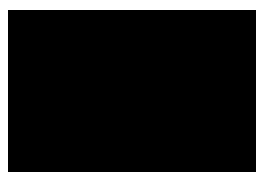




Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, wrzesień 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	9
2. PROBLEM DECYZYJNY	9
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	10
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE	12
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	16
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	19
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	24
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	24
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	25
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	26
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	28
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	30
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	55
3.7. DYSKONTOWANIE	63
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	63
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	66
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	71
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	71
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	73
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	79
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	80
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	80
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	80
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	82
7. Dyskusja	83
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	84
9. BIBLIOGRAFIA	86
10. SPIS TABEL	91
11. SPIS RYSUNKÓW	92
12. ANEKS.....	93
12.1. BADANIE ANKIETOWE.....	93
12.2. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	95
12.3. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	102
12.4. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	110
12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	118

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym lub niekwalifikującym [REDACTED] z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BRCA	ang. <i>Breast cancer susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
ERG	Ang. <i>Evidence Review Group</i> ; Grupa ekspertów weryfikująca dowody naukowe
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny, iloraz hazardów
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
PARP	ang. <i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i> ; Polimeraza poli-ADP-rybozy
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
PFS	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PSA	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości
PSM	ang. <i>Partitioned Survival Model</i> ; Model partycjonowanego przeżycia – model na podstawie obszaru pod funkcjami przeżycia
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
[REDACTED]	[REDACTED]
TTD	ang. <i>Time to treatment discontinuation</i> ; Czas do dyskontynuacji leczenia
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji w genie podatności na raka piersi (ang. *Breast cancer susceptibility protein gene*; BRCA), u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii i spełniający pozostałe kryteria realizacji proponowanego programu lekowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematu nieuwzględniającego podawania inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (ang. *Poly (ADP-Ribose) Polymerase*, PARP) w leczeniu podtrzymującym – placebo / wyłącznie obserwacją (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS), czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *Time to treatment discontinuation*, TTD) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii – przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR) oraz cen progowych, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1149.0, Olaparyb”, w której wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w leczeniu raka jajnika. Tak jak obecnie w przypadku raka jajnika, przy braku określonej zdefiniowanej dawki dobowej dla wnioskowanej technologii [33], w opracowaniu uwzględniono najczęściej stosowaną dobową dawkę (4 tabletki na dobę, niezależnie od wielkości opakowania leku i mocy tabletek, która dostosowywana jest do stanu

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym lub niekwalifikującym [REDAKTOWANE] z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



pacjenta, w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych; wśród pacjentów bez zdarzeń niepożądanych – dobową dawką na poziomie 4 tabletek po 150 mg olaparybu), zgodnie z art. 15 ust. 14 ustawy o refundacji [30].

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

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

[REDAKTOWANE]

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy). Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame (nie zidentyfikowano istotnych kosztów różniących porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41]. Uznano, że dostępne dowody naukowe pod postacią wyników badania o akronimie POLO pozwalają na potwierdzenie przewagi klinicznej olaparybu nad placebo pod względem przeżycia wolnego od progresji i przeżycia do dyskontynuacji leczenia. Badanie POLO nie zostało zaprojektowane w celu wykrycia różnic w przeżyciu całkowitym (OS), ale dostępne dane (np. 36-miesięczny estymator Kaplan-Meier przeżycia na poziomie 33,9% w grupie olaparybu vs 17,8% w grupie placebo) świadczą o potencjalnych dodatkowych korzyściach w zakresie przeżycia całkowitego po zastosowaniu olaparybu. Najnowsze dane z zakresu OS oszacowane przy dojrzałości danych wynoszącej 70,1% wskazały na zbliżoną medianę OS w obu grupach uwzględnionych w badaniu POLO (19,0 vs 19,2; HR=0,83; 95% CI: 0,56-1,22; p=0,3487), niemniej jednak, oszacowane na podstawie dostępnych danych ryzyko względne zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata było istotnie statystycznie niższe w przypadku leczenia podtrzymującego olaparybem w porównaniu do placebo (RR=0,81; 95% CI: 0,66-0,98) [41]. Co więcej, inhibitory PARP stosowane były po wystąpieniu progresji choroby u pacjentów z grupy kontrolnej badania POLO (13 z 54 pacjentów grupy kontrolnej rozpoczynających leczenie kolejnej linii), zatem dodatkowy efekt kliniczny tych związków mógł przełożyć się na poprawę przeżycia całkowitego pacjentów z grupy kontrolnej badania POLO.

Przedłużenie OS po zastosowaniu leczenia podtrzymującego olaparybem potwierdzają także inne wyniki badania POLO – w badaniu zaobserwowano m.in. znaczne przedłużenie czasu do 2. następnej linii leczenia i czasu do 2. progresji choroby, czyli zdarzeń występujących na długo po zakończeniu stosowania olaparybu w analizowanym wskazaniu.

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

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

1. Cel analizy ekonomicznej
2. Problem decyzyjny



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

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

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

Ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii w horyzoncie trwania życia było (wartości zdyskontowane):

- związane ze wzrostem liczby lat życia o 1,042 względem placebo;
- związane ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość o 0,866 względem placebo;

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej w przypadku realizacji każdego ze scenariuszy analizy wrażliwości.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności wnioskowanej technologii wynosi [REDAKTOWANE]

WNIOSKI

Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli na istotną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] rakiem trzustki, z mutacją w genie BRCA1/2. Poprawa wyników zdrowotnych obserwowana była zarówno w badaniu o akronimie POLO (np. przedłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji o około 3 miesiące, przedłużenie czasu do kolejnych linii leczenia: pierwszej i drugiej o odpowiednio około 4 i 5 miesięcy [41]) jak i w

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym lub niekwalifikującym [REDACTED] z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



ramach niniejszej analizy (m.in. przedłużenie średniej długości życia bez progresji raka o 1,8 roku; przedłużenie średniej długości życia chorych o 1,4 roku).

W ramach niniejszej analizy ustalono, że korzyści kliniczne stosowania wnioskowanej technologii uzasadniają sugerowany sposób jej finansowania ze środków publicznych, [REDACTED] [115]).

Pomimo tego, że leczenie olaparybem [REDACTED] pozwalało na uzyskanie lepszych wyników zdrowotnych wśród chorych z bardzo niekorzystnym rokowaniem. Rak trzustki jest jednym z najbardziej agresywnych nowotworów z pięcioletnim przeżyciem pacjentów z rakiem przerzutowym wynoszącym około 2,7% [68]. Dodatkowo, dotychczas nie zidentyfikowano leczenia raka trzustki, które wiązałyby się ze znaczną poprawą rokowań chorych. Aktualne postępowanie terapeutyczne opiera się na stosowaniu różnych schematów chemioterapii, z których najsukuteczniejszymi wydają się być FOLFIRINOX (dostępny od 2011 roku) i nab-paklitaxel z gemcytabiną (dostępny od 2013 roku), obydwa cechujące się medianą przeżycia wolnego od progresji do około 6 miesięcy. Perspektywy terapeutyczne również nie są zadowalające, gdyż większość badań klinicznych wśród pacjentów z rakiem trzustki kończy się niepowodzeniem (w ostatnich latach powiodło się tylko 4 z 30 badań w raku trzustki). Wśród pacjentów z rakiem trzustki przedłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji o 3 miesiące (jak w przypadku leczenia podtrzymującego olaparybem w badaniu POLO [41]) wydaje się być sukcesem terapeutycznym. Zgodnie z wynikami modelu, pacjent leczony olaparybem przeżywał co najmniej 3-krotnie dłużej w stanie bez progresji niż pacjent w grupie komparatora.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej przez wytyczne kliniczne [40] opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy ci nie mają w chwili obecnej możliwości zastosowania inhibitora PARP. Postępowanie terapeutyczne opiera się na chemioterapii, która nie pozwala na uzyskanie zadowalających rokowań. Nie ma obecnie żadnego dedykowanego leczenia w grupie pacjentów z przerzutowym [REDACTED] rakiem trzustki i mutacjami BRCA. Tym samym ustalono, że stosowanie olaparybu będzie odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby kliniczne pacjentów z analizowanej populacji, którzy w chwili obecnej mają tylko kilka procent szans na przeżycie 5-letnie, a po zastosowaniu olaparybu mogą średnio uzyskać dodatkowe 1,4 roku życia (wynik określony w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości 95% CI: 0,2 – 2,7), tj. żyć przez okres średnio 1,68-krotnie dłuższy niż w chwili obecnej.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji w genie podatności na raka piersi (ang. *Breast cancer susceptibility protein gene*; BRCA), u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

2. PROBLEM DECYZYJNY

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii i spełniający pozostałe kryteria realizacji proponowanego programu lekowego;
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematu nieuwzględniającego podawania inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (ang. *Poly (ADP-Ribose) Polymerase*, PARP) w leczeniu podtrzymującym – schemat z placebo / tylko obserwacja (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a placebo w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-Free Survival*; PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS), czasu do dyskontynuacji leczenia (ang. *Time to treatment discontinuation*, TTD) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii – przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym lub niekwalifikującym [REDACTED] z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR) oraz cen progowych, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuję o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych po 150 mg i 100 mg olaparybu (56 tabletek w opakowaniu) 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 w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii [40].

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu [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]).

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

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 trzustki) jest inne niż wskazanie obecnie refundowane (rak jajnika). Jednak w świetle ustalenia przez Ministra Zdrowia nazwy grupy limitowej nieodnoszącej się do nazwy choroby, a opartej o typ leku, 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 pacjentek ze zdarzeniami niepożądanymi – stosowana dobową dawką wynosi 4 tabletki na dobę niezależnie od grupy pacjentek 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 według 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” – w obydwu przypadkach limit finansowania wnioskowanej technologii będzie na poziomie jej ceny hurtowej. Tym samym uznano, że decyzja dotycząca grupy limitowej w ramach sposobu refundacji wnioskowanej technologii nie będzie miała wpływu na wyniki niniejszej analizy i aspekt ten nie był testowany w ramach analizy wrażliwości.

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

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie 



Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [115].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym lub niekwalifikującym [REDACTED] z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii [40].

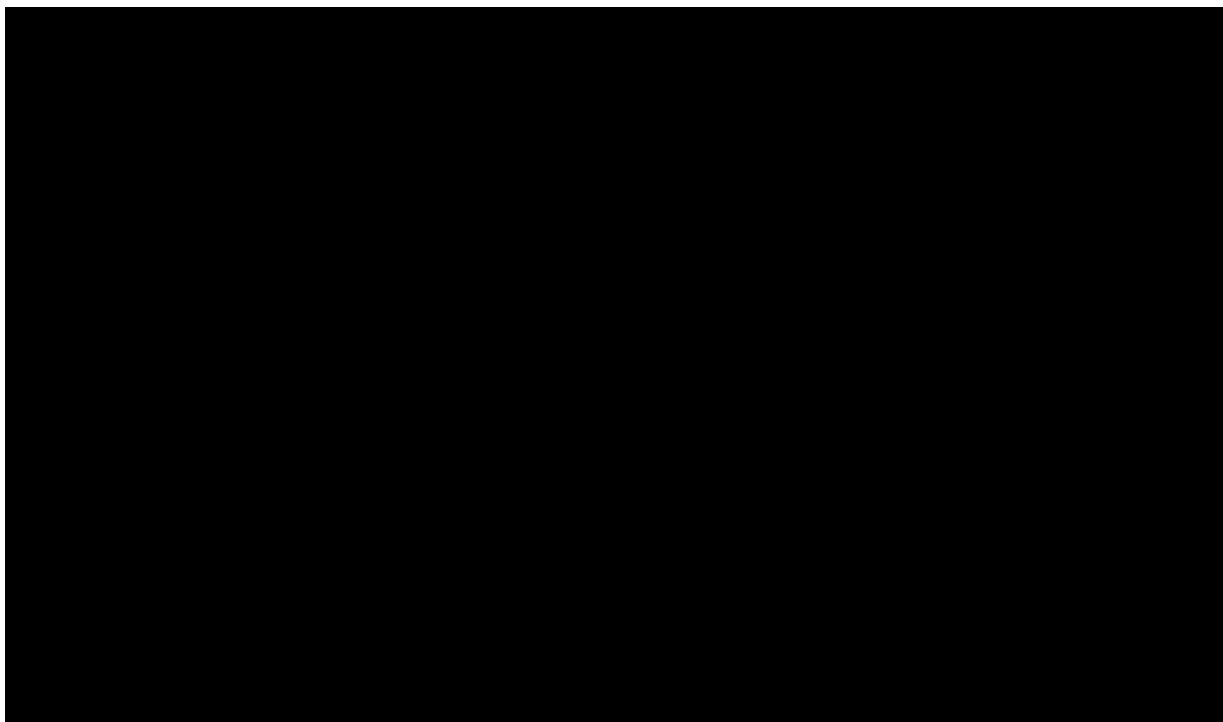
W chwili obecnej, tylko pacjentki z rakiem jajnika mają możliwość stosowania refundowanego olaparybu (pod postacią kapsułek lub tabletek). Stosowanie inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym raka trzustki nie jest obecnie refundowane w Polsce [37].

Tym samym wnioskowaną technologię stosowaną w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii porównano z brakiem leczenia podtrzymującego z wykorzystaniem inhibitora PARP – uwzględniono stosowanie samej obserwacji (schemat placebo). Komparator ten zakłada brak chemioterapii od momentu potencjalnej kwalifikacji do leczenia podtrzymującego olaparybem i dotyczy pacjentów, którzy w danej chwili przerywają stosowanie chemioterapii z powodu braku tolerancji lub zakończenia zaplanowanego okresu chemioterapii. Niemniej jednak, w praktyce klinicznej chemioterapia stosowana może być do progresji wśród części pacjentów z analizowanej populacji. Wśród tych pacjentów chemioterapia byłaby przerywana po co najmniej 16 tygodniach w przypadku refundacji olaparybu w leczeniu podtrzymującym. Nie odnaleziono dowodów potwierdzających korzyści kliniczne ze stosowania chemioterapii do progresji wśród analizowanych pacjentów (por. rozdział 2.4.).

