie bewacyzumabem w danym roku wśród wszystkich pacjentów leczonych w programie wykorzystano zmiany netto liczby pacjentów między pierwszym a drugim półroczem każdego roku z lat 2017 – 2020 oraz średniego ryzyka dyskontynuacji leczenia określonego na podstawie wyników badania ICON7 [139] (model wykładniczy dopasowany do mediany PFS wynoszącej 19,8 miesiąca sugerował roczne ryzyko na poziomie 34,3%). W ramach tej analizy ustalono, że średnio 84,4% pacjentów leczonych bewacyzumabem w danym roku rozpoczęło to leczenie tego samego roku (zakres od 83,6% do 85,2%; szczegóły w arkuszu „BIA_calculations”; **parametr 4**).

Odsetek chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem otrzymujących chemioterapię I linii określono na podstawie wyników badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce [127], [131], [133]. Wyniósł on 99,3% (zakres: 98% – 100%; **parametr 5**). Iloczyn parametrów 3. i 4. pozwolił określić liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie bewacyzumabem każdego roku horyzontu czasowego analizy. Iloczyn parametrów 1., 2. i 5. pomniejszony o iloczyn parametrów 3. i 4. pozwolił określić liczbę pacjentów rozpoczynających chemioterapię I linii bez bewacyzumabu każdego roku horyzontu czasowego analizy.

Wyniki tych obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem po chemioterapii I linii.

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 BIA.



W ramach analizy podstawowej odsetek chorych z odpowiedzią na chemioterapię I linii został określony na podstawie danych z analizy pacjentek włączanych do badania SOLO-1 dla olaparybu (84% [152]; **parametr 8**). W obliczeniach uwzględniono dane z SOLO-1 prezentowane w analizach przedkładanych uprzednio AOTMiT [152]. Dane te dotyczyły etapu oceny spełniania kryteriów włączenia do badania SOLO-2. Przy braku analogicznych danych dla badania PAOLA-1 lub danych z Polski w obliczeniach uwzględniono dane z badania międzynarodowego o wysokiej liczbie uczestników.

Iloczyn ww. parametru i danych z tabeli powyżej pozwolił określić liczebność poszczególnych subpopulacji pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Obliczoną liczebność grupy następnie pomniejszono o liczebność grupy chorych z nowotworem w stopniu innym niż G2 i G3. Odsetek chorych z rakiem jajnika (C56 wg ICD-10) o niskim stopniu zróżnicowania (G2 lub G3 wg FIGO) określono na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Polsce [127], [128], [131], [132], [133] – średni odsetek wśród pacjentek z mutacją w genie *BRCA* włączonych do tych badań wyniósł 72,0% (zakres: 50,0% – 97,0%; **parametr 9**).

Przy ocenie nowotworów o niskim zróżnicowaniu (stopień G2 lub G3) założono, że kryterium to dotyczy wyłącznie raka jajnika, podczas gdy rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej są wskazaniami do stosowania wnioskowanej technologii ocenianymi niezależnie od stopnia zróżnicowania. W tym celu, na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów [56] określono odsetek zachorowań na raka jajnika (C56) w grupie zachorowań raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, łącznie (C48, C56 lub C57). Na podstawie danych z lat 1999-2018 ustalono, że odsetek ten jest stosunkowo stały i wynosi średnio 93,2% (zakres: 89,9% – 94,6%; **parametr 10**).

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

Tabela 6. Liczba pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem po chemioterapii I linii spełniający kryteria histologiczne i odpowiedzi dla zastosowania olaparybu.

[REDACTED]

W następnej kolejności określono odsetek pacjentek, u których przeprowadzane są testy genetyczne w celu identyfikacji mutacji *BRCA* oraz wśród pacjentek bez stwierdzenia tej mutacji – odsetek przeprowadzenia testów na HRD.

Na podstawie informacji przedstawionych w analizie weryfikacyjnej dla olaparybu [152] ustalono, że w pierwszym roku realizacji programu lekowego wśród chorych z *BRCA+* testom na obecność mutacji *BRCA* poddawanych będzie [REDACTED] pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem. Olaparyb w nowo zdiagnozowanym raku jajnika refundowany jest w leczeniu chorych z *BRCA+* od 1 maja 2021 roku. Tym samym w ramach niniejszego opracowania przyjęto, że w horyzoncie niniejszej analizy testy na obecność mutacji *BRCA* przeprowadzane będą każdego roku wśród [REDACTED] pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem (**parametr 13**).

Zgodnie z zakładaną sekwencją testowania (por. rozdział 2.4.) w opracowaniu wśród pacjentek z negatywnym wynikiem testu na obecność mutacji *BRCA* przeprowadzane będą testy HRD. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

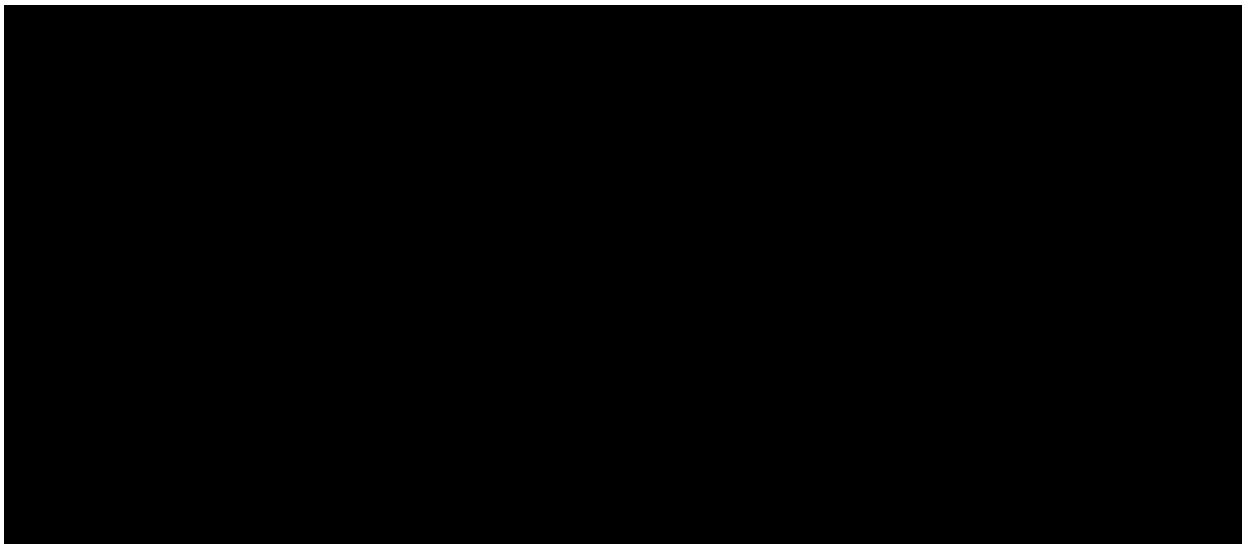
Odsetek występowania HRD wśród pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem określono na podstawie charakterystyk pacjentów włączonych do badań PAOLA-1 [158] i PRIMA [159] oraz informacji przedstawionych w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Ustalono, że średnio HRD występuje u 49,4% pacjentek z analizowanej populacji (agregacja danych z badań PAOLA-1 [158] i PRIMA [159]) z zakresem od 41% do 50,9% (**parametr 15**). Odsetek ten uwzględnia zarówno mutacje *BRCA* jak i również inne HRD wśród pacjentek *BRCA-*.

W ramach analizy dla olaparybu w leczeniu pacjentek z *BRCA+* [152] (na podstawie agregacji informacji ze źródeł [79], [80], [127], [128], [129], [130], [131], [132], [133], [134]) określono, że odsetek

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 BIA.