Tym samym, uwzględniony w niniejszej analizie komparator (placebo – brak leczenia podtrzymującego) należy traktować jako konserwatywne podejście do rozważanego problemu zdrowotnego, gdyż pomija koszt kontynuacji chemioterapii w grupie komparatora*. Wyniki analizy wrażliwości (scenariusz DSA 23) świadczą, że [REDACTED] [REDACTED] Niemniej jednak, porównanie wnioskowanej technologii z placebo odzwierciedla porównanie z badania klinicznego o akronimie POLO, którego wyniki wykorzystano w niniejszej analizie.

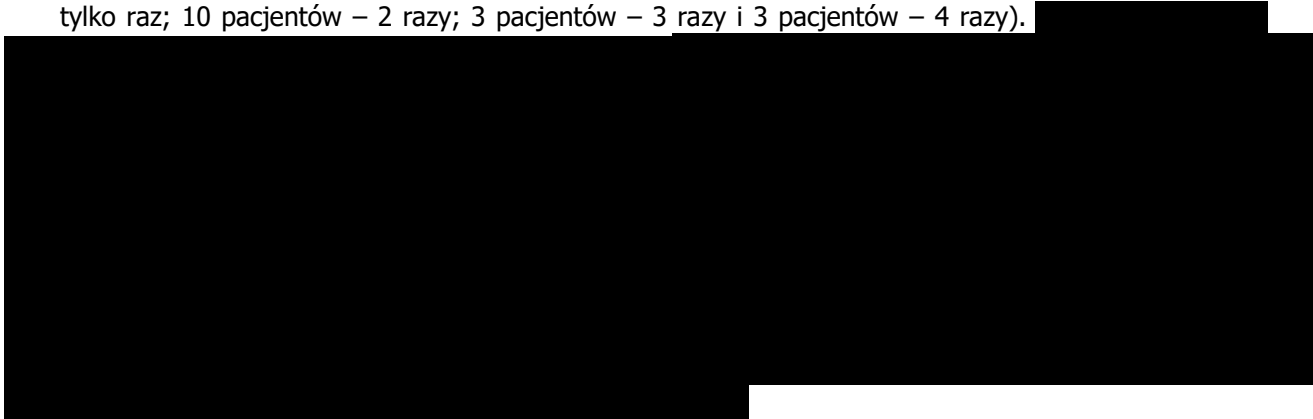
* W arkuszu „Costs” modelu dołączonego do opracowania Użytkownik może uwzględnić koszt kontynuacji schematu FOLFIRINOX w grupie kontrolnej (komórka D6=“Yes”).

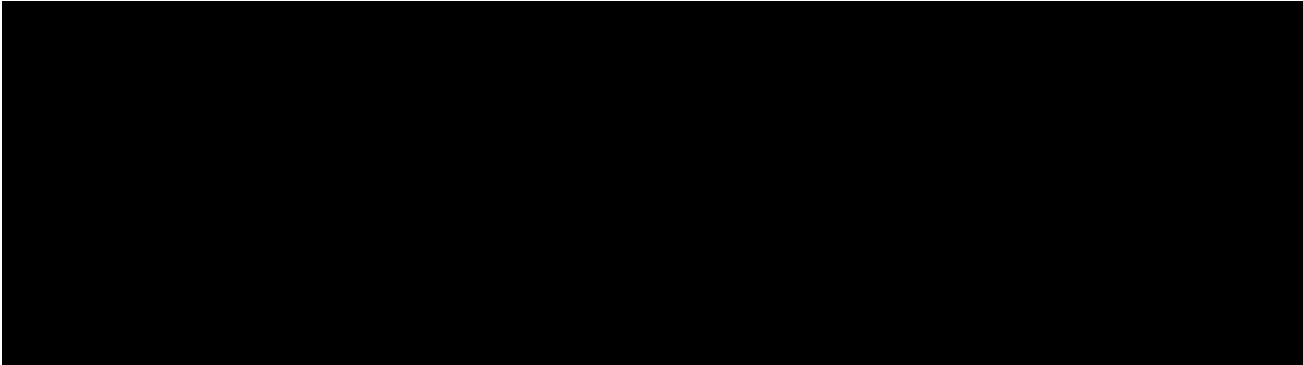
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym lub niekwalifikującym [REDACTED] z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza® zakłada redukcję dawki leku lub tymczasowe zaprzestanie jego stosowania w przypadku wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych [57]. Redukcje dawki i przerwy w przyjmowaniu leku wynikające ze zdarzeń niepożądanych lub innych przyczyn były obserwowane w badaniu POLO [60]. Jednakże mając na uwadze taką samą wycenę tabletek 150 mg i tabletek 100 mg (tabletki 100 mg stosowane są w przypadku konieczności redukcji dawki dobowej leku; por. rozdział 2.1.) w niniejszym opracowaniu nie uwzględniono redukcji dawki olaparybu wynikającej z wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Niemniej jednak, w opracowaniu uwzględniono przerwy w przyjmowaniu leku.

W badaniu POLO 32 pacjentów miało przerwy w przyjmowaniu olaparybu (30 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 z powodu planowanej operacji, 1 z innych przyczyn; 16 pacjentów przerwało leczenie tylko raz; 10 pacjentów – 2 razy; 3 pacjentów – 3 razy i 3 pacjentów – 4 razy).



A large black rectangular redaction box covering the top portion of the page content.

Przyjęte założenie nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy, ale pozwala odzwierciedlić zużycie leku w badaniu klinicznym POLO, którego wyniki wykorzystano w niniejszym opracowaniu – uwzględniono dane kliniczne dla wszystkich pacjentów łącznie: pacjentów kontynuujących leczenie i rezygnujących z tego leczenia. Zastosowane podejście pozwala zachować korelację wysokości konsumpcji leku z obserwowanymi efektami klinicznymi, przy braku możliwości ilościowej oceny tej korelacji (ze względu na niską liczbę rezygnacji z leczenia w badaniu POLO [tylko 5 pacjentów zrezygnowało z innych przyczyn niż progresja] jak w większości badań klinicznych nie ma wystarczającej informacji, żeby określić czy pominięcie dawki ma wpływ na PFS i OS; dlatego wykorzystano zużycie leków z badania klinicznego).

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



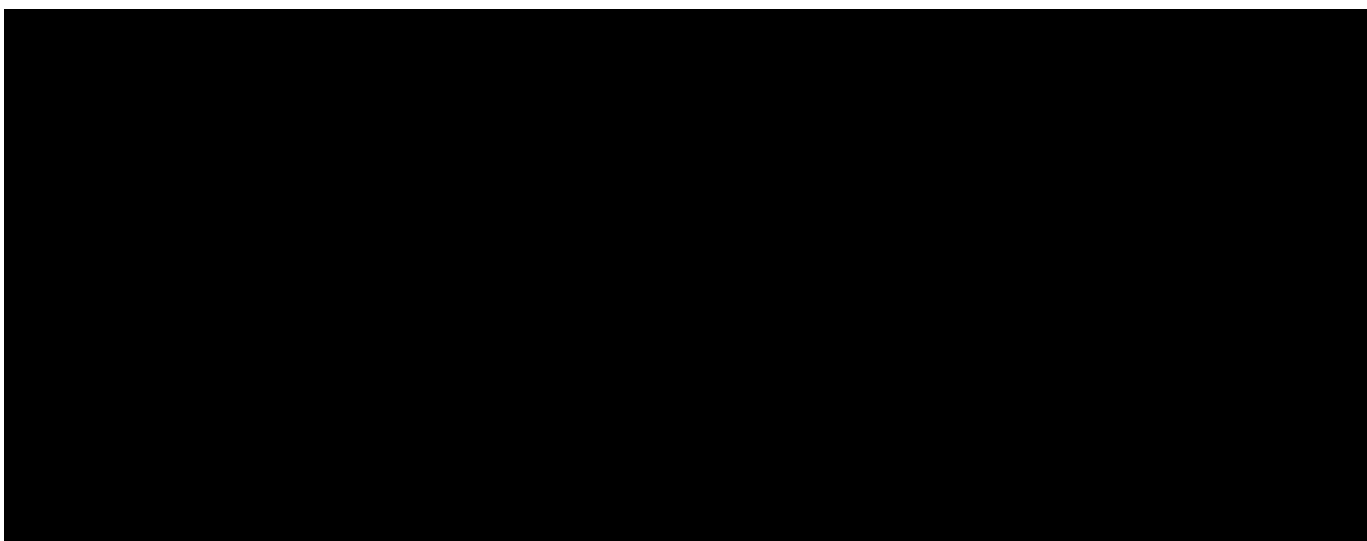
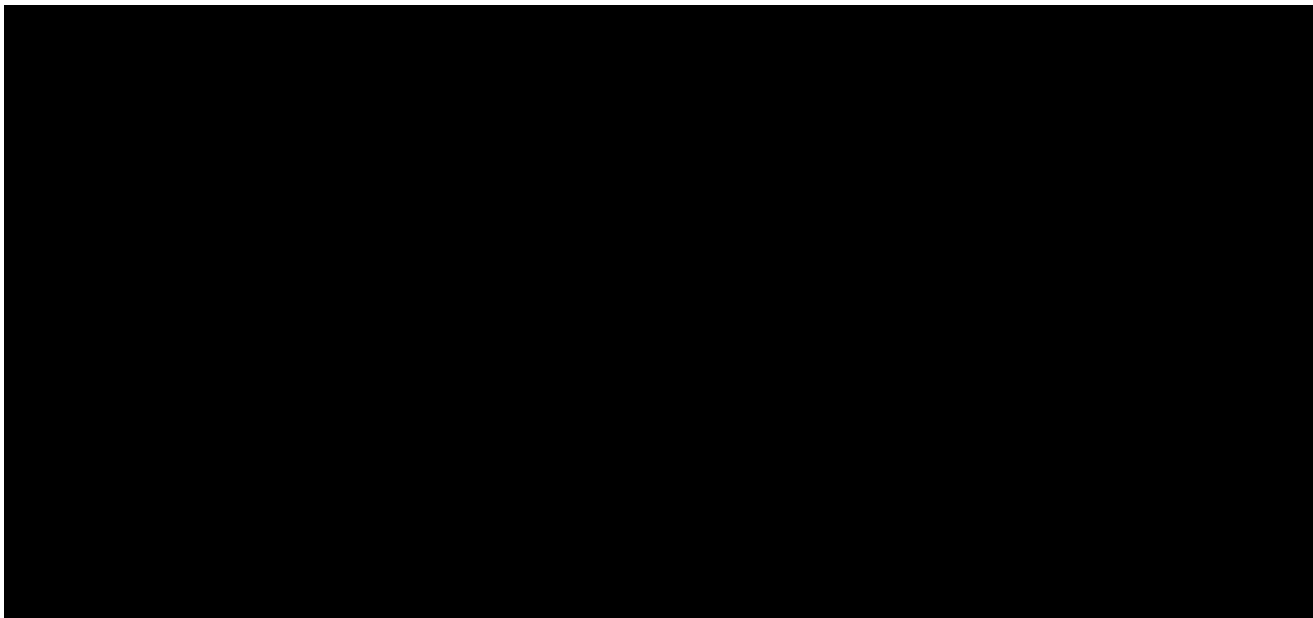
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

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

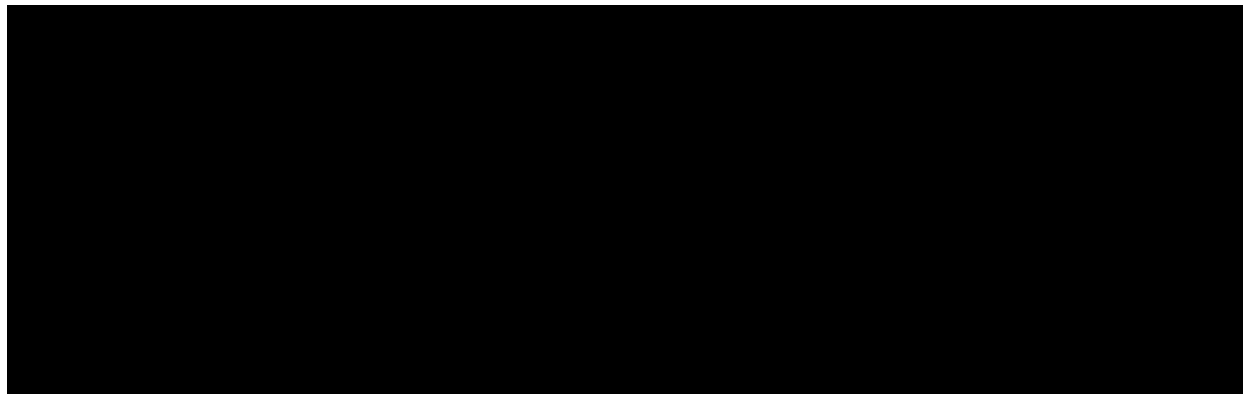
- leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny (wskazanie numer 1 – nieobjęte wnioskiem, obecnie objęte refundacją [37]);
- leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny (wskazanie numer 2 – nieobjęte wnioskiem, obecnie częściowo objęte refundacją [37]);
- leczenie podtrzymujące (w skojarzeniu z bewacyzumabem) dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *homologous 21 recombination deficiency*, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji BRCA1/2 i (lub) niestabilności genomu (wskazanie numer 3 – nieobjęte wnioskiem);
- leczenie dorosłych pacjentek z dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER 2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiany 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 – wnioskowane wskazanie);
- monoterapię w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznych i (lub) somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby (wskazanie numer 6 – nieobjęte wnioskiem) [57].