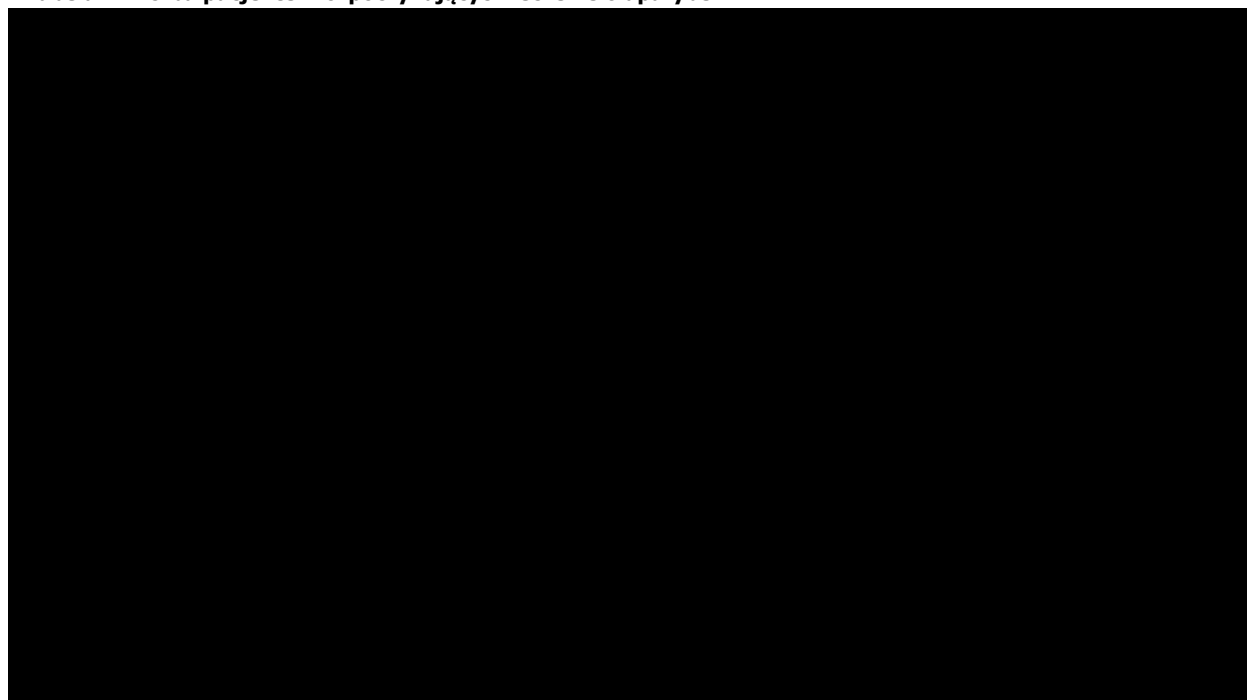


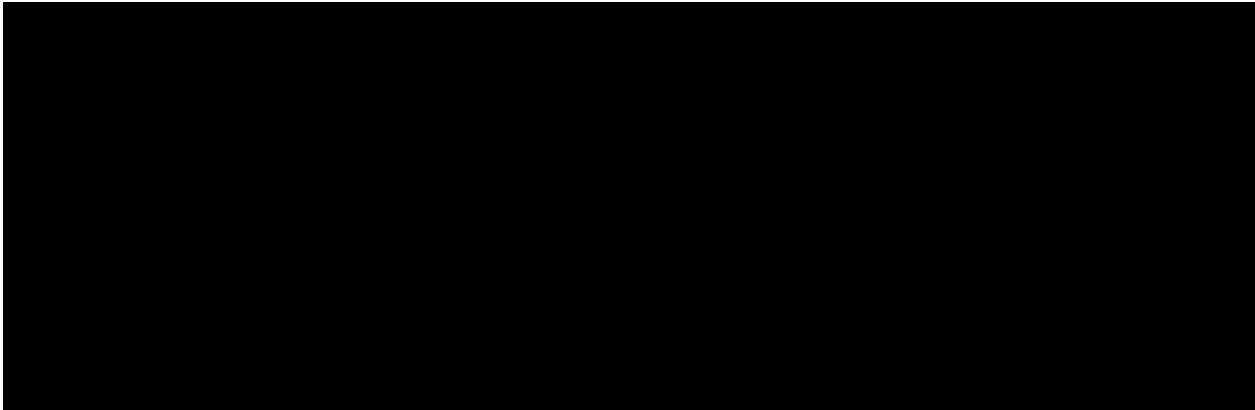
mutacji w genie *BRCA* wynosi: 17,7% (zakres: 8,8% – 19,9%). Niemniej jednak eksperci kliniczni ankietowani na potrzeby analiz dla niraparybu [157] wskazali, że w chwili obecnej odsetek pozytywnych wyników testów na obecność mutacji *BRCA* jest wyższy. Biorąc pod uwagę powyższe założono, że wynosi on na poziomie wyników badania Ratajska 2017 [153] (24,8%; **parametr 17**).



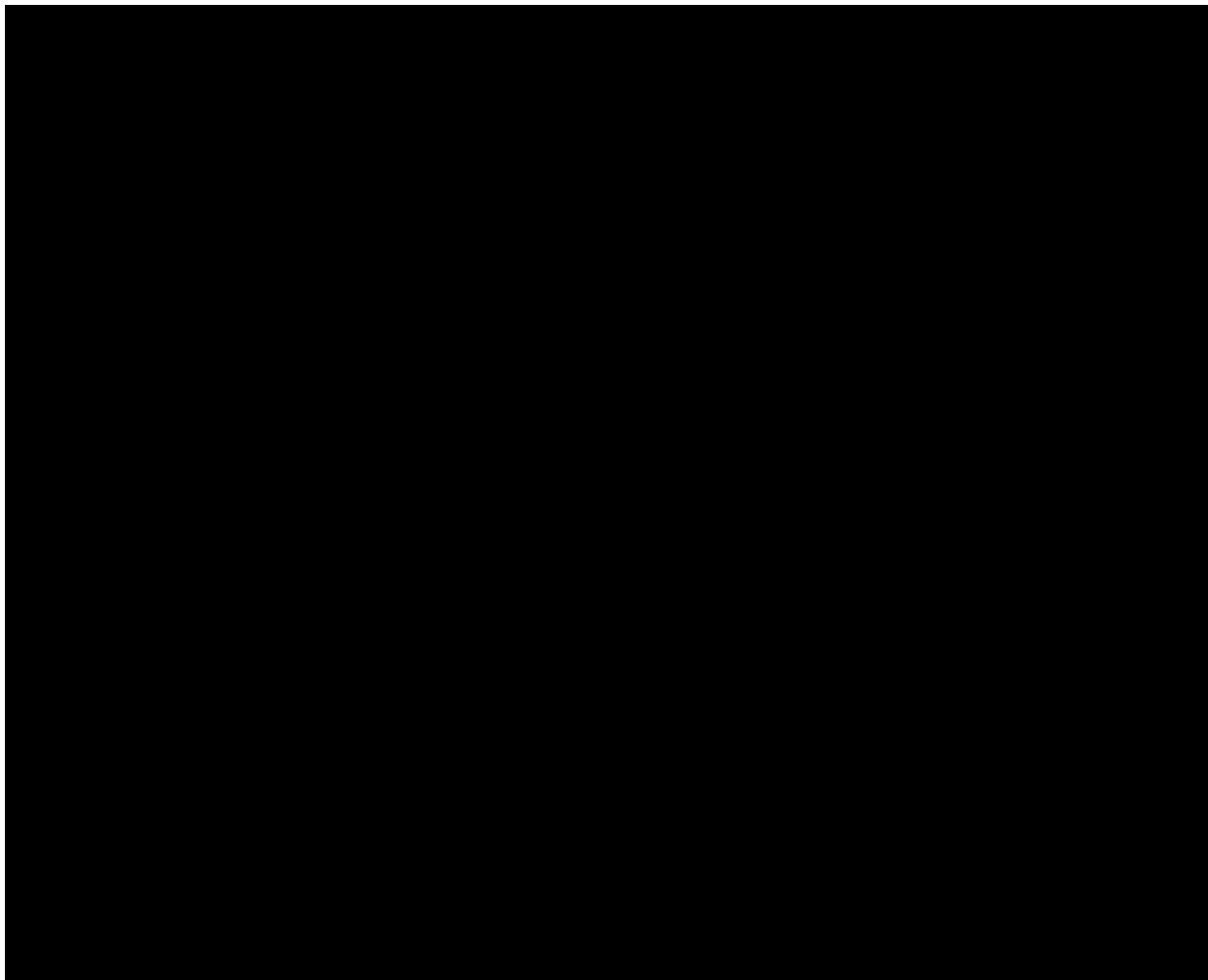
Wyniki obliczeń liczby pacjentek mogących rozpocząć leczenie olaparybem w ramach porównywanych scenariuszy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

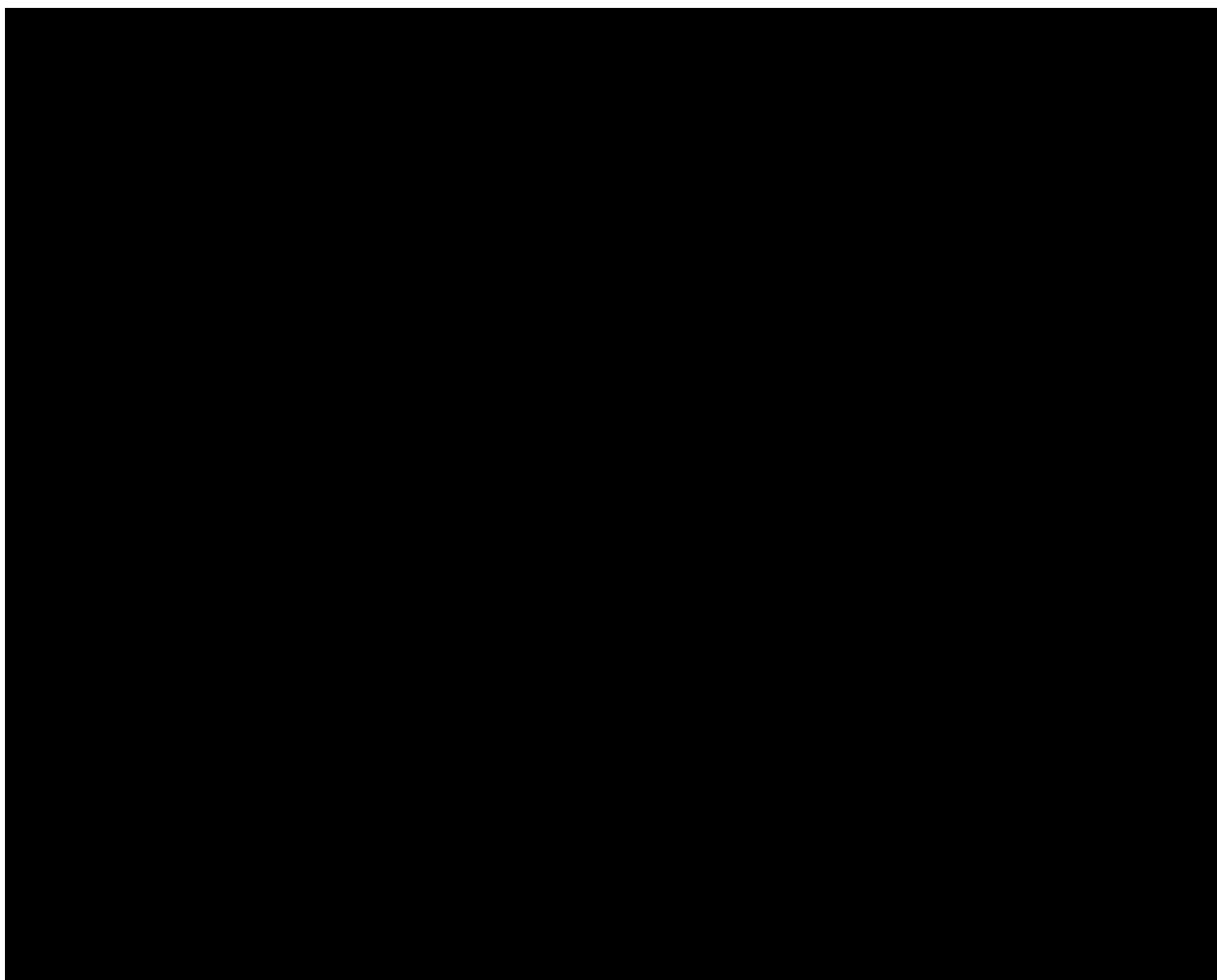
Tabela 7. Liczba pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem.

A large, solid black rectangular area that completely obscures the content of Table 7, which would have provided the number of patients starting olaparib treatment under different scenarios.



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 BIA.





Podsumowując przeprowadzoną ocenę liczebności populacji docelowej należy zaznaczyć, że na potrzeby obliczeń przyjęto:

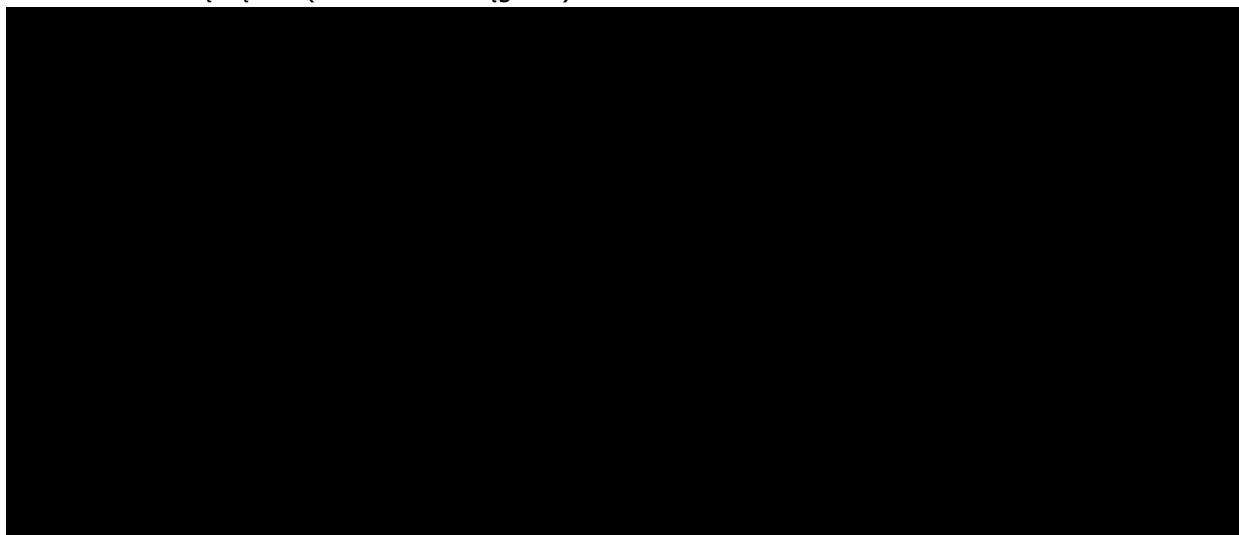
- stabilizację rynku sprzedaży bewacyzumabu wśród pacjentów z rakiem jajnika (większość pacjentów kwalifikujących się do programu jest leczona, świadczy o tym stabilna liczba pacjentów w programie – zmiany rok do roku <3%);
- brak testu na *BRCA* wśród pacjentów włączanych w chwili obecnej do programu dla bewacyzumabu (w praktyce: brak dyskontynuacji bewacyzumabu w przypadku *BRCA+* i brak rozpoczęcia leczenia olaparybem po chemioterapii z bewacyzumabem w chwili obecnej nawet wśród *BRCA+*);
- sekwencję testowania na HRD: w pierwszej kolejności test na *BRCA*; u pacjentów bez mutacji *BRCA* uwzględniono test na HRD;
- zastosowanie tylko olaparybu z bewacyzumabem po rozpoczęciu leczenia bewacyzumabem jest możliwe (program lekowy nie umożliwi monoterapii olaparybem, jeśli pacjentka była uprzednio leczona chemioterapią i bewacyzumabem);

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 BIA.



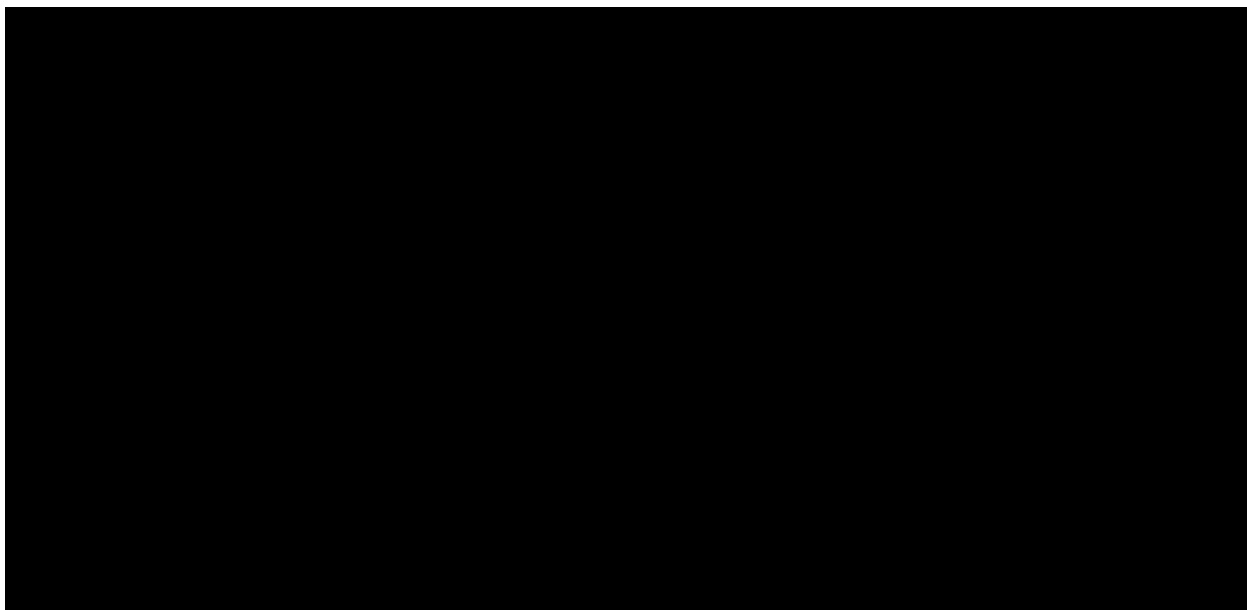
- przy ocenie odsetka *BRCA+* i *HRD+* założono co najmniej taką samą czułość testu na *HRD* w zakresie identyfikacji mutacji *BRCA* jak testu na obecność mutacji *BRCA*:
 - *BRCA+* niezidentyfikowane testem *BRCA* będą identyfikowane testem *HRD*
 - *BRCA+* identyfikowane przez test *BRCA* będą również identyfikowane przez test *HRD*
- założono podobny odsetek odpowiedzi, postaci histologicznych, stopnia zaawansowania wśród wszystkich pacjentów niezależnie od rodzaju chemioterapii I linii, stosowania bewacyzumabu czy poszczególnych grup pacjentek należących do populacji docelowej (np. taki sam odsetek odpowiedzi na chemioterapię wśród pacjentek *HRD+* i *BRCA+*).

W ramach analizy dla olaparybu stosowanego w monoterapii wśród pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem i *BRCA+* [152] ustalono, że do rozpoczęcia leczenia podtrzymującego po I linii chemioterapii kwalifikować się będzie (wartości zaokrąglone):



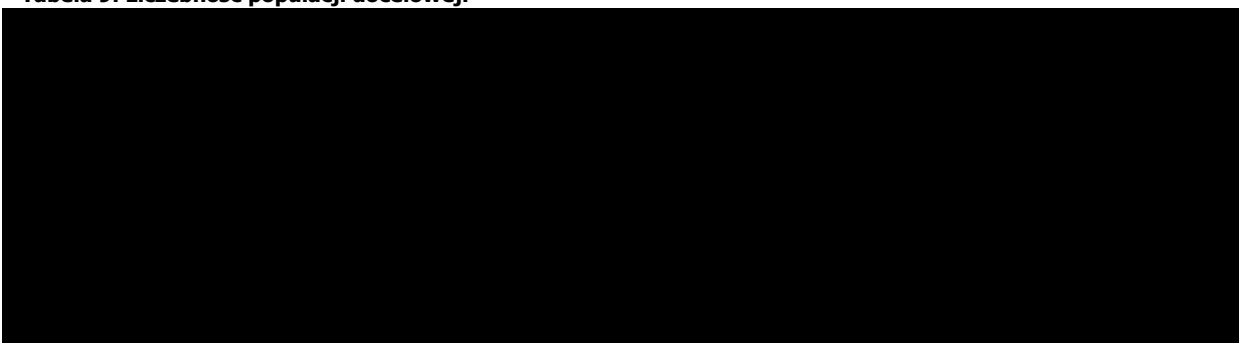
W celu określenia liczby pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego analizy oraz liczebności całkowitej populacji docelowej oraz określenia unikniętych terapii raka nawrotowego olaparybem uwzględniono wyniki modelu analizy ekonomicznej [169] przedstawione poniżej.

Tabela 8. Wyniki analizy ekonomicznej [169].



Liczebność całkowita docelowej populacji oraz liczebności pacjentów leczonych w środku oraz pod koniec każdego roku zostały przedstawione poniżej.


Tabela 9. Liczebność populacji docelowej.



* warianty skrajne obliczeń liczebności populacji uwzględniające skrajne wartości poszczególnych parametrów oceny liczebności populacji

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




 (por. rozdział 2.5.1.). Tym samym liczebność populacji przedstawiona w poprzednim rozdziale zgodna jest z liczebnością populacji zgodną z § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [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**. Analiza BIA.



Tym samym liczba pacjentów która mogłaby rozpocząć stosowanie wnioskowanej technologii w przypadku rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją o wnioskowane wskazanie wynosi:

[REDACTED]

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

Wnioskowana technologia (olaparyb w tabletkach) nie jest obecnie finansowana we wnioskowanym wskazaniu (leczeniu podtrzymującym pacjentek HRD+ po chemioterapii I linii) ze środków publicznych w Polsce [37]. Niemniej jednak, olaparyb pod postacią tabletek powlekanych oraz olaparyb pod postacią kapsułek refundowane są 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]).

W chwili obecnej, pacjentki z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania wnioskowanej technologii. Mając powyższe na uwadze w scenariuszu istniejącym konserwatywnie założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentek [REDACTED]

Od 1 maja 2021 roku olaparyb w postaci tabletek jest refundowany w monoterapii 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* – wskazanie wg badania SOLO-1 (nie są dostępne dane NFZ dotyczące liczby pacjentów aktualnie stosujących olaparyb w tym wskazaniu, bowiem liczby pacjentów stosujących olaparyb w postaci tabletek w raku nowo zdiagnozowanym wg badania SOLO-1 oraz w nawrotowym raku jajnika wg badania SOLO-2 są sprawozdawane łącznie). [REDACTED]

Zgodnie z danymi z uchwał Rady NFZ liczba pacjentów stosujących olaparyb w kapsułkach w nawrotowym raku jajnika wynosiła: 11 w 2016 roku, 215 w 2017 roku, 314 w 2018 roku, 423 w 2019 roku oraz 496 w 2020 roku [106], [107], [108], [151]. Jest to liczebność całkowita populacji uwzględniająca zarówno pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku jak i kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich.