W chwili obecnej wnioskowana technologia (tj. produkt Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych) nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu [37]. Produkt leczniczy Lynparza® pod postacią tabletek powlekanych i kapsułek refundowany jest obecnie we wskazaniach zbliżonych do wskazania 1. i wskazania 2., z ograniczeniem do pacjentów z mutacją BRCA (por. rozdział 2.1.).

Niniejsza analiza dotyczy populacji pacjentów podobnej do tej, u których wnioskowana technologia może być stosowana w ramach wskazania 5. (dorośli pacjenci z [REDACTED] [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii).



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



W opracowaniu przeprowadzono modelowanie efektów klinicznych i kosztów stosowania porównywanych opcji terapeutycznych na podstawie wyników międzynarodowego badania klinicznego POLO. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów włączonych do tego badania.

Ze względu na typ modelowania (por. rozdział 3.5), w opracowaniu nie uwzględniono szczegółowych informacji na temat pacjentów włączonych do tego badania – uwzględniono dane dotyczące PFS, TTD i OS dotyczące wszystkich uczestników badania POLO bez możliwości korelacji tych danych z charakterystykami pacjentów. [REDACTED]

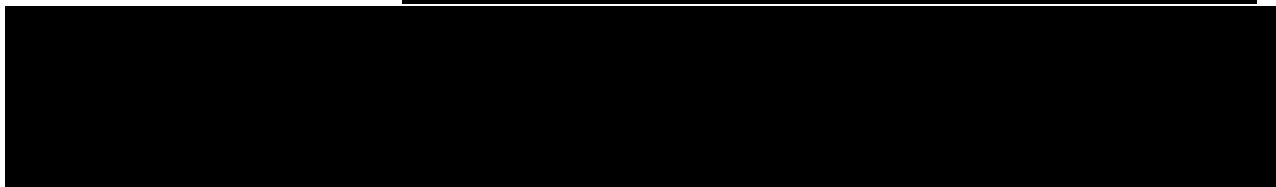


Tabela 1. Wejściowa charakterystyka pacjentów.

	Wszyscy	Olaparyb	Placebo
Średni (SD) wiek, lata	[REDACTED]		
Średnia (SD) masa ciała (kg)	[REDACTED]		
Średnia (SD) wysokość ciała (cm)	[REDACTED]		
Średnia powierzchnia ciała (m ²)	[REDACTED]		

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [115].

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że porównywane opcje postępowania podtrzymującego pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki, z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii (olaparyb vs placebo) różnią się skutecznością kliniczną.

Wyniki randomizowanego, prospektywnego, badania klinicznego o akronimie POLO [60], obejmującego dwie grupy chorych świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii jest bardziej skuteczne od stosowania placebo. W badaniu POLO wykazano, że stosowanie olaparybu w dawce 300 mg/ dobę, zamiast placebo, wiązało się z:

- istotnym statystycznie wydłużeniem o 3 miesiące mediany czasu przeżycia wolnego od progresji i redukcją ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 51% w ocenie centralnej niezależnej komisji (6,7 vs 3,7 miesiąca; HR=0,49; 95% CI: 0,33; 0,73; p=0,0004);
- ponad 2-krotnie większym odsetkiem pacjentów wolnych od progresji w 6., jak i 24. miesiącu od rozpoczęcia leczenia (odpowiednio: 53,0% vs 23,0%; 22,1% vs 9,6%);
- ponad 4-krotnie większym odsetkiem pacjentów wolnych od progresji po 36 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oszacowanym na podstawie krzywych Kaplan-Meiera (23,1% vs 5,4%);
- ponad 2-krotnie większą szansą wystąpienia odpowiedzi na leczenie (23% vs 12%; OR=2,30; 95% CI: 0,89; 6,76);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o ponad 2 lata mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (24,9 vs 3,7 miesięcy);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,7 miesiąca mediany czasu od randomizacji do przerwania terapii (7,5 vs 3,8 miesiąca; HR=0,43; 95% CI: 0,29; 0,63; p<0,0001);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,6 miesiąca mediany czasu przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii i redukcją ryzyka zastosowania kolejnego leczenia przeciwnowotworowego o 56% (9,0 vs 5,4 miesiący; HR=0,44; 95% CI: 0,30; 0,67; p<0,0001);
- blisko 6-krotnie większym odsetkiem pacjentów niewymagających kolejnej terapii przeciwnowotworowej w 36. miesiącu od rozpoczęcia leczenia (21,5% vs 3,6%; p<0,0001);
- wydłużeniem aż o 7,6 miesiąca mediany czasu przeżycia do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu (16,9 vs 9,3 miesiący; HR=0,66; 95% CI: 0,43; 1,02; p=0,0613);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 5,3 miesiąca mediany czasu przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (14,9 vs 9,6 miesiący; HR=0,61; 95% CI: 0,42; 0,89; p=0,0111);

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



- istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,5 miesiąca czasu przeżycia wolnego od progresji skorygowanego o jakość życia (9,18 vs 5,65 miesiąca; $p=0,016$);
- 3-krotnym wydłużeniem czasu do wystąpienia trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia stanu zdrowia (21,2 vs 6,0 miesiąca; HR=0,72; 95% CI: 0,41; 1,27; $p=0,25$);
- 2-krotnie większym odsetkiem pacjentów żyjących po upływie 36 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (33,9% vs 17,8%);
- dobrą tolerancją leczenia; większość raportowanych zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia i rzadko prowadziła do wycofania chorych z badania.

Dostępne wyniki badania POLO potwierdzają dodatkowy efekt wnioskowanej technologii w zakresie m.in. przeżycia wolnego od progresji i czasu do rozpoczęcia kolejnych linii leczenia (pierwszej i kolejnej). Badanie POLO nie było zaprojektowane w celu wykrycia istotnych statystycznie różnic w długości przeżycia całkowitego, który był drugorzędowym punktem końcowym badania POLO, ale dostępne dane (np. 36-miesięczny estymator Kaplan-Meier przeżycia na poziomie 33,9% w grupie olaparybu vs 17,8% w grupie placebo) świadczą o potencjalnych dodatkowych korzyściach w zakresie OS po zastosowaniu olaparybu. Na uwagę zasługują następujące aspekty:

- badanie POLO zaprojektowano i zatwierdzono z PFS jako pierwszorzędnym punktem końcowym;
- projekt badania z OS jako pierwszorzędnym punktem końcowym wymagałby znacznie więcej pacjentów poddawanych ocenie kwalifikacji do badania (około 30 tys.; por. poniżej);
- badanie z OS jako pierwszorzędnym punktem końcowym byłoby bardziej ograniczone ze względu na fakt, iż na OS wpływają również terapie stosowane po progresji choroby – w przypadku zjawiska *cross-over* czy nierównomiernego rozłożenia kolejnych linii leczenia między ramionami badań praktycznie niemożliwa byłaby statystyczna ocena dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii;
- brak istotnej statystycznie różnicy w OS badania POLO może wynikać z niedojrzałości danych i różnych terapii kolejnych linii pomiędzy ramionami badania.

Najnowsze dane z zakresu OS oszacowane przy dojrzałości danych wynoszącej 70,1%, wskazały na zbliżoną medianę OS w obu grupach badania POLO (19,0 vs 19,2; HR=0,83; 95% CI: 0,56-1,22; $p=0,3487$) niemniej jednak oszacowane na podstawie dostępnych danych ryzyko względne zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata było istotnie statystycznie niższe w przypadku leczenia podtrzymującego olaparybem w porównaniu do placebo (RR=0,81; 95% CI: 0,66-0,98) [41]. Co więcej, inhibitory PARP stosowane były po wystąpieniu progresji u pacjentów z grupy kontrolnej badania POLO poza protokołem badania (13 z 54 pacjentów grupy kontrolnej

rozpoczynających leczenie po progresji). Dodatkowy efekt kliniczny tych związków mógł przełożyć się na poprawę OS pacjentów z grupy kontrolnej badania POLO. Przedłużenie OS po zastosowaniu leczenia podtrzymującego olaparybem potwierdzają także inne wyniki badania POLO – w badaniu zaobserwowano m.in. znaczne przedłużenie czasu do 2. następnej linii leczenia, czasu do 2. progresji choroby, czyli zdarzeń występujących na długo po zakończeniu stosowania olaparybu w analizowanym wskazaniu.

Po wystąpieniu 106 zgonów, badanie POLO miało moc 80% aby wykazać istotną statystycznie różnicę dla OS dla efektu równego $HR=0,57$ (test jednostronny, $\alpha=2,5\%$). Taki efekt odzwierciedla co najmniej 6-miesięczną poprawę mediany OS. Badanie mogące oszacować różnice w OS na poziomie 3 miesięcy u chorych z mutacjami w BRCA wymagałoby poddaniu skringowi powyżej 30 000 pacjentów i zrandomizowaniu około 2 200 chorych. W badaniu POLO przez okres 4 lat i w 119 ośrodkach klinicznych skringowi poddano 3 315 pacjentów, a randomizacji – 154. Biorąc pod uwagę relatywnie rzadkie występowanie raka trzustki z mutacjami w BRCA1/2, przeprowadzenie takiego badania jest mało prawdopodobne i w takiej sytuacji nie powinno się oczekiwać innych dowodów niż dane z praktyki klinicznej potwierdzających wpływ olaparybu na OS pacjentów z rakiem trzustki.

Mając powyższe na uwadze w ramach niniejszego opracowania uwzględniono punkty końcowe badania klinicznego POLO, które pozwalają uchwycić wszystkie konsekwencje zdrowotne stosowania leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP wśród pacjentów z rakiem trzustki, tj. przeżycie wolne od progresji (PFS; pierwszorzędowy punkt końcowy badania POLO) i przeżycie całkowite (OS). Te punkty końcowe pozwalają modelować długoterminowe efekty kliniczne wnioskowanej technologii, w tym przede wszystkim ocenić odsetek pacjentów, u których w długoletniej perspektywie czasowej nie odnotowano oznak progresji/ nawrotu choroby i którzy prawdopodobnie odpowiadają za obserwowane w badaniu POLO po 2-3 latach duże różnice w OS.

Oceny zużycia olaparybu w rozpatrywanym wskazaniu dokonano na podstawie danych odnośnie do czasu do zakończenia leczenia analizowaną interwencją (przeżycie wolne od dyskontynuacji leczenia, TTD) z badania POLO.

W analizie uwzględniono różny profil bezpieczeństwa porównywanych sposobów postępowania. Uwzględniono ryzyko występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii – uwzględniono poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego, które występowały w grupie wnioskowanej technologii lub w grupie kontrolnej badania POLO [60] z częstotliwością $\geq 3\%$, z wykluczeniem nieprawidłowych wyników laboratoryjnych uważanych za bezobjawowe i zazwyczaj niezwiązanych z innymi objawami (np. zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy i hiperglikemia).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Uwzględniono jednak inne nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, jeżeli te zdarzenia niepożądane są często związane z objawami (np. niedokrwistość i neutropenia).

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

W opracowaniu uwzględniono wnioskowaną technologię pod postacią tabletek powlekanych. W chwili obecnej (wrzesień 2021) w Polsce dostępny jest olaparyb pod postacią kapsułek oraz tabletek powlekanych. Obydwie postaci farmaceutyczne refundowane są w leczeniu raka jajnika [37]. Na uwagę zasługują różnice w biodostępności obydwu postaci farmaceutycznych olaparybu, zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Europejską Agencję Leków[†]. W opracowaniu uwzględniono dawkowanie tabletek olaparybu na poziomie zalecanego dawkowania, które różni się od dawkowania kapsułek (16 kapsułek na dobę vs 4 tabletki na dobę).

W analizie uwzględniono skuteczność komparatora na poziomie skuteczności placebo w badaniu klinicznym POLO. W praktyce klinicznej chemioterapia stosowana może być do progresji wśród części pacjentów z analizowanej populacji.

Nie odnaleziono dowodów potwierdzających korzyści kliniczne ze stosowania chemioterapii do progresji wśród analizowanych pacjentów. Dane dotyczące szerszej populacji wskazują raczej na brak zasadności takiego podejścia.

W ramach dodatkowej analizy badania klinicznego Conroy 2018 [106] oceniającego skuteczność kliniczną FOLFIRINOX i monoterapii gemcytabiną wśród chorych z przerzutowym lub niekwalifikującym się do leczenia radykalnego rakiem trzustki wykazano, że przeżycie wolne od choroby (DFS) nie jest istotnie dłuższe wśród chorych przyjmujących zaplanowaną liczbę cykli względem pacjentów zaprzestających chemioterapii wcześniej (HR = 1,15; 95% CI: 0,92 - 1,44). Oznaczać to może, że wcześniejsze przerwanie chemioterapii np. z przyczyny zdarzeń niepożądanych nie miało istotnego wpływu na DFS dla poszczególnych interwencji ocenianych w badaniu Conroy 2018. Podobnie może być również w przypadku pacjentów z analizowanej populacji, którzy przerywali chemioterapię (po 16

[†] kapsułki vs tabletki powlekane zalecana dawka: 800 mg/d vs 600 mg/d; por. https://www.ema.europa.eu/en/documents/medication-error/lynparza-warning-new-tablets-are-used-different-doses-capsules_en.pdf,

tygodniach) przed rozpoczęciem podawania olaparybu - kontynuacja chemioterapii mogłaby u nich nie mieć istotnego wpływu na wyniki zdrowotne w przypadku braku stosowania olaparybu.