Dodatkowo wnioskowana technologia może być wykorzystywana w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Niemniej jednak wnioskodawca nie posiada żadnych informacji stwierdzających w jakich wskazaniach olaparyb stosowany jest w ramach tego dostępu.

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

Wnioskowana technologia nie posiada alternatywy terapeutycznej dostępnej w Polsce wśród chorych na nowo zdiagnozowanego raka. Żaden z inhibitorów PARP zarejestrowanych w analizowanym wskazaniu (olaparyb, niraparyb) nie jest powszechnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. Przy braku refundacji wykorzystanie inhibitorów PARP może być jedynie sporadyczne.

W analizie przyjęto (por. rozdział 2.4.), że w nowym scenariuszu wnioskowana technologia będzie stosowana u wszystkich pacjentów spełniających kryteria realizacji proponowanego programu lekowego. Tym samym ustalono, że liczba pacjentów rozpoczynająca stosowanie wnioskowanej technologii po rozszerzeniu zakresu wskazań objętych refundacją o wnioskowane wskazanie wynosi:

[REDACTED]

W chwili obecnej pacjentki z *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 w ramach scenariusza istniejącego. W analizie przyjęto brak stosowania olaparybu w leczeniu raka nawrotowego, jeżeli lek ten był wykorzystywany w leczeniu podtrzymującym raka nowo zdiagnozowanego.

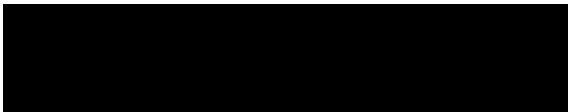
Tym samym w analizie uwzględniono również konsekwencje stosowania olaparybu (tabletki) po I linii chemioterapii pod postacią mniejszej liczby pacjentek z rakiem nawrotowym rozpoczynających leczenie olaparybem. Aspekt ten wynika z faktu, iż stosowanie olaparybu (tabletki powlekane) po I linii chemioterapii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

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

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 BIA.



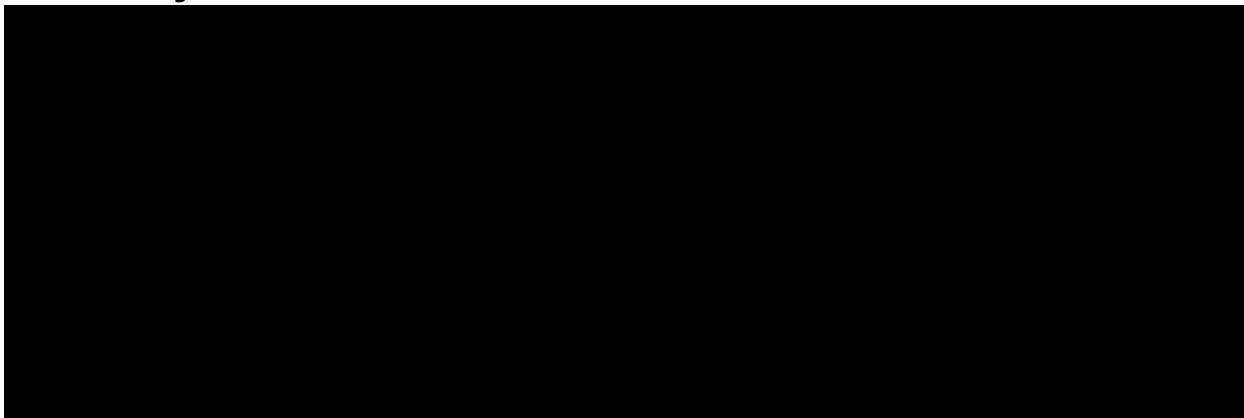
Przeprowadzone obliczenia wykazały, że realizacja scenariusza nowego pozwoli uniknąć stosowania olaparybu u:



2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT WIELKOŚCI POPULACJI PACJENTEK

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

Tabela 10. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentek, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane typu zapadalność (liczba rozpoczynających leczenie w danym roku). W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone. Tylko w obrębie wnioskowanego wskazania.



2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne. Niemniej jednak, w opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w porównaniu do schematów nieuwzględniających podawania inhibitorów PARP, przejawiające się m.in. dłuższym okresem życia pacjentki i tym samym dłuższym okresem generowania przez nią kosztów opieki, mniejszym ryzykiem nawrotu/progresji choroby i tym samym niższymi kosztami leczenia progresji.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

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

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

Dane kosztowe zebrano we wrześniu 2021 roku i są one aktualne na dzień złożenia przez Wnioskodawcę wniosku refundacyjnego.

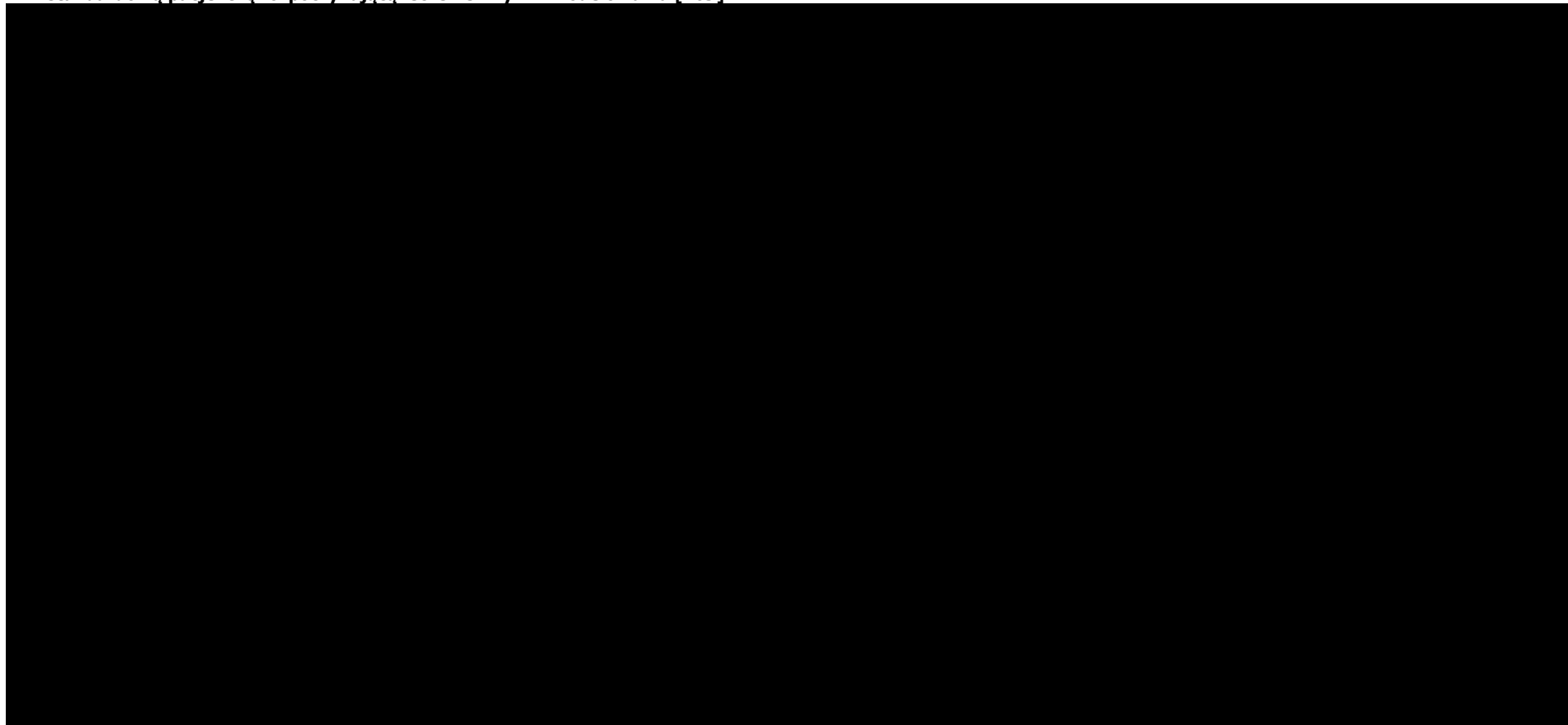
W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [169]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [169] określono średnie koszty i zużycie zasobów w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji (tabela 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.

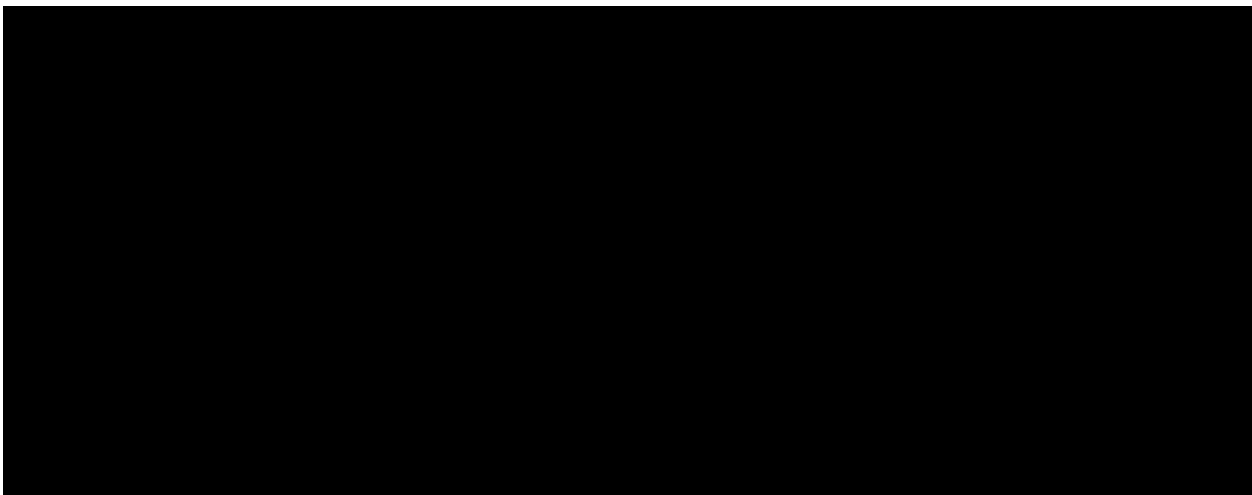


Tabela 11. Miesięczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 24 miesięcy od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardową pacjentkę rozpoczynającą leczenie. Wyniki modelowania [169]*.

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

Dodatkowo niezależnie modelowano koszt testów *BRCA* i testów HRD (na podstawie liczby testowanych chorych; por. rozdział 2.5.2.1.1.) oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (na podstawie jednorazowych kosztów tych zdarzeń stanowiących wyniki analizy ekonomicznej [169]).

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.



Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie założeń i wyników analizy ekonomicznej [169].



Bezpośrednie dane wejściowe modelu analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji ww. parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [169]).

Tabela 12. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [169].

Dawkowanie olaparybu i bewacyzumabu		Dawka		Charakterystyka produktu leczniczego [57], badanie PAOLA_1 [158], SOLO-1
		Olaparyb, tabletki	4 tabletki/d	

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	Wartość		Źródło																												
	Olaparyb, kapsułki – nawrotowy rak	16 kapsułek na dobę	[84], SOLO-2 [136], badanie 19 [135], opis programu B.50.																												
	Bewacyzumab, leczenie podtrzymujące	uwzględniono RDI równe: 0,912 (olaparyb+bewacyzumab) i 0,905 (bewacyzumab)																													
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>Doksorubicyna</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> <tr> <td>Cisplatyna</td> <td>mg</td> <td>0,51 PLN</td> <td>0,51 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	Doksorubicyna	mg	0,64 PLN	0,64 PLN	Paklitaksel	mg	0,35 PLN	0,35 PLN	Docetaksel	mg	0,77 PLN	0,77 PLN	Cisplatyna	mg	0,51 PLN	0,51 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																												
Doksorubicyna	mg	0,64 PLN	0,64 PLN																												
Paklitaksel	mg	0,35 PLN	0,35 PLN																												
Docetaksel	mg	0,77 PLN	0,77 PLN																												
Cisplatyna	mg	0,51 PLN	0,51 PLN																												
Koszty realizacji programu B.50. (wnioskowane wskazanie lub rak nawrotowy)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Koszt jednostkowy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Roczny koszt diagnostyki</td> <td>3 046,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Koszt podawania: bewacyzumab z olaparybem lub sam bewacyzumab</td> <td>486,72 PLN za każde podawanie bewacyzumabu (brak dodatkowego kosztu wydania olaparybu)</td> </tr> <tr> <td>Miesięczny koszt podawania:</td> <td>117,58 PLN (108,16 PLN co 28 dni)</td> </tr> </tbody> </table>		Koszt jednostkowy	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:	117,58 PLN (108,16 PLN co 28 dni)		Założenia, 5.08.08.0000090 [72], 5.08.07.0000004 i 5.08.07.0000003 [70]																				
	Koszt jednostkowy																														
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:	117,58 PLN (108,16 PLN co 28 dni)																														
Całkowity koszt opieki końca życia	3 732,06 PLN u 14,67% pacjentek		[55], zaktualizowany do cen w 2021 roku																												
Pozostałe koszty jednostkowe	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Koszt w PLN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wizyta ambulatoryjna</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>Tomografia klatki piersiowej</td> <td>233</td> </tr> <tr> <td>Podawanie chemioterapii</td> <td>557,02</td> </tr> <tr> <td>Miesięczny koszt oceny skuteczności chemioterapii</td> <td>270,40 co 2 miesiące (135,20 na miesiąc)</td> </tr> </tbody> </table>		Koszt w PLN	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)		Założenia, W12 [65], 5.03.00.0000096 [59], 5.08.05.0000171 [71], 5.08.05.0000008 [58]																		
	Koszt w PLN																														
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	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Koszt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anemia</td> <td>650,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>650,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Biegunka</td> <td>1 830,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Nadciśnienie</td> <td>1 559,00 PLN</td> </tr> </tbody> </table>		Koszt	Anemia	650,00 PLN	Neutropenia	650,00 PLN	Biegunka	1 830,00 PLN	Nadciśnienie	1 559,00 PLN		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:																		
	Koszt																														
Anemia	650,00 PLN																														
Neutropenia	650,00 PLN																														
Biegunka	1 830,00 PLN																														
Nadciśnienie	1 559,00 PLN																														

Parametr	Wartość	Źródło																									
		5.51.01.0005088 [66]																									
Koszt opieki nad pacjentką (miesięczny)	<p>Przed progresją (pierwsze 24 miesiące): 102,67 PLN („placebo”) vs 152,67 PLN (olaparyb, tabletki powlekane) ← 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	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% docekaksel; 33,3% doksorubicyna; 33,3% paklitaksel) Chemioterapia: 6 cykli	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> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anemia</td> <td>17,383%</td> <td>0,375%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>6,355%</td> <td>2,996%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Biegunka</td> <td>2,243%</td> <td>1,873%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nadciśnienie</td> <td>18,692%</td> <td>30,337%</td> <td></td> <td></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)	Model log-normalny danych TTD o parametrach: 3,0413 i 1,4295	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	0% w grupie olaparybu; 29,5% w grupie placebo	Założenia, PAOLA-1																									
Moment rozpoczęcia leczenia inhibitorem PARP w kolejnej linii	Dane Kaplan-Meier dla czasu do rozpoczęcia leczenia	PAOLA-1																									

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	Wartość	Źródło

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

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację grup pacjentek rozpoczynających leczenie w danym miesiącu horyzontu czasowego, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym. W uproszczeniu, suma iloczynów liczby pacjentek rozpoczynających leczenie każdego miesiąca danego roku oraz zużycia danego zasobu medycznego (od momentu rozpoczęcia leczenia do końca roku lub przez cały kolejny rok) i jego kosztu jednostkowego pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentek mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego miesiąca należącego do horyzontu czasowego analizy i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [169].

Wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [169] pod postacią miesięcznego zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjentkę rozpoczynającą leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

Przykładowo dla pacjentek obserwowanych od pierwszego miesiąca horyzontu czasowego (tj. pacjentek włączanych do leczenia pierwszego miesiąca horyzontu czasowego) koszt wnioskowanej technologii określono dla pierwszych 12 miesięcy (Z_{1-12}) oraz między 13 a 24 miesiącem (Z_{13-24}) na podstawie modelu Analizy ekonomicznej [169]. Ww. dane przedstawiono w przeliczeniu na pacjentkę rozpoczynającą leczenie na początku horyzontu czasowego analizy (dane uwzględniają zdarzenia wykluczające z leczenia, tj. rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych, progresja choroby lub zgon).

Następnie dysponując informacjami na temat liczby pacjentek rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią każdego w 1. miesiącu horyzontu czasowego analizy ($P_{mies.1}$) określono sumaryczny koszt stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich chorych zgodnie z algorytmem:

- w roku 1.: $P_{mies.1} \cdot Z_{1-12}$
- w roku 2.: $P_{mies.1} \cdot Z_{13-24}$

Analogiczne obliczenia przeprowadzono dla kolejnych miesięcy horyzontu czasowego analizy i pozostałych kategorii kosztów. Przykładowo dla pacjentek rozpoczynających leczenie w 3. miesiącu horyzontu czasowego ww. algorytm przyjmuje postać:

- w roku 1.: $P_{mies.3} \cdot Z_{1-10}$
- w roku 2.: $P_{mies.3} \cdot Z_{11-22}$

Na uwagę zasługuje fakt, że przedstawione obliczenia zakładają włączenie jednostajnie wszystkich pacjentek do obserwacji (pacjentka może być włączana do programu w każdym momencie w zależności od momentu diagnozy i zakończenia chemioterapii I linii).

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

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

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w 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 13. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.

Wspólne parametry wszystkich wariantów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet – parametry wspólne wariantów oceny liczebności populacji.

Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych (m.in. długości stosowania leków I linii, zużycia leków II linii) zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej [169] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie znajduje się w tabeli 12.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Każdy scenariusz analizy wrażliwości dotyczący parametru(ów) czy założeń mających istotny wpływ na wyniki inkrementalne został przeprowadzony w ramach trzech wariantów liczebności populacji: „najbardziej prawdopodobnego”, „minimalnego” i „maksymalnego”.

W przypadku pozostałych scenariuszy przedstawiono wyniki wyłącznie dla wariantu prawdopodobnego.

Tabela 15. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza	Wariant liczebności / wartość parametru
SA 00	Analiza podstawowa	Wariant prawdopodobny
SA 01		Wariant minimalny
SA 02		Wariant maksymalny
SA 03	Uwzględnienie testów HRD wśród pacjentek nietestowanych wcześniej na <i>BRCA</i> (wariant niezgodny z wytycznymi klinicznymi [166], [167], [168] i nieobserwowany w praktyce)	Wariant prawdopodobny
SA 04		Wariant minimalny
SA 05		Wariant maksymalny
SA 06	Odsetek <i>BRCA+</i> w teście na <i>BRCA</i> na poziomie tych samych źródeł co w AWA dla Lynparza, I linia (średnia ze wszystkich badań z Polski, również tych starszych)	Wariant prawdopodobny
SA 07		Wariant minimalny
SA 08		Wariant maksymalny
SA 09	Efekt realizacji istniejącego programu dla olaparybu w leczeniu pacjentów z <i>BRCA+</i> : redukcja wykorzystania bewacyzumabu o 15%	Wariant prawdopodobny
SA 10		Wariant minimalny
SA 11		Wariant maksymalny
SA 12	Efekt realizacji istniejącego programu dla olaparybu w leczeniu pacjentów z <i>BRCA+</i> : redukcja wykorzystania bewacyzumabu o 100%	Wariant prawdopodobny
SA 13		Wariant minimalny
SA 14		Wariant maksymalny
SA 15	Model z 3 stanami (bez PFS2)	
SA 16	Brak kosztu testów na HRD i testów na <i>BRCA</i>	
SA 17	Charakterystyki pacjentów: 95% CI	95% LCI
SA 18		95% UCI
SA 19	Ekstrapolacja PFS: modele parametryczne do 5 lat i po 5 latach 1,26-krotne ryzyko zgonu (populacja generalna)	<i>Loglogistic</i>
SA 20		<i>Lognormal</i>
SA 21		<i>Generalized Gamma</i>
SA 22	Ekstrapolacja PFS: modele PMM	<i>Weibull</i>
SA 23		<i>Loglogistic</i>
SA 24		<i>Lognormal</i>
SA 25		<i>Gamma</i>
SA 26	PFS po 5 latach u wszystkich na podstawie 1,26-krotnego ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski	
SA 27	% 'trwale odpowiadających' w modelu PMM - grupa olaparybu: 95% CI	95% LCI
SA 28		95% UCI
SA 29	% 'trwale odpowiadających' w modelu PMM - grupa komparatora: 95% CI	95% LCI
SA 30		95% UCI
SA 31	Ekstrapolacja OS: standardowe modele parametryczne	<i>Exponential</i>
SA 32		<i>Weibull</i>
SA 33		<i>Loglogistic</i>
SA 34		<i>Lognormal</i>
SA 35		<i>Gompertz</i>
SA 36		<i>Generalized Gamma</i>
SA 37	Ekstrapolacja OS: dane Kaplan-Meier + standardowe modele parametryczne	<i>Exponential</i>
SA 38	Ekstrapolacja PFS2: standardowe modele parametryczne	<i>Exponential</i>
SA 39		<i>Weibull</i>
SA 40		<i>Loglogistic</i>
SA 41		<i>Lognormal</i>