Z drugiej strony, analiza danych z badania Valle 2014 [107] sugeruje, że wśród pacjentów po resekcji raka trzustki (inna populacja od wnioskowanej) stosowanie chemioterapii przez 6 cykli (tj. trochę dłużej niż 16 tygodni) wiąże się z dodatkową korzyścią w zakresie DFS i OS względem stosowania chemioterapii przez mniejszą liczbę cykli (mediana 3 cykle chemioterapii, czyli mniej niż 16 tygodni leczenia; 29% tylko z 1 cyklem chemioterapii). Niemniej jednak wyniki, analiz *post hoc* prezentowanych przez Valle 2014 [107] nie były skorygowane o testowanie wielu hipotez, co w dużej mierze odpowiada za obserwowane niewielkie błędy standardowe w przypadku wszystkich wyników.

Dodatkowo, zidentyfikowano retrospektywne badania kliniczne dotyczące pacjentów z rakiem trzustki, które potwierdzają, że chemioterapia trwająca co najmniej 16 tygodni (112 dni) może być wystarczająca do uzyskania długotrwałych efektów klinicznych. W retrospektywnym badaniu Ma 2019 [104] wykazano, że chemioterapia przed radiacją trwającą 90 dni lub dłużej (mediana 119 dni, tj. odzwierciedlająca wnioskowane wskazanie dotyczące chemioterapii co najmniej przez 112 dni – dłużej niż 90 dni w badaniu Ma 2019) wiąże się z dłuższym przeżyciem bez progresji i przeżyciem całkowitym pacjentów z nieoperacyjnym rakiem trzustki w stadium III, niż chemioterapia trwająca poniżej 90 dni (mediana 63 dni). Podobnie, w retrospektywnym badaniu Faisal 2016 [105] wykazano wśród pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem trzustki, że zastosowanie więcej niż 2 cykli chemioterapii (co odzwierciedla również okres chemioterapii we wnioskowanym wskazaniu) przed radiacją istotnie obniża ryzyko progresji i wiąże się z korzystnym trendem przeżycia całkowitego.

Co więcej, żadne z wytycznych klinicznych nie określają jak długo powinna trwać chemioterapia (do progresji czy przez określoną liczbę cykli) [40]. Wspomniane powyżej badanie Conroy [106] wykazało wysoką skuteczność schematu FOLFIRINOX podawanego przez określoną liczbę cykli (nie do progresji). Wydaje się, że stosowanie chemioterapii do progresji w praktyce klinicznej podyktowane jest raczej brakiem dostępności alternatywnej terapii takiego pacjenta w sytuacji złych rokowań wynikających z charakterystyki raka trzustki. Rak trzustki jest jednym z najbardziej agresywnych nowotworów z pięcioletnim przeżyciem pacjentów z rakiem przerzutowym wynoszącym około 2,7% [68]. Dodatkowo, dotychczas nie zidentyfikowano leczenia raka trzustki, które wiązałoby się ze znaczną poprawą rokowań. Aktualne postępowanie terapeutyczne opiera się na stosowaniu różnych schematów chemioterapii, z których najskuteczniejszymi wydają się być FOLFIRINOX (dostępny od 2011 roku) i nab-paklitaxel z gemcytabiną (dostępny od 2013 roku; w Polsce dostępny wyłącznie wśród pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny), obydwa cechujące się medianą PFS do 6 miesięcy. Perspektywy terapeutyczne również nie są zadowalające, gdyż większość badań klinicznych wśród pacjentów z rakiem trzustki kończy się niepowodzeniem (w ostatnich latach powiodło się tylko 4 z 30 badań w raku trzustki). Wśród pacjentów z rakiem trzustki przedłużenie

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



mediany PFS o 3 miesiące (jak w przypadku leczenia podtrzymującego olaparybem w badaniu POLO) wydaje się być sukcesem terapeutycznym.

Należy więc stwierdzić, że istnieją poważne przesłanki sugerujące, że wśród pacjentów z analizowanej populacji stosowanie chemioterapii do progresji w grupie kontrolnej badania POLO [60] nie wiązałyby się z dodatkowym efektem klinicznym względem wyników zdrowotnych obserwowanych w badaniu.

Aspekt ten przy braku konsensusu dotyczącego długości stosowanej chemioterapii wśród analizowanych pacjentów oraz faktu zatwierdzenia badania POLO i rejestracji wnioskowanej technologii na podstawie wyników badania POLO wskazuje, że wykorzystane dane kliniczne (dane z badania POLO) stanowią najlepsze dostępne w chwili obecnej źródło informacji dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

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

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

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

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

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

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

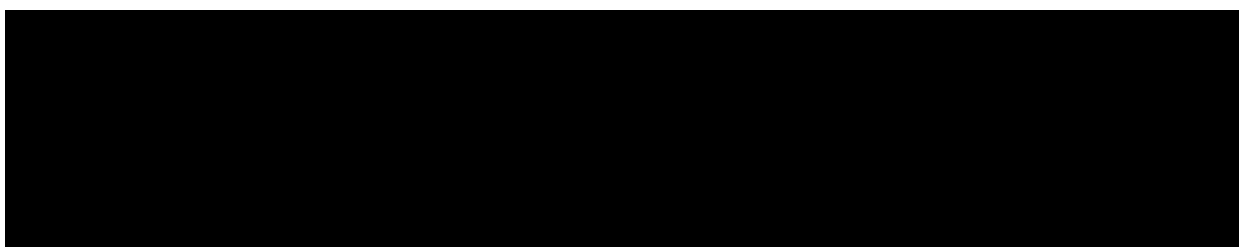
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

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

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

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatora nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie raka trzustki w Polsce) oraz zaawansowany wiek pacjentów przy diagnozie raka trzustki (wiek poprodukcyjny) może świadczyć o niskim udziale kosztów utraty produktywności w kosztach tej choroby. Również wpływ raka trzustki na opiekunów chorych nie został zmierzony, co jednak nie umniejsza wpływu tej choroby na produktywność nieformalnych opiekunów, którymi w Polsce zazwyczaj są członkowie rodziny.

Nie zidentyfikowano istotnych kosztów różniących z perspektywy pacjenta (por. rozdział 3.6.). Tym samym uznano, że wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego odzwierciedlają również wyniki z perspektywy wspólnej.



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



3.3. HORYZONT CZASOWY

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

Co więcej, dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii przekłada się na długoterminowe efekty kliniczne pod postacią przedłużenia przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z chorobą (PFS, PFS2, czas do kolejnych linii leczenia) i biorąc pod uwagę niepodważalne wydłużenie PFS oraz czasu do kolejnych progresji czy terapii kolejnych linii, można spodziewać się wpływu wnioskowanej technologii na OS, o czym świadczą m.in. analiza odsetka pacjentów żyjących w poszczególnych okresach badania (por. rozdział 2.4.) oraz znacznej separacji krzywych Kaplan-Meier dla OS po okresie około 20 miesięcy, co może sugerować obecność grupy pacjentów odnoszących wyższe długoterminowe korzyści kliniczne z leczenia olaparybem [113].

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych opcji postępowania. Tym samym horyzont adekwatny do każdego porównania obejmuje okres manifestacji efektów klinicznych wnioskowanej technologii.

Horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje oczekiwany czas życia pacjentów z analizowanej populacji. W opracowaniu przyjęto 20 letni horyzont czasowy. Jest to okres krótszy od oczekiwanej długości życia osoby z populacji generalnej Polski będącej w wieku równym średniemu wiekowi pacjentów włączonych do badania POLO (mediana wieku 57 lat; 45,5% kobiet; oczekiwane trwanie życia wynoszące około 23,9 roku [94]) i odzwierciedla złe rokowania pacjentów z rakiem trzustki. Na podstawie wyników ekstrapolacji przeżycia całkowitego uczestników badania POLO (por. rozdział 3.5.1.) ustalono, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Stosunkowo długie przeżycie całkowite części pacjentów z grupy olaparybu badania POLO wynikać może z wysokiej skuteczności leczenia analizowaną substancją wśród niektórych pacjentów [113] [REDAKTOWANE]

Pacjenci z badania POLO mogą przeżywać tak długi okres, szczególnie jeżeli wystąpi u nich długoterminowa „remisja” choroby (brak progresji/nawrotu choroby w kilku- lub kilkunastoletnim okresie). Niemniej jednak, mając na uwadze, iż nie istnieją jeszcze dowody potwierdzające obecność tego typu odpowiedzi wśród pacjentów z rakiem trzustki w analizie podstawowej uwzględniono horyzont czasowy na poziomie 20 lat, tj. co najmniej dwukrotnie niższy niż oczekiwane przeżycie osoby z populacji generalnej Polski. Uwzględniono okres, w którym wszystkie istotne różnice w kosztach lub wynikach zdrowotnych pomiędzy wnioskowaną technologią, a komparatorem byłyby obserwowane. Horyzont

czasowy analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych i obejmował cały okres manifestacji różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami (efekt zarówno pod względem długości życia i życia wolnego od progresji choroby oraz typu schematów kolejnych linii i momentu ich zastosowania manifestować się może do końca życia danego chorego). Na tej podstawie przyjęty horyzont zgodny jest z wytycznymi AOTMiT [1].

Uwzględnienie długości horyzontu czasowego niniejszej analizy na poziomie 20 lat potwierdzają również zaakceptowane przez AOTMiT założenia analizy ekonomicznej dla nab-paklitakselu [67]. Analiza ekonomiczna dla nab-paklitakselu została przeprowadzona dla 10-letniego horyzontu czasowego, przy czym efekt tego leku względem komparatora był znacznie słabszy niż w obecnie analizowanym przypadku (np. przedłużenie mediany PFS w modelu z 3,7 do 5,4 miesiąca, a mediany OS z 6,6 do 8,7 miesiąca). Dostępne dane dotyczące uczestników badania POLO świadczą, że mediana OS w tej grupie chorych wynosi 18 – 20 miesięcy [41], czyli jest co najmniej dwukrotnie dłuższa od median OS wśród pacjentów włączanych do badania oceniającego nab-paklitaksel [67]. Tym samym, dwukrotne przedłużenie horyzontu czasowego również wydaje się zasadne.

Co więcej, analizy ekonomiczne dotyczące późniejszych etapów leczenia raka trzustki uwzględniają horyzont czasowy na poziomie 10 lat. Przy ocenie ekonomicznej irynotekanu liposomowego w leczeniu choroby terminalnej uwzględniono 10-letni horyzont czasowy przy danych z badania klinicznego świadczących o medianie OS z zakresu od 4 do 6 miesięcy [116] (mediana OS w badaniu POLO wynosiła 18 – 20 miesięcy).

W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont na poziomie 10 lat. Wartość ta pozwala ocenić zakres zmienności wyników analizy przy niepewnym wyniku modelowania przeżycia całkowitego na podstawie dostępnych danych, przy jednoczesnym pominięciu skrajnych wyników modelowania obserwowanych dla horyzontu czasowego obejmującego wyłącznie okres przeżycia wolnego od progresji (okres aktualnie dostępnych danych z badania POLO, tj. około 64 miesięcy). Uwzględnienie jedynie kilkuletniego horyzontu czasowego pomija efekty kliniczne wnioskowanej technologii pod postacią wydłużania czasu do zgonu. Uważa się, że przeżycie wolne od progresji jest zadowalającym czynnikiem prognostycznym przeżycia całkowitego i z tego powodu stanowi najczęstszy pierwszorzędowy punkt końcowy badań klinicznych w onkologii [40].

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Wynikająca ze stosowania olaparybu mniejsza liczba zgonów chorych i mniejsza liczba progresji choroby (które wiążą się zazwyczaj z pogorszeniem stanu klinicznego pacjenta i ze zwiększeniem ryzyka zgonu, więc redukcja liczby progresji powoduje również zmniejszenie liczby zgonów) wymaga horyzontu dożywotniego w celu uchwycenia korzyści wynikających ze stosowania wnioskowanej technologii (tj. horyzontu do momentu zgonu pacjenta żyjącego dzięki zastosowaniu wnioskowanej technologii). W 5-letnim horyzoncie czasowym, który w przybliżeniu odpowiada okresowi obserwacji badania POLO, u

[REDAKTOWANE] (por. arkusze „Settings”, „Olap calc” i „RS calc” modelu). Modelowanie efektów i kosztów w analizach ekonomicznych wymaga wyjścia poza okres obserwacji badań klinicznych (co jest istotą modelowania); jest to ogólnie akceptowalna praktyka, że na potrzeby modelowania przyjmuje się pewne założenia, takie jak horyzont czasowy. Tym samym odstąpiono od analizy przeprowadzonej w krótkim okresie obserwacji, w trakcie którego tylko część obserwowanej kohorty umrze i efektem stosowania wnioskowanej technologii będzie praktycznie wyłącznie poprawa jakości życia wynikająca ze zmniejszonej liczby przypadków progresji choroby. Takie podejście byłoby niezgodne z Wytycznymi AOTMiT [1], gdyż pomijałoby efekty zdrowotne i konsekwencje kosztowe (np. wyższy koszt opieki wynikający z dłuższego życia) stosowania wnioskowanej technologii.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

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

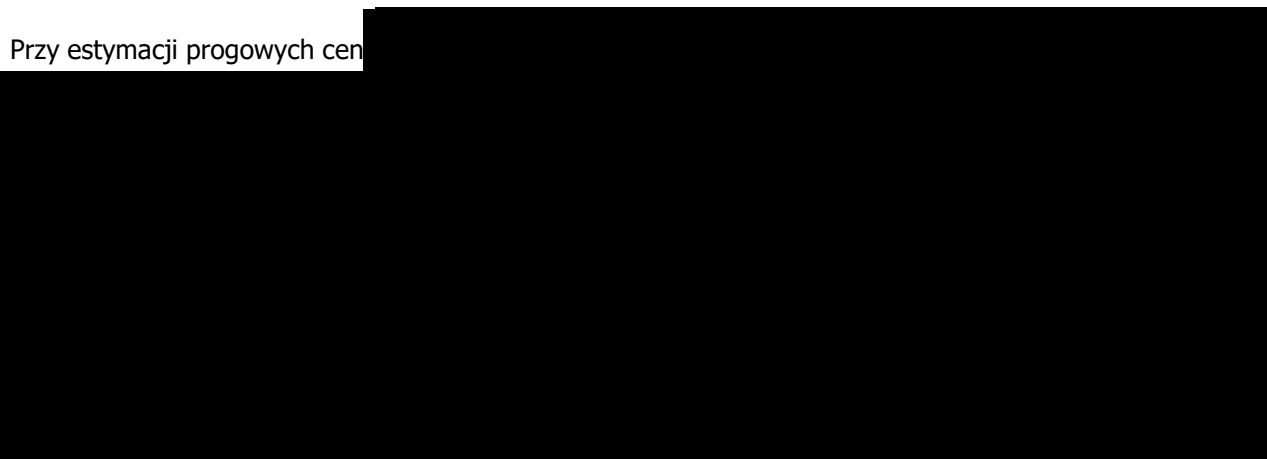
Nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne POLO [60] wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem.