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	Opis scenariusza	Wariant liczebności / wartość parametru
SA 42	Ekstrapolacja PFS2: dane Kaplan-Meier + standardowe modele parametryczne	<i>Gompertz</i>
SA 43		<i>Generalized Gamma</i>
SA 44		<i>Exponential</i>
SA 45		<i>Weibull</i>
SA 46		<i>Loglogistic</i>
SA 47		<i>Lognormal</i>
SA 48		<i>Gompertz</i>
SA 49		<i>Generalized Gamma</i>
SA 50		Ryzyko zdarzeń niepożądanych: 95% CI
SA 51	95% UCI	
SA 52		
SA 53		
SA 54	Brak kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych	
SA 55		
SA 56		
SA 57	RDI bewacyzumabu = 1	
SA 58	Liczba kolejnych linii chemioterapii: 1 - 5	1 linia
SA 59		5 linii
SA 60	Brak chemioterapii w kolejnych liniach	
SA 61	% olparybu w kolejnych liniach: 95% CI	95% LCI
SA 62		95% UCI
SA 63	Koszt opieki standardowej: ±100%	-100%
SA 64		+100%
SA 65	Koszt opieki końca życia: ±100%	-100%
SA 66		+100%

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentkami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje.

Od 1 maja 2021 roku olaparyb w postaci tabletek jest refundowany 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* oraz w leczeniu raka nawrotowego. Produkt leczniczy Lynparza® pod postacią kapsułek finansowany jest ze środków publicznych tylko w leczeniu pacjentek z nawrotowym rakiem.

Aktualne kwoty refundacji NFZ za ww. leki przedstawiono w tabeli poniżej.

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



Tabela 16. Aktualne wydatki na refundację olaparybu w Polsce (leczenie nowo zdiagnozowanego raka z mutacją *BRCA* oraz leczenie raka nawrotowego z mutacją *BRCA*).

	Kwota refundacji, styczeń – czerwiec 2021*	Kwota refundacji, styczeń – grudzień 2020
Lynparza, tabl. powl., 150 mg	564 174,24 PLN	0 PLN
Lynparza, tabl. powl., 100 mg	58 074,80 PLN	0 PLN
Lynparza, kaps. twarde, 50 mg	26 120 106,26 PLN	52 537 667,75 PLN

* dane mogą być niedoszacowane ze względu na opóźnienia sprawozdawcze i nadwykonania; dane dla tabletek dotyczą około 2 miesięcy refundacji (od 1 maja 2021).

Prognozy aktualnych wydatków wśród pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono w kolejnym rozdziale (scenariusz istniejący). Nie są dostępne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji i ze względu na brak danych nie jest możliwe określenie tych wydatków w inny sposób niż przy uwzględnieniu modelu analizy wpływu na budżet (dane przedstawiono w kolejnym rozdziale)

3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

Ustalono, że rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją z populacji chorych z mutacją w genie *BRCA* na całą populację chorych z HRD spowoduje inicjalizację leczenia olaparybem wśród dodatkowych (wartości zaokrąglone):



Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

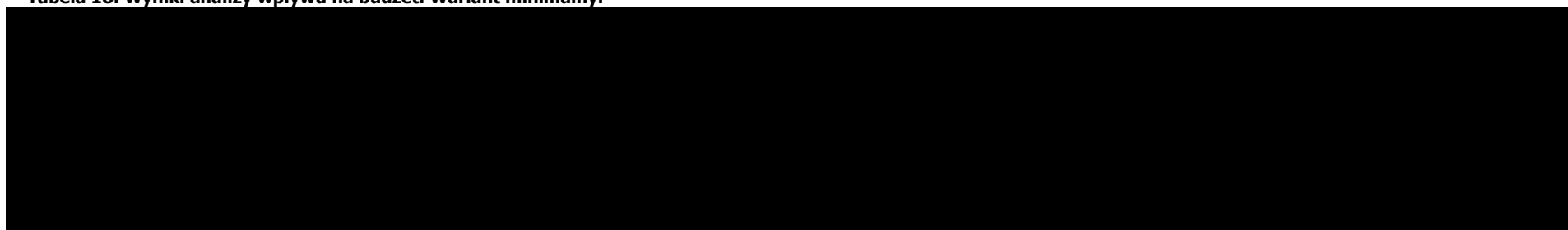
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej.



Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.

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

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.

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

3.2. Wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny

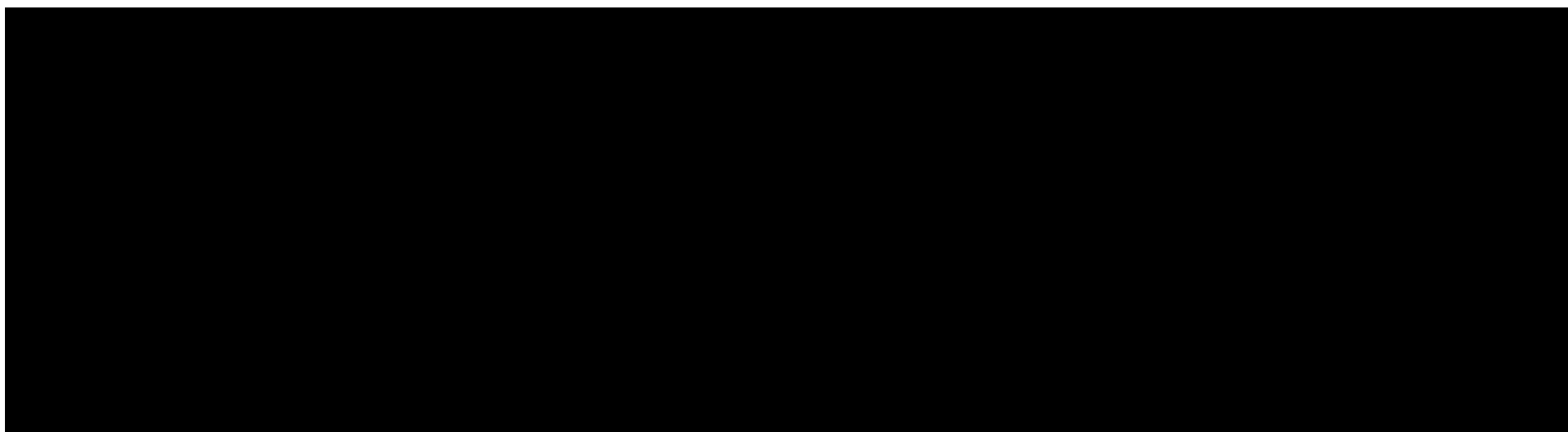
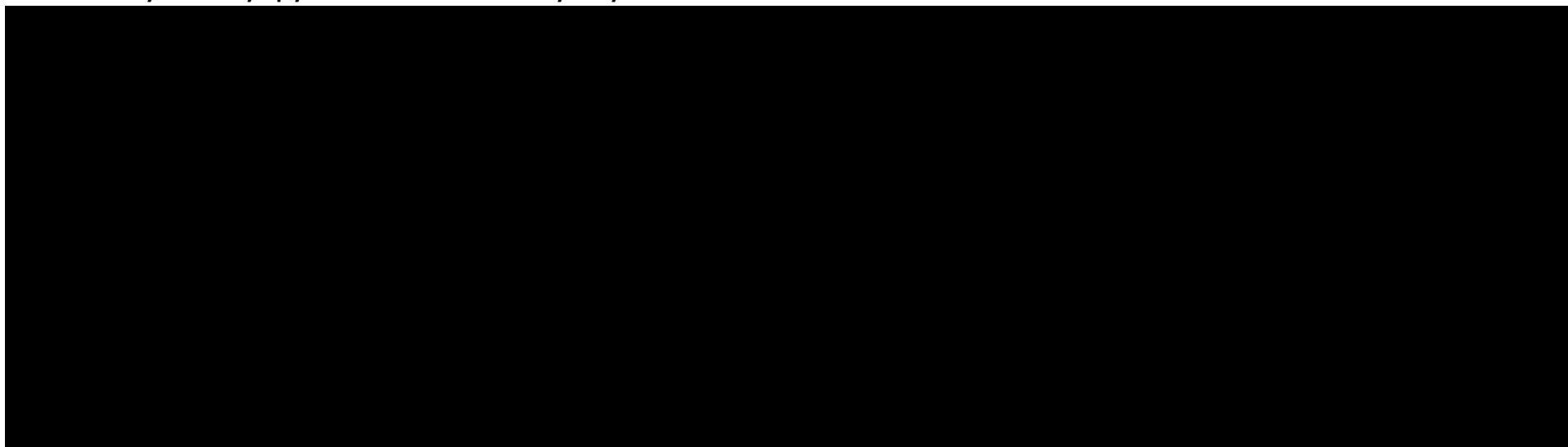
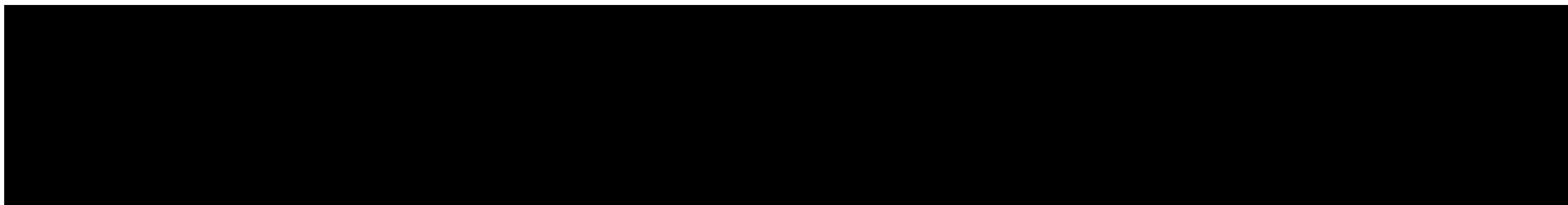
A large black rectangular area that completely obscures the content of the table.

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant maksymalny.

A large black rectangular area that completely obscures the content of the table.

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

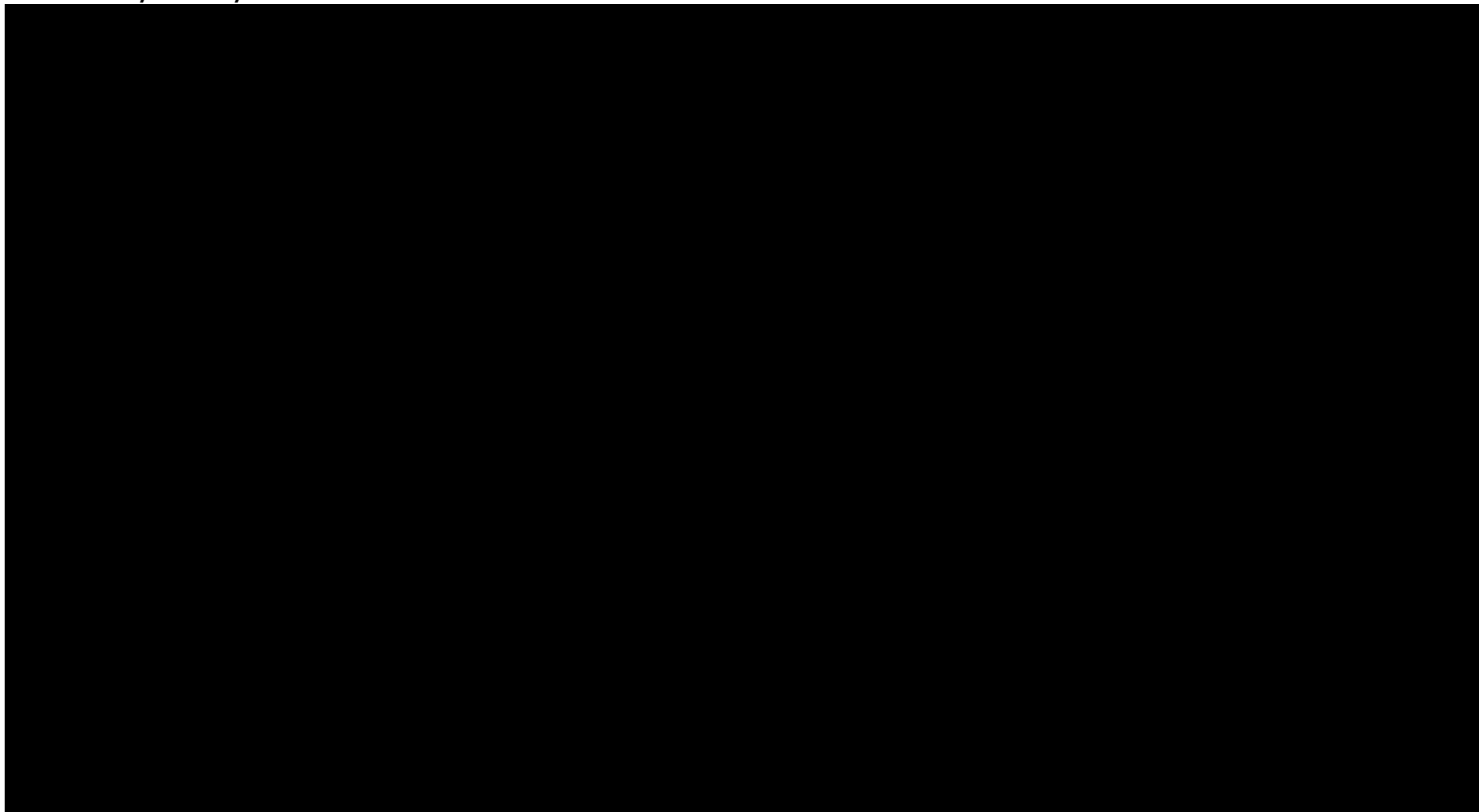
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

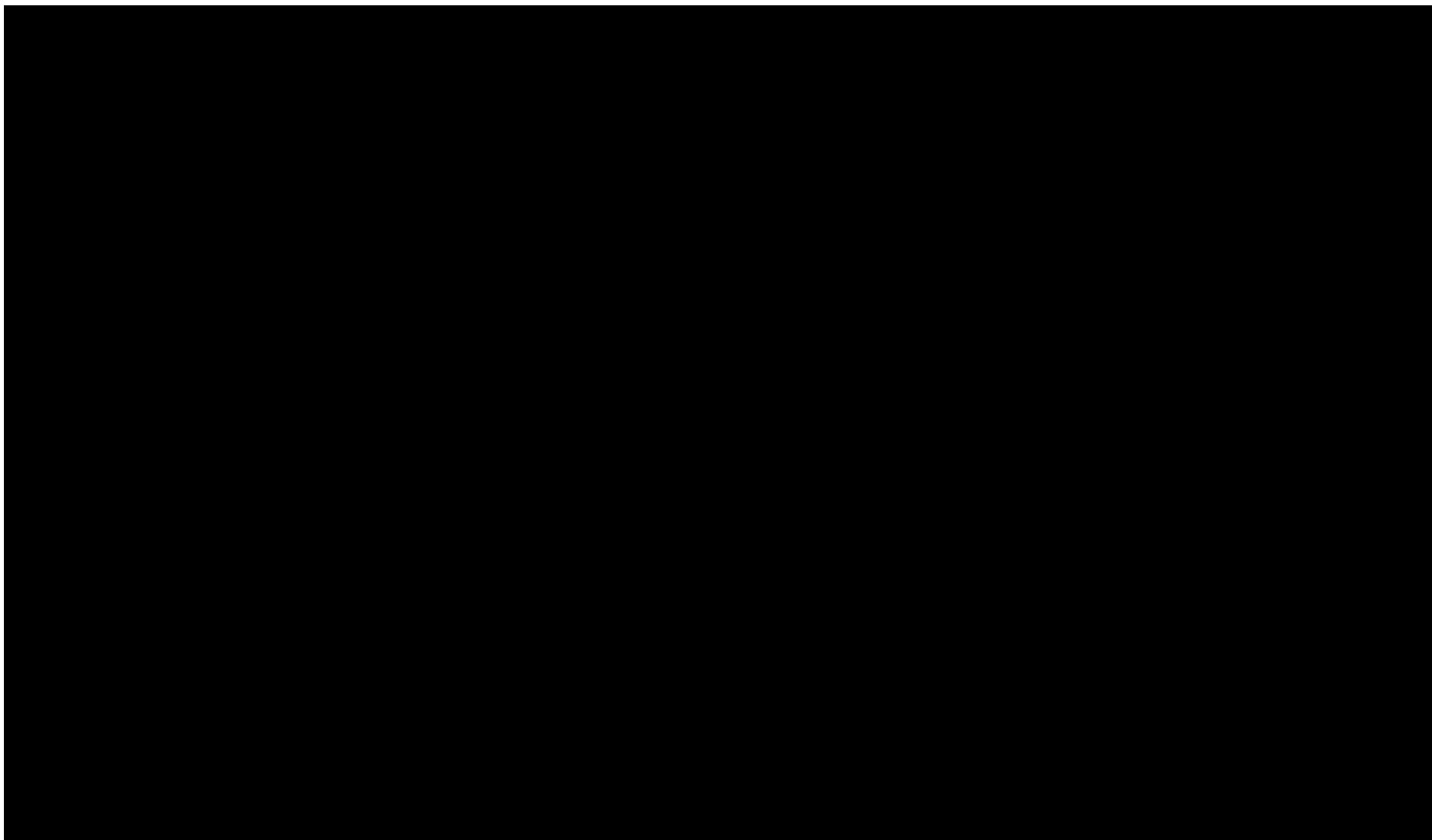
Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „SA_BIA” modelu dołączonego do opracowania.

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.

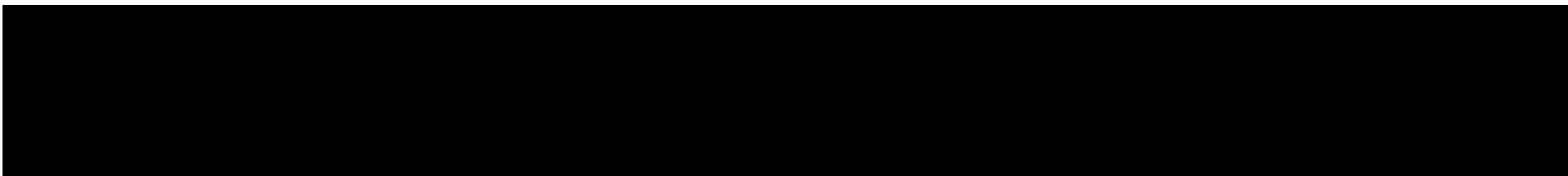


Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości.

The table content 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.



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

Największy wpływ na wyniki wariantu odnotowano w przypadku zmiany:

- założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji pacjentek stosujących olaparyb we wnioskowanym wskazaniu;
- uwzględnienia opcjonalnych wariantów oceny kosztu testu HRD (zmiana [REDACTED] wyników analizy podstawowej).