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

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

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

Przy estymacji progowych cen



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

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

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartylowy, ang. *Interquartile Range*, IQR);

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna względem komparatora przy zakładanym progu opłacalności;
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna od komparatora, tj. cechuje się dłuższym przeżyciem lub większą liczbą QALY.

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

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Przeprowadzono modelowanie kosztów, wyników użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie 20 lat – uwzględniono obserwację pacjentów od włączenia do analizy (rozpoczęcia leczenia podtrzymującego olaparybem w grupie badanej lub obserwacji w grupie kontrolnej) do zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy.

W opracowaniu uwzględniono 3-stanowy model kohortowy oparty na analizie osobnych funkcji przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (ang. *Partitioned Survival Model, PSM*) – model na podstawie obszaru pod funkcjami przeżycia (ang. *Area Under Curve, AUC*) uwzględniający 3 stany: „Przed progresją (PFS)”, „Po progresji” i „Zgon”.

Mając na uwadze, że czas leczenia może być odmienny od czasu do progresji, w analizie uwzględniono dane dotyczące TTD pochodzące z badania klinicznego POLO w celu określenia średniej długości stosowania olaparybu w grupie badanej; analogicznie, w grupie kontrolnej TTD wykorzystano do oceny kosztu obserwacji. Aspekt ten zapewnia korelację między zużyciem leku i efektami jego zastosowania – umożliwia odzwierciedlenie zużycia wnioskowanej technologii w badaniu POLO, uwzględniając również pacjentów, którzy wcześniej przerywali leczenie z powodu nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych występujących przed progresją.

Mając na uwadze ograniczenia związane z uwzględnieniem jednego stanu wśród pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby (duża różnorodność stanów klinicznych i kilka opcji ich leczenia skupione w jednym) oraz ograniczenia związane z oszacowaniem danych wejściowych do modelu Markowa (niska liczba poszczególnych zdarzeń, uwzględnienie tylko wybranych grup pacjentów z badania POLO, często z odcięciem (*censoring*) w momencie innych zdarzeń w celu określenia poszczególnych prawdopodobieństw przejść, co skutkowało by niską precyzją określonych funkcji i potencjalnym błędem wynikającym z selekcji pacjentów; tendencyjność oszacowań ze względu na np. niższą liczbę zdarzeń

po progresji w grupie badanej niż w grupie kontrolnej ze względu na późniejsze wystąpienie progresji w grupie badanej) w analizie koszt kolejnych linii leczenia określono na podstawie dostępnych danych z badania POLO, tj. na podstawie krzywych TTD określono odsetek pacjentów kończących stosowanie olaparybu lub placebo (np. z powodu progresji) w danym cyklu, ale koszt leczenia progresji oszacowano osobno, bez względu na potencjalną długość obecności pacjenta w stanie „Po progresji” (aspekt ten nie jest możliwy do wiarygodnego nadzorowania w przypadku modeli PSM ze względu na osobne prognozowanie PFS i OS).

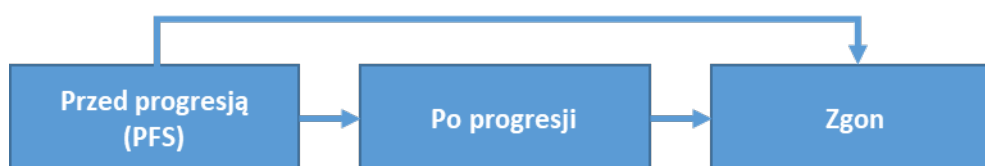
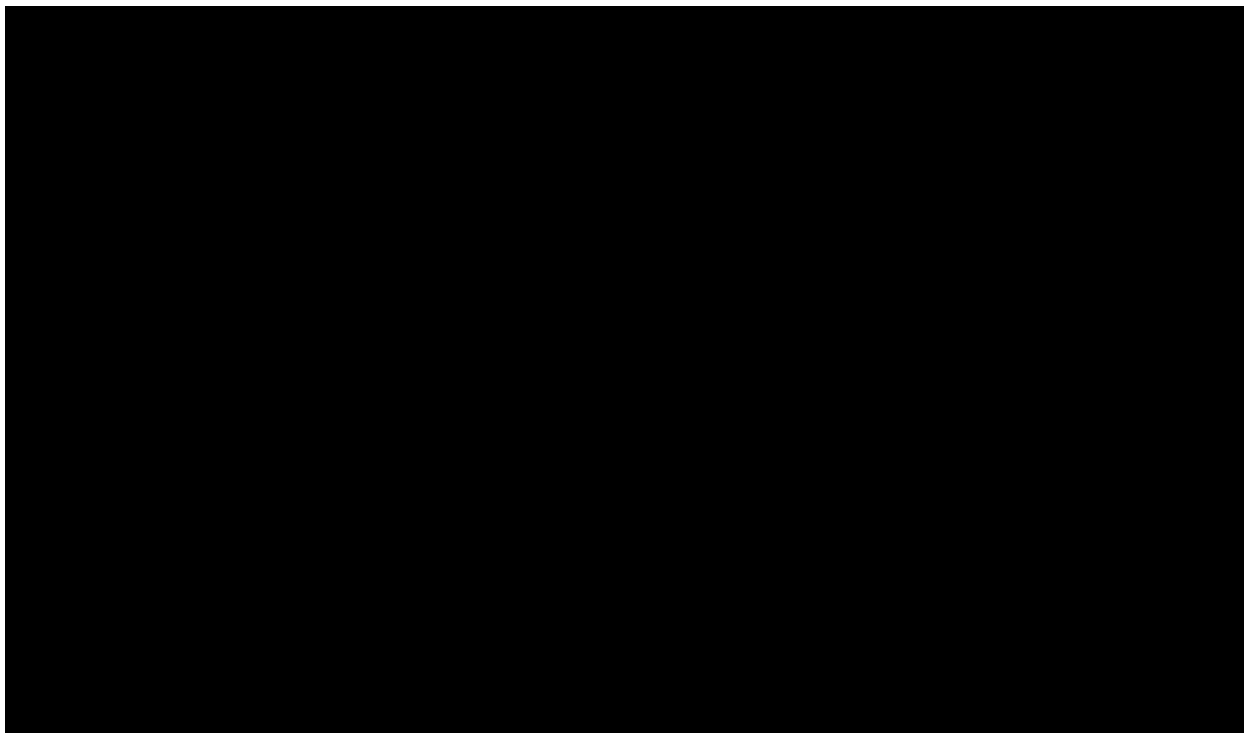
Model 3-stanowy PSM posiadał niektóre cechy typowego modelu Markowa z różnicą dotyczącą metody przypisywania pacjentów z kohorty do podstawowych stanów klinicznych (stan „Przed progresją (PFS)”, stan „Po progresji” i stan „Zgon”). Przypisanie pacjentek do danego stanu odbywało się przy uwzględnieniu wyników parametrycznych modeli przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji bez wcześniejszej konwersji do prawdopodobieństwa zdarzenia w cyklu, tj. pozwalał określić:

- odsetek pacjentów w stanie „Zgon” jako $1 - \text{estymator OS}$,
- odsetek pacjentów w stanie „Przed progresją (PFS)” jako *estymator PFS*;
- odsetek pacjentów w stanie „Po progresji” jako *estymator PFS2 – estymator PFS*;

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

Schemat modelu i przeprowadzonych obliczeń zaprezentowano na rysunku poniżej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Rysunek 3. Schemat modelu: stany kliniczne i dozwolone (nieobserwowane bezpośrednio) przejścia między stanami.

Do zalet wykorzystania takiej struktury modelu należą następujące cechy:

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

W grupie stanów obejmujących pacjentów po progresji choroby uwzględniono stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych lub brak leczenia, w tym u części pacjentek z grupy kontrolnej (brak inhibitora PARP po I linii chemioterapii) leczenie inhibitorem PARP, ale tylko w analizie wrażliwości.

Ograniczenia zastosowanego modelowania wynikają przede wszystkim z ograniczeń dostępnych danych klinicznych.

Dodatkowym ograniczeniem jest możliwość precyzyjnej oceny wyników zdrowotnych i koszt leczenia kolejnych linii wśród pacjentek w obrębie stanu „Po progresji” (model 3-stanowy).

Niemniej jednak, zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu umożliwiono odzwierciedlenie długości kolejnych linii leczenia na podstawie dostępnych danych z badania POLO.

W modelu uwzględniono cykl o długości 1 tygodnia. Ze względu na krótki cykl nie stosowano korekty połowy cyklu [1].

Pacjenci byli włączani do modelu poprzez stan „Przed progresją (PFS)” i w kolejnych cyklach byli narażeni na wystąpienie progresji choroby lub zgonu. W opracowaniu modelowano postęp choroby jako nieodwracalny proces z absorpcyjnym stanem „Zgon”. Wszystkie stany wykluczały się wzajemnie; pacjenci mogli zajmować tylko jeden ze stanów w danym momencie. Oznacza to, że w przypadku prognoz PFS i OS przecinających się, od momentu przecięcia uwzględniono niższą prognozę.

3.5.1. PRZEŻYCIE DO DYSKONTYNUACJI LECZENIA (TTD), PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS), PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)

Parametry skuteczności dla modelu opłacalności oszacowano na podstawie danych na poziomie pacjenta dotyczących PFS, OS i czasu leczenia (TTD) z końcowej analizy badania POLO, którego data odcięcia danych przypada na 21 lipca 2020 roku.

Analizy przeżycia prowadzono w całym okresie ujętym w badaniu (modele dopasowane do danych od momentu randomizacji).

Moment pierwszej obiektywnej oceny radiologicznej progresji choroby w badaniu (obiektywna ocena guza co 8 tygodni \pm 1 tydzień, do 40 tygodni) oraz inspekcja krzywych Kaplan-Meier sugeruje, że najbardziej zauważalne zmiany nachylenia krzywych hazardu wystąpiły przed 16. tygodniem; przed 16. tygodniem krzywe wielokrotnie się przecinały i nie zaczęły się rozdzielać aż do tego momentu. W związku z tymi aspektami, przeprowadzono: analizę przeżycia na podstawie wszystkich danych z badania od momentu randomizacji oraz analizę przeżycia ograniczoną do danych wykraczających poza tydzień 16. (liczba dni od randomizacji \geq 113 dni).