Testując alternatywne założenia modelowania oraz skrajne warianty oceny parametrów wykorzystanych do kalkulacji liczebności populacji docelowej zaobserwowano zmianę wyników analizy podstawowej w zakresie: [REDACTED]

Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku z analizy podstawowej.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Poniżej przedstawiono informacje na temat estymowanego zużycia podstawowych zasobów medycznych w horyzoncie analizy. Ustalono, że największy wpływ na zmiany inkrementalne netto wydatków z budżetu płatnika publicznego ma liczba zrefundowanych opakowań wnioskowanej technologii.

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 21. Ocena zużycia zasobów medycznych.

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

- 5. Analiza wpływu na efekty zdrowotne
 - 6. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych
 - 7. Aspekty etyczne i społeczne
-



5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

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

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

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej, nie ma możliwości stosowania inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentek z analizowanej populacji. Tylko pacjentki z *BRCA* mają możliwość stosowania wnioskowanej technologii o ile nie stosowano wcześniej u nich bewacyzumabu w ramach programu B.50. Refundacja wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej opcji terapeutycznej wśród pacjentek z analizowanej populacji. Osoby stosujące bewacyzumab w I linii leczenia z mutacją *BRCA* mają w chwili obecnej możliwość zastosowania inhibitora PARP (olaparyb) dopiero na późniejszych etapach leczenia, kiedy dodatkowy efekt jest niższy i dotyczy tylko części pacjentek z analizowanej populacji.

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 objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie wymagało [REDAKTOWANE]

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

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

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

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

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

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

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

8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [169]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [169] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentek (szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.1.).

W ramach analizy wykorzystano dotychczasowe informacje na temat liczebności populacji pacjentek rozpoczynających leczenie bewacyzumabem w programie B.50. w latach 2016 - 2020. Pomimo iż wskazane źródło jest bardziej wiarygodne od danych epidemiologicznych, ponieważ wskazuje realną liczbę pacjentek stosujących dany lek, nie uwzględnia dokładnych danych na temat zużycia leku w grupie chorych leczonych w programie w danym roku.

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

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki 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.

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*. Mutacja 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+).

[REDACTED]

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji. Niektóre założenia poparto opiniami ekspertów klinicznych uzyskanymi metodą bezpośrednią.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [169] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

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 [169] 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) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10. WNIOSKI KOŃCOWE

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

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

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 [169] 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

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.



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.

11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

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

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania Lynparza® (tabletki powlekane) we wnioskowanych wskazaniach będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (por. rozdział 3.) w zakresie budżetu przeznaczanego na refundację leków, a także przy uwzględnieniu łącznych wydatków z budżetu przeznaczanego na realizację świadczeń medycznych wśród pacjentek z analizowanej populacji. Na tej podstawie przeprowadzono analizę racjonalizacyjną, którą przedstawiono w odrębnym dokumencie.

12. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytuczne 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 podwyższenie 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 WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
 - [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
 - [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
 - [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
 - [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
 - [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
 - [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
 - [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
 - [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
 - [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
 - [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
 - [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
-

- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 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 OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, wrzesień 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA 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 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> (wrzesień 2021)
- [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 (chemioterapia). 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_pliciowego_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, Bernards SS, Casadei S, Burger RA, Tewari KS, Backes F, Mannel RS, Glaser G, Bailey C, Rubin S, Soper J, Lankes HA, Ramirez NC, King MC, Birrer MJ, Swisher EM. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res*. 2018 Feb 15;24(4):777-783. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1327.
- [88] Juliet Elizabeth Wolford, Krishnansu Sujata Tewari, Su-Ying Liang et al. SOLO1 versus SOLO2: Cost-effectiveness of olaparib as maintenance therapy for newly diagnosed and platinum-sensitive recurrent ovarian carcinoma among women with germline *BRCA* mutations (*gBRCAmut*). Abstract no 5545. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37 Supplement. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5545
- [89] J.E.Wolford, S.Y.Liang, K.S.Tewari, R.N.Eskander, D.S.Kapp, A.K.Mann, J.K.Chan. An economic analysis: Examining the cost-effectiveness of bevacizumab and olaparib as upfront maintenance treatment of advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2019 154 Supplement 1 (25). DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.04.060.
- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [94] 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 *BRCA1* 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] Brożek I, Ochman K, Debniak J i wsp. High frequency of *BRCA1/2* germline mutations in consecutive ovarian cancer patients in Poland. *Gynecol On col.* 2008; 108(2): 433-437
- [133] Synowiec A, Wcisło G, Bodnar L i wsp. Clinical features and outcomes of germline mutation *BRCA1* -linked versus sporadic ovarian cancer patients. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2016; 14:1. DOI 10.1186/s13053-015-0044-z.
- [134] Kowalik A, 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, Stähler 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 *BRC1/2* 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 *BRC4*-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 *BRC1*- and *BRC2*-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-platinum-sensitive-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 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 płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57, C.48)”.
[149] Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl.
[150] Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
[151] 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-materiały-2020/6616-48-2020-zlc>
[153] Ratajska M, Koczkowska M, Żuk M, Gorczyński A, Kuźniacka A, Stukan M, Biernat W, Limon J, Wasąg B. Detection of *BRC1/2* 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-materiały-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'Ceirbhail 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] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2021 roku.

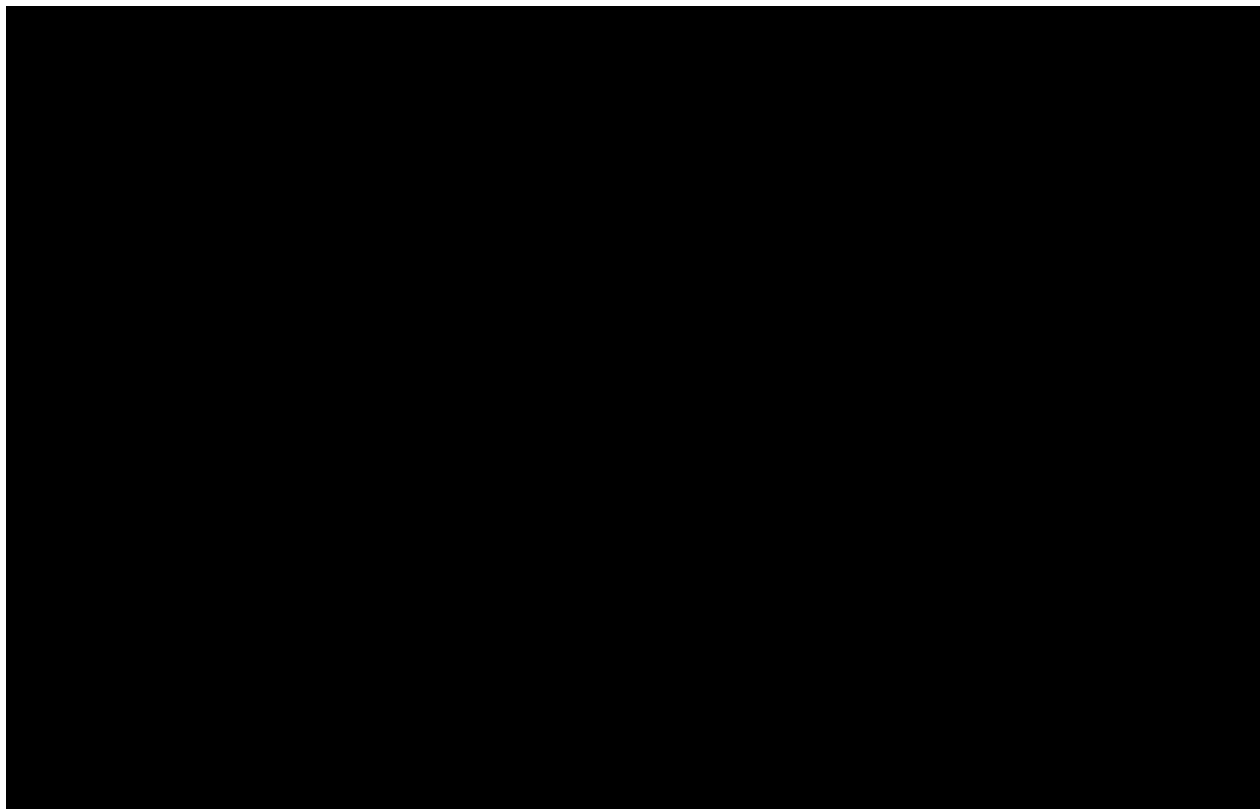
13. SPIS TABEL

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	15
Tabela 2. Uwzględnione w analizie dane dotyczące odsetka pacjentek kontynuujących leczenie olaparybem w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia tego leczenia [169].	16
Tabela 3. Wyniki prognozy liczby zachorowań na raka.	32
Tabela 4. Ekstrapolacja liczby całkowitej pacjentów leczonych bewacyzumabem.	34
Tabela 5. Liczba pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem po chemioterapii I linii.	34
Tabela 6. Liczba pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem po chemioterapii I linii spełniający kryteria histologiczne i odpowiedzi dla zastosowania olaparybu.	35
Tabela 7. Liczba pacjentek rozpoczynających leczenie olaparybem.	37
Tabela 8. Wyniki analizy ekonomicznej [169].	40
Tabela 9. Liczebność populacji docelowej.	41
Tabela 10. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentek, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane typu zapadalność (liczba rozpoczynających leczenie w danym roku). W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone. Tylko w obrębie wnioskowanego wskazania.	44
Tabela 11. Miesięczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 24 miesięcy od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardową pacjentkę rozpoczynającą leczenie. Wyniki modelowania [169]*.	46
Tabela 12. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [169].	47
Tabela 13. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	52
Tabela 14. Wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet – parametry wspólne wariantów oceny liczebności populacji.	52
Tabela 15. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	53
Tabela 16. Aktualne wydatki na refundację olaparybu w Polsce (leczenie nowo zdiagnozowanego raka z mutacją <i>BRCA</i> oraz leczenie raka nawrotowego z mutacją <i>BRCA</i>).	55
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.	56
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.	56
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant maksymalny.	57
Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości.	60
Tabela 21. Ocena zużycia zasobów medycznych.	64
Tabela 22. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.	81

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.



14. SPIS RYSUNKÓW



15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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.



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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.



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[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.



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

[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	