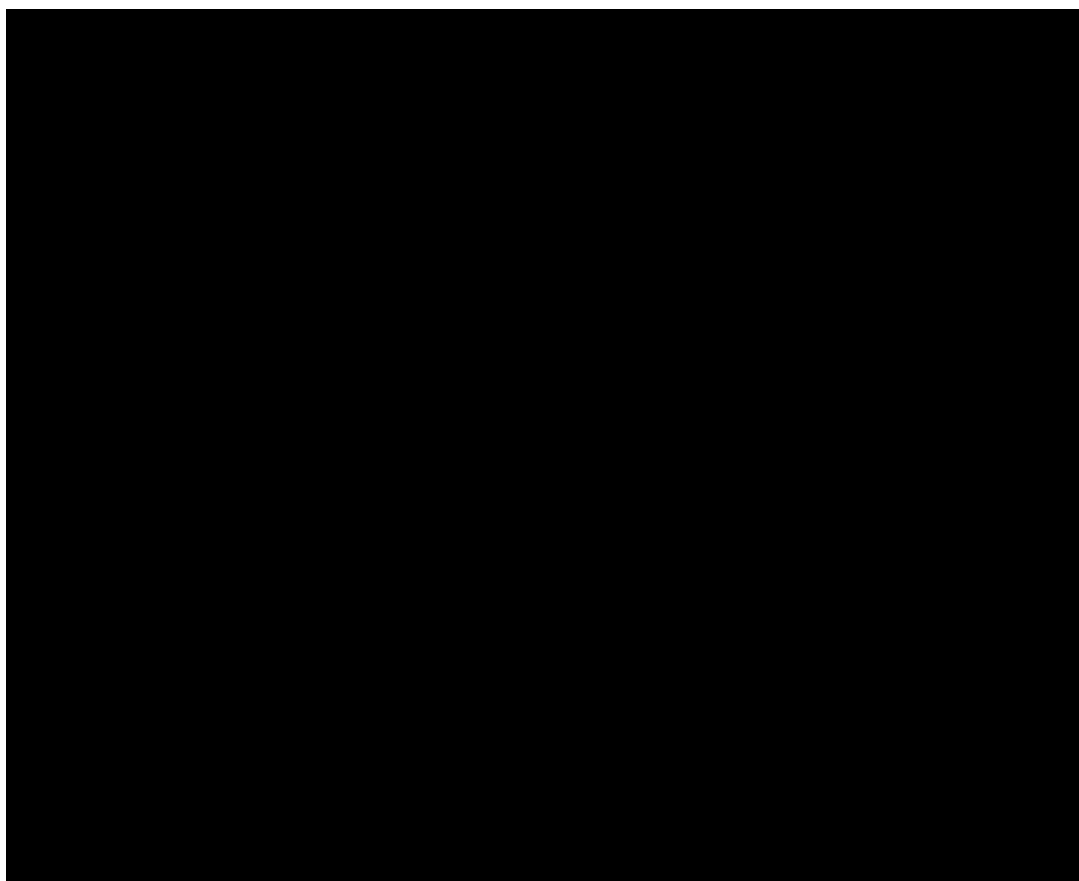
W ramach wariantu analizy uwzględniającego dane od 16. tygodnia obserwacji uwzględniono dane Kaplan-Meier w okresie od randomizacji do 16. tygodnia wyniki modelu ekstrapolacji po tym okresie (modele dopasowano tylko do danych po 16. tygodniu).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Modelowanie przeżycia dopiero od 16 tygodnia analizy potwierdzają wnioski z inspekcji krzywych Kaplan-Meier. Mediana PFS w grupie placebo wynosi mniej niż 4 miesiące. Do tego momentu około 1/3 pacjentów z grupy olaparybu doznaje progresji (wykres poniżej). Niemniej jednak, po 4 miesiącu obserwacji krzywe PFS wyraźnie ulegają separacji wskazując na dodatkowy efekt kliniczny olaparybu. Przedstawione powyżej informacje mogą oznaczać, że efekt olaparybu manifestuje się z pewnym opóźnieniem i/lub nie wszyscy pacjenci z BRCA odpowiadają na leczenie olaparybem. Jednakże do tej pory nie zidentyfikowano czynników prognostycznych długotrwałej odpowiedzi na leczenie olaparybem [113].

Tym samym, w ramach analizy podstawowej uwzględniono dane Kaplan-Meier z badania POLO do 16. tygodnia obserwacji oraz modele przeżycia dopasowane do danych po 16. tygodniu okresu obserwacji badania. Wariant modeli dopasowanych do całego okresu obserwacji testowano w analizie wrażliwości.



[REDAKTOWANE]

W pierwszej kolejności oceniono proporcjonalność funkcji hazardu zdarzeń między grupami badania dla każdego wyniku. Testowano to, badając wykresy log-skumulowanego hazardu i wykresy reszt Schoenfelda. W przypadku zachowania proporcjonalności hazardów (równoległe krzywe olaparybu i

placebo na wykresach logarytmicznych skumulowanych hazardów; krzywa reszt w funkcji czasu wykazywałaby na trend liniowy z nachyleniem = 0). modelowano wyniki obydwu grup łącznie z parametrem efektu leczenia (uwzględniono model zależny); jeżeli funkcje hazardu nie były proporcjonalne, modelowano wyniki w każdej grupie niezależnie (model niezależny).

Standardowe modele parametryczne oraz modele *spline* zostały dopasowane do punktów końcowych badania POLO i ekstrapolowane w horyzoncie czasowym modelu ekonomicznego. Uwzględniono modele *spline* ponieważ zapewniają one bardziej elastyczne podejście do ekstrapolacji przeżycia niż modele parametryczne. Ograniczone modele sześciennego *spline* to funkcje matematyczne, które mogą uchwycić wiele złożonych kształtów krzywych, a tym samym umożliwić bardziej realistyczne oszacowanie funkcji hazardu i przeżycia. Złożoność funkcji zależy od liczby i lokalizacji punktów łączenia składowych funkcji (tzw. węzłów). Na potrzeby analizy danych z badania POLO przetestowano modele *spline* do maksymalnie 3 węzłów (zaczynając od jednego). Uwzględniono tylko najlepiej dopasowany model *spline* dla każdego wyniku. Został on uwzględniony tylko w analizie wrażliwości, gdyż uznano, że modele parametryczne lepiej prognozują przeżycie dla obu ramion badania POLO. Ponadto, prognozy najlepiej dopasowanych modeli *spline* były podobne do prognoz standardowych modeli parametrycznych i nie zapewniały lepszego dopasowania statystycznego.

Selekcji krzywych do analizy podstawowej dokonano na podstawie oceny: statystycznej dopasowania wg Akaike (ang. *Akaike information criterion*, AIC), wizualnego dopasowania względem krzywych Kaplan-Meier oraz długoterminowych prognoz przeżycia względem dostępnych danych zewnętrznych. Ponieważ TTD, PFS i OS były modelowane niezależnie, ekstrapolowane krzywe mogły się przecinać, dając niewiarygodne wyniki (tj. wyższy PFS niż OS). Aby to skorygować w modelu, prognozy TTD i PFS obliczono jako minimum ekstrapolowanych TTD/PFS i OS.

3.5.1.1. PFS

Mediana czasu trwania PFS (ocena według badacza) dla olaparybu i placebo wyniosła odpowiednio: 6,7 i 3,7 miesiąca (HR 0,49; 95% CI 0,33 do 0,73; $p = 0,0004$). 30,4% i 14,5% pacjentów odpowiednio w grupie olaparybu i placebo nadal nie miało progresji w momencie odcięcia danych (DC02).

Progresja została zdefiniowana w badaniu POLO na podstawie oceny badacza (PFS-IA) lub niezależnej komisji (PFS-BICR) przy użyciu kryteriów RECIST, wersji 1.1. Do ostatecznej analizy badania POLO (DC02) dostępne były tylko wyniki PFS-IA; dane w ocenie niezależnej komisji oceniono tylko do DCO1. Ponieważ PFS-IA przedstawia ocenę progresji, która w większym stopniu odzwierciedla praktykę

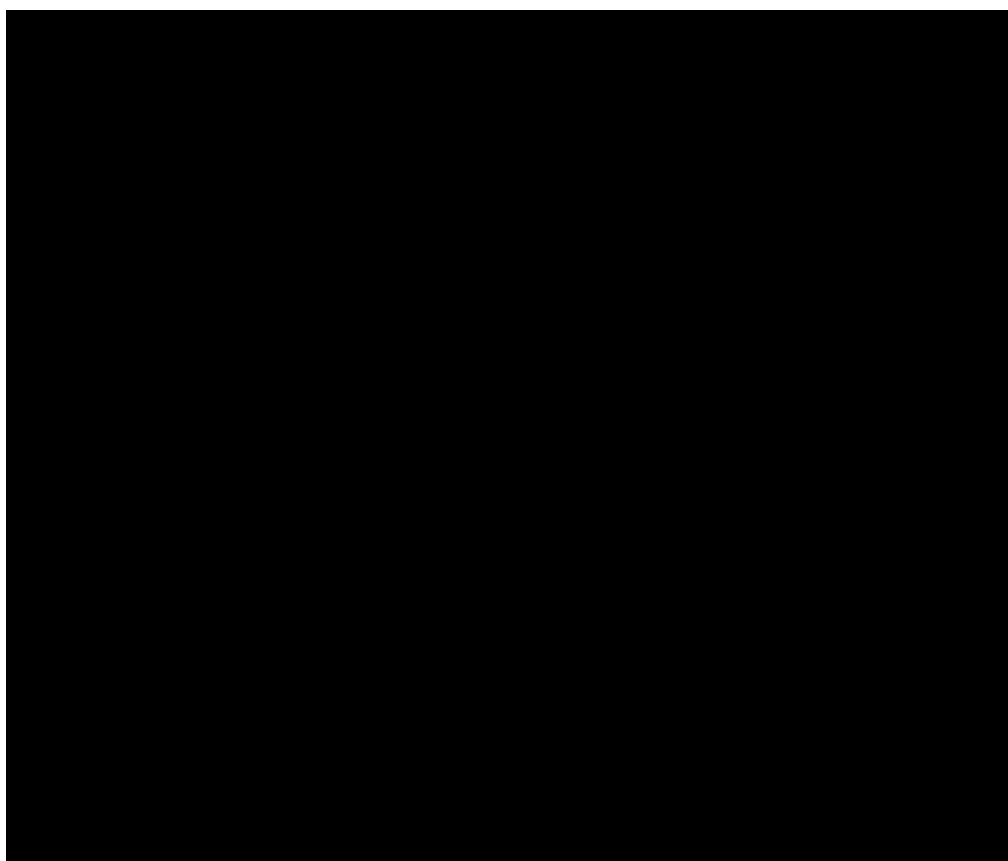
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



kliniczną (oceny dokonują lekarze prowadzący terapię, a nie niezależna grupa ekspertów spoza ośrodka, w którym pacjent jest leczony), dojrzałe dane PFS-IA uwzględniono w analizie podstawowej. Dane PFS-BICR uwzględniono w analizie wrażliwości.

Wykresy poniżej wykazały, że wykorzystanie modelu zależnego, zakładającego proporcjonalność hazardów wystąpienia progresji w grupie olaparybu i placebo nie jest zasadne – nie stwierdzono zachowania proporcjonalności hazardów wystąpienia progresji w badaniu POLO.

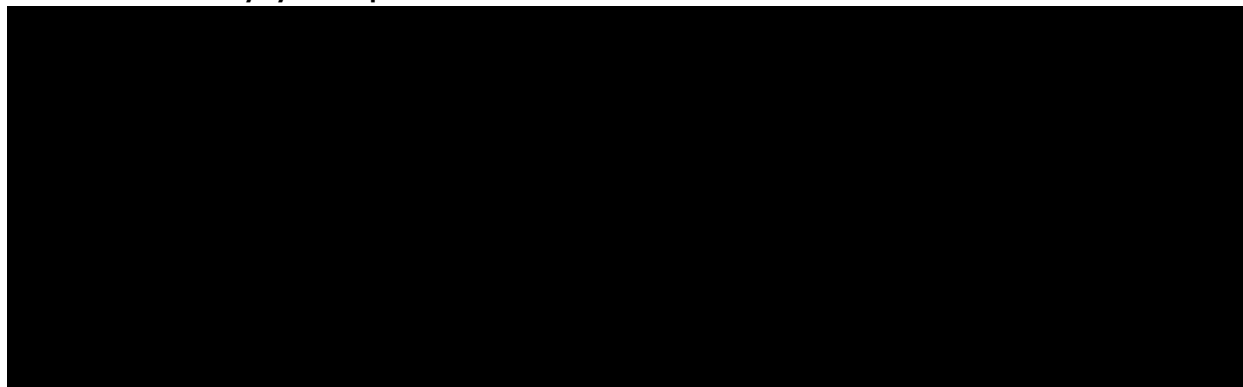




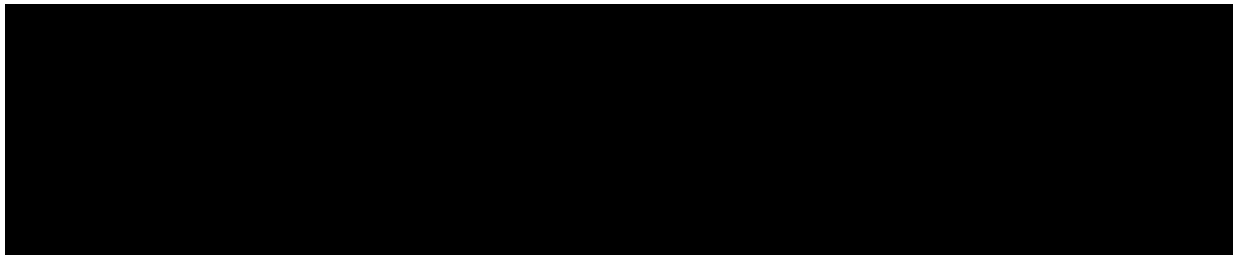
Do danych PFS dopasowano więc modele niezależne. Niemniej jednak, w analizie wrażliwości uwzględniono najlepiej dopasowane modele zależne (tylko w wariancie uwzględniającym model parametryczny od momentu randomizacji; w przypadku modeli dopasowanych do danych od 16. tygodnia obserwacji podważona została procedura randomizacji – dopasowanie mogłoby dotyczyć różnych grup pacjentów z poszczególnych ramion badania POLO).

Ocena statystycznego dopasowania modeli PFS została przedstawiona poniżej.

Tabela 2. Ocena statystyczna dopasowania modeli PFS.



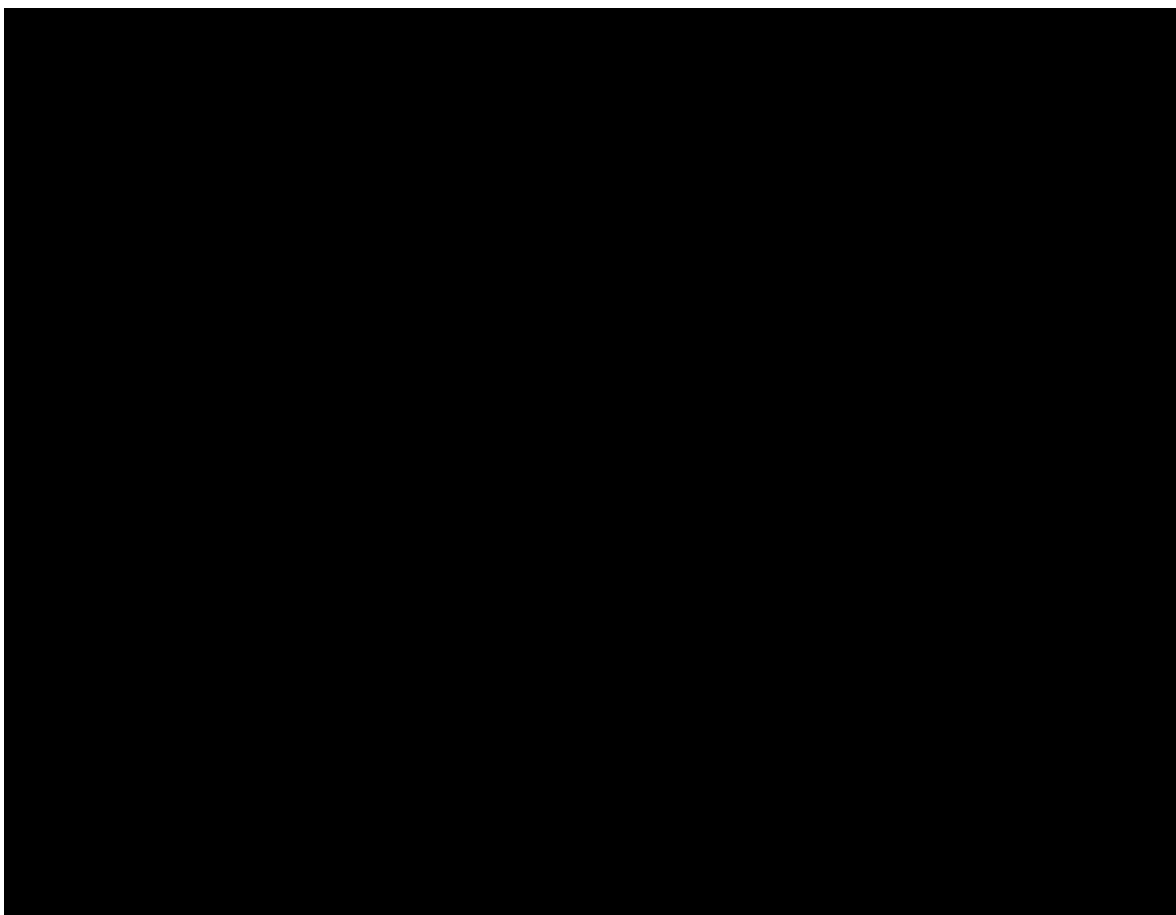
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



AIC, ang. *Akaike information criterion*; BIC, ang. *Bayesian information criterion*

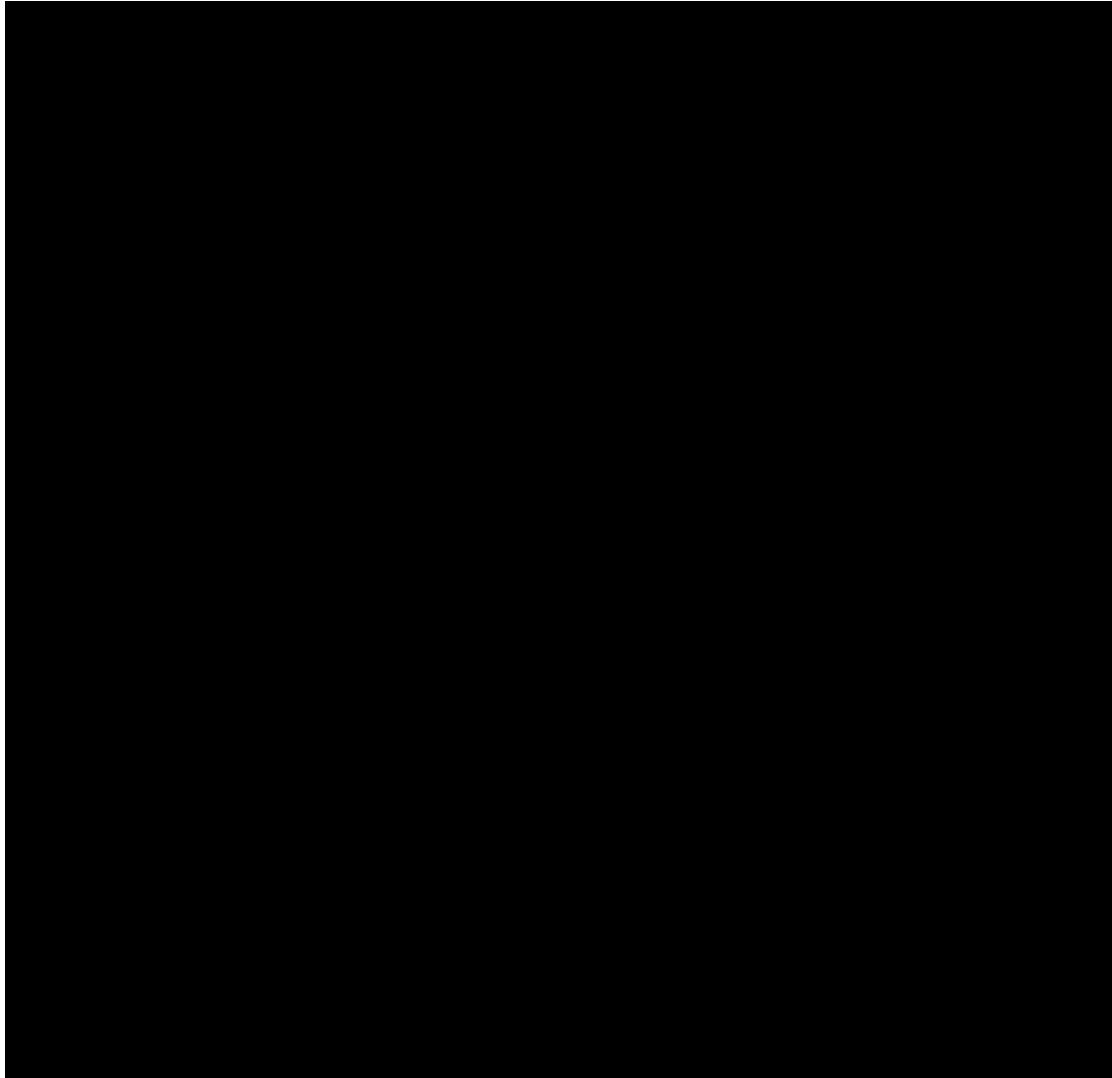
3.5.1.2. OS

Dane OS były w 70% dojrzałe (108 na 154 zdarzenia), a 33,7% pacjentów z grupy olaparybu i 24,2% pacjentów z grupy placebo żyło pod koniec okresu obserwacji. Mediana czasu OS dla grupy olaparybu i placebo wyniosła odpowiednio: 19,0 vs 19,2 miesiąca (HR 0,83; 95% CI 0,56 do 1,22; $p = 0,3487$). Dane Kaplan-Meier przedstawiono poniżej.



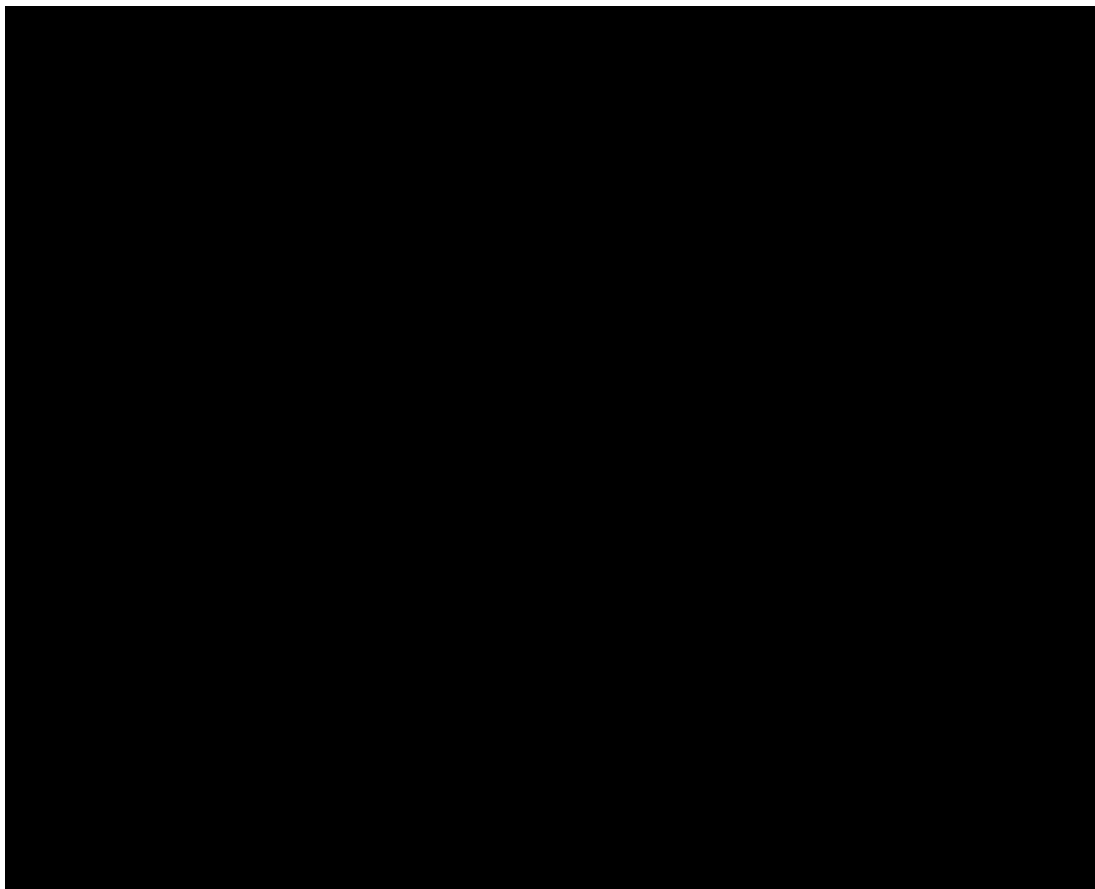
Analogicznie jak w przypadku PFS, również do danych OS dopasowano modele dla całego okresu obserwacji (zależne i niezależne) oraz modele dla danych od 16. tygodnia (modele niezależne).

Zasadność uwzględnienia modeli niezależnych potwierdziła analiza funkcji skumulowanego hazardu w czasie oraz funkcji reszt Schoenfelda (poniżej).



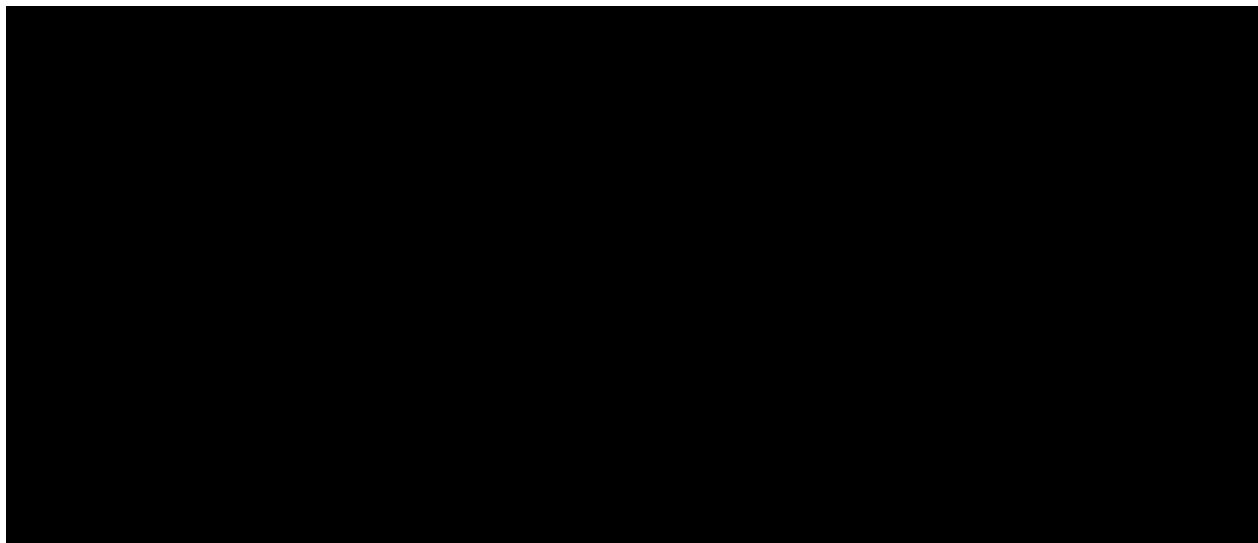
[Redacted text]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Co ważne, pomimo tego, że *cross-over* nie był dozwolony w badaniu POLO pięciu pacjentów w ramieniu olaparybu (5,4%) i 13 pacjentów w ramieniu placebo (21,0%) otrzymywało inhibitory PARP jako kolejną terapię po zakończeniu stosowania przypisanego przy randomizacji schematu postępowania (łącznie inhibitory PARP otrzymało 18, tj. 11,7% pacjentów). Niemniej jednak, z uwagi na stosunkowo niską liczbę pacjentów, wykonując analizę OS nie przeprowadzono adjustacji dostępnych danych względem tego efektu. Wyłącznie w analizie wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia kosztów tego leczenia na wyniki analizy ekonomicznej. Niemniej jednak można przypuszczać, że zastosowanie inhibitorów PARP po progresji mogło przedłużyć OS w grupie kontrolnej, co mogło wpłynąć na wyniki oceny statystycznej porównania OS między ramionami badania POLO.

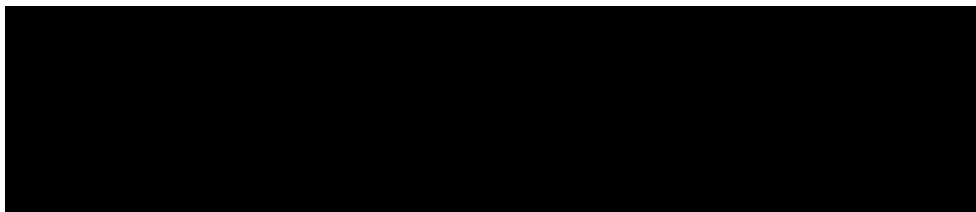
Ocena statystycznego dopasowania modeli OS została przedstawiona poniżej.

Tabela 3. Ocena statystyczna dopasowania modeli OS.

AIC, ang. *Akaike information criterion*; BIC, ang. *Bayesian information criterion*

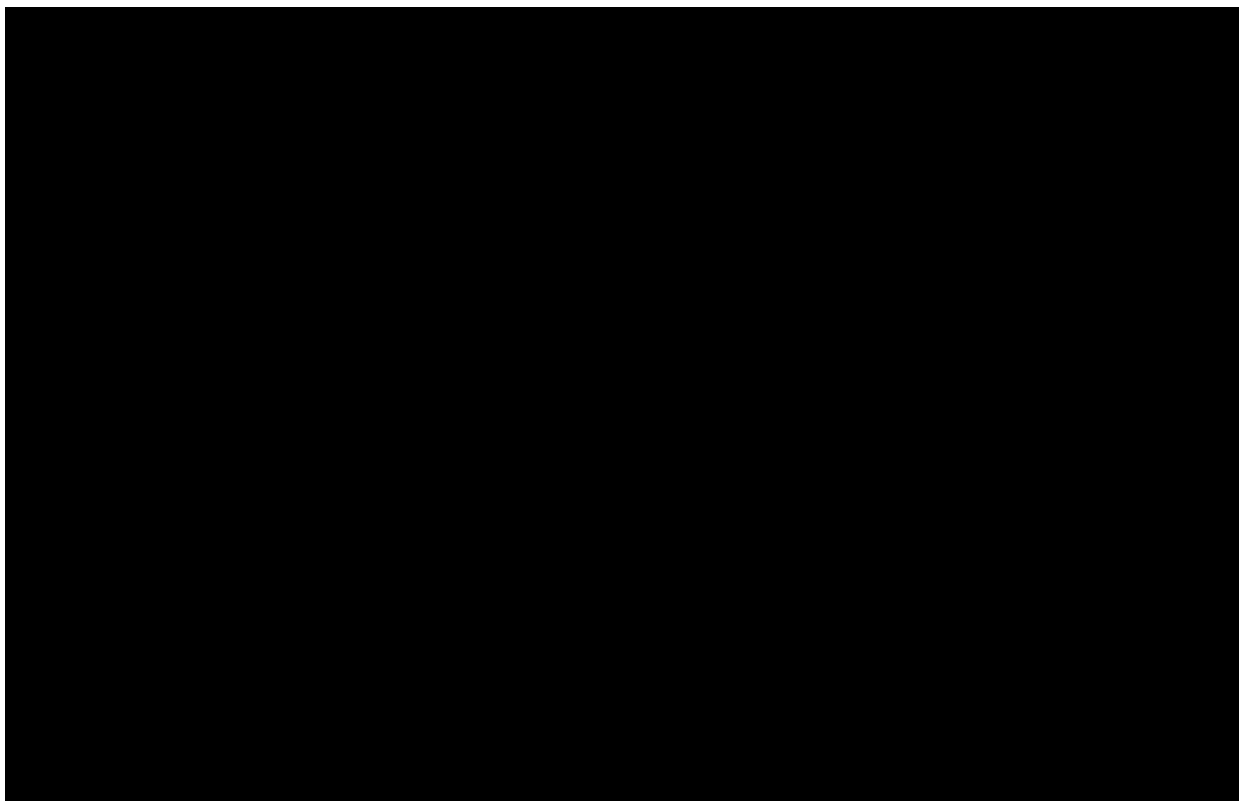
3.5.1.3. PODSUMOWANIE OCENY DOPASOWANIA PFS I OS

W ramach analizy podstawowej uwzględniono najlepiej dopasowane (wizualnie i numerycznie do Kaplan-Meier oraz pod względem AIC i BIC) modele parametryczne PFS i OS – uwzględniono estymatory Kaplan-Meier do 16. tygodnia obserwacji oraz dopasowane do danych po 16. tygodniu obserwacji modele:

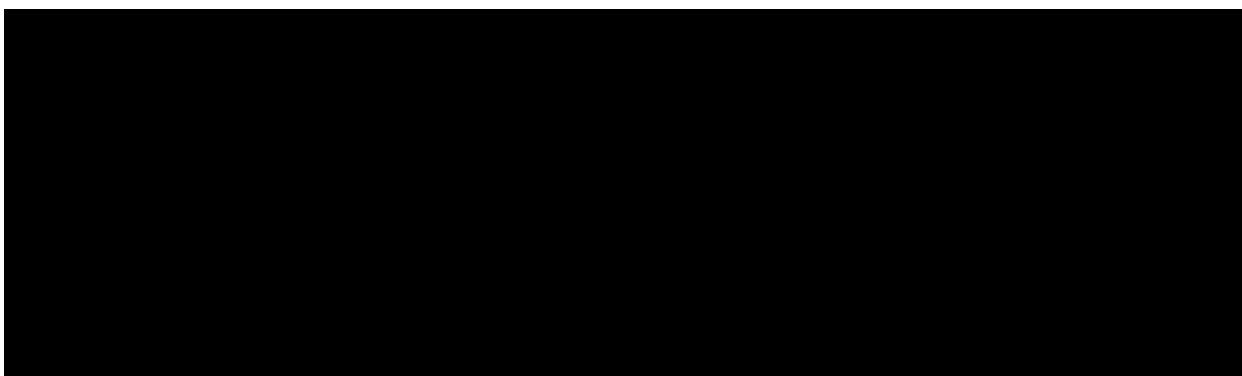


Nie uwzględniono ryzyka zgonu osób z populacji ogólnej w celu odzwierciedlenia śmiertelności pacjentów z przyczyn innych niż rak trzustki, ponieważ aspekt ten: nie ma istotnego znaczenia przy analizie schorzenia o tak złych rokowaniach (w tym krótkim OS) i/lub został prawdopodobnie uchwycony w okresie obserwacji badania klinicznego. Świadczy o tym porównanie przeżycia całkowitego pacjentów z modelu oraz przeżycia skonstruowanego na podstawie rocznego ryzyka zgonu wśród osób z populacji generalnej Polski [94] w wieku pacjenta włączanego do POLO (57 lat, 45,5% kobiet) – por. rysunek poniżej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

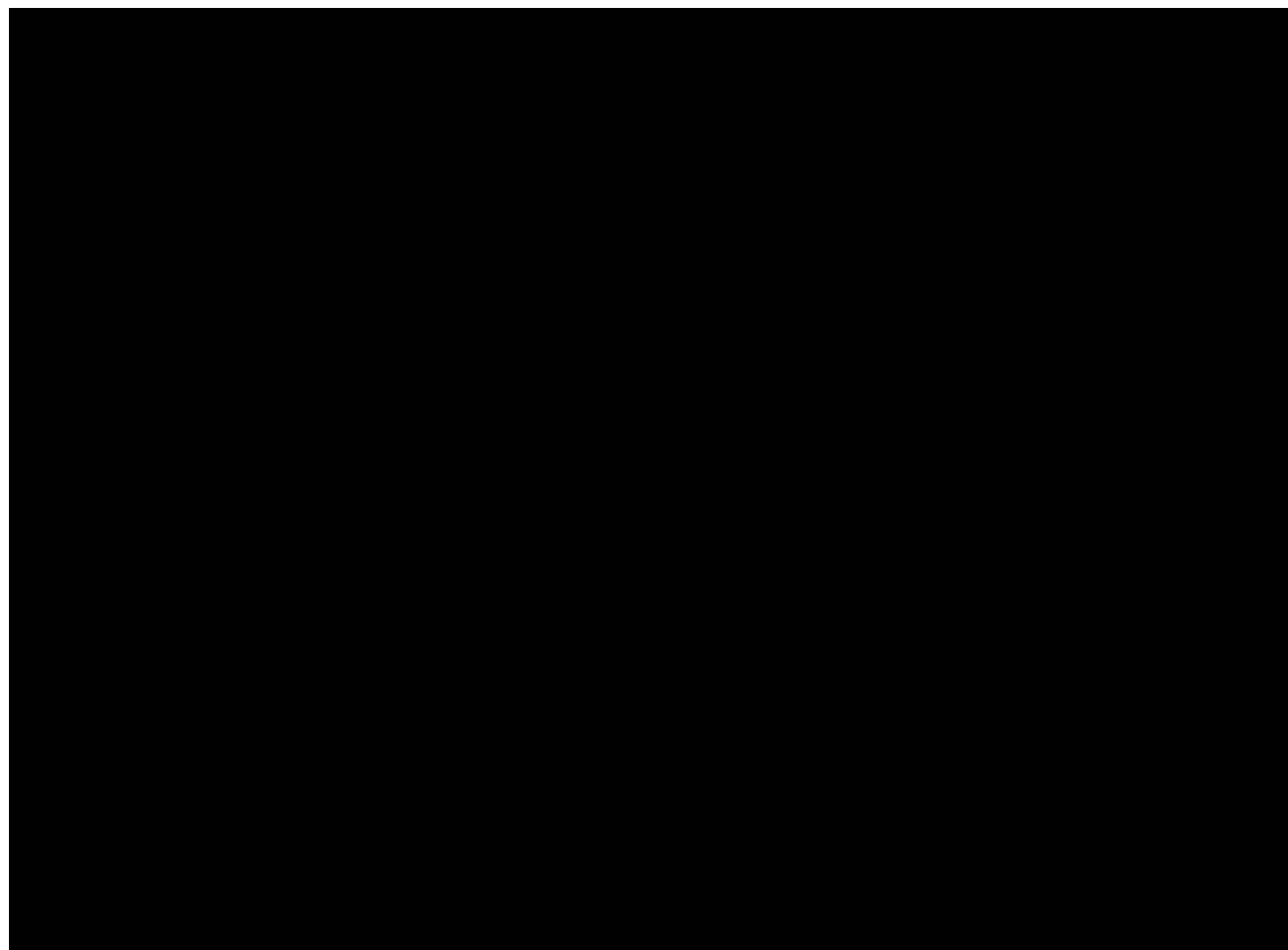
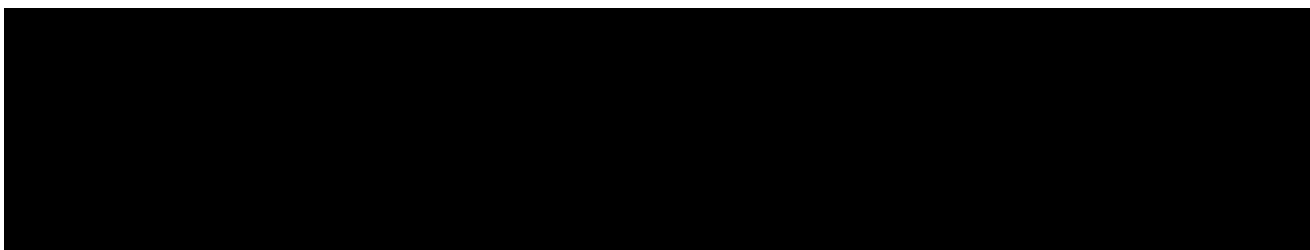


Na podstawie przedstawionych danych ustalono, że korekta długoterminowego przeżycia całkowitego pacjentów w modelu nie była konieczna i nie miałyby istotnego wpływu na wyniki analizy.



[41]). Porównanie median czasu do zdarzeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Porównanie wyników modelu z wynikami badania POLO.



Nie są dostępne badania kliniczne, które pozwalałyby zweryfikować długoterminowe wyniki zdrowotne w grupie olaparybu (nowy lek w tym wskazaniu). Ogólnie brakuje zatem danych dotyczących pacjentów z rakiem trzustki i mutacjami BRCA do walidacji długoterminowego przeżycia.

Na uwagę zasługuje fakt, że analizy danych klinicznych dla stosowania olaparybu w raku jajnika [46], [55] również wskazywały na zmianę funkcji hazardu wystąpienia progresji lub zgonu po zastosowaniu olaparybu. Co więcej, analizy te wskazywały na obecność pacjentów, którzy po zastosowaniu olaparybu doznawali najwyższych korzyści klinicznych, osiągając długoterminową remisję lub stabilizację choroby, czyli stan kliniczny przypominający potencjalne wyleczenie choroby w przypadku pacjentów z wczesnym rakiem. Do tej pory nie ustalono charakterystyk pacjentów lub ich choroby, które zapewniłyby identyfikację takich odpowiedzi przed rozpoczęciem leczenia olaparybem.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Podsumowując, dostępne informacje świadczą, że modelowanie przeprowadzone w analizie podstawowej w zadowalający sposób odzwierciedla dostępne dane z badania klinicznego POLO oraz najbardziej wiarygodną w chwili obecnej prognozę długoterminowych efektów klinicznych olaparybu. Opierając się na odsetkach pacjentów żyjących powyżej 3 lat od punktu początkowego analizy można stwierdzić, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] a dane z USA wskazują na 5-letnie przeżycia pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki w momencie diagnozy na poziomie 2,7% (dotyczy wszystkich pacjentów, nie tylko z mutacją BRCA jak w niniejszym opracowaniu) [68]. Brakuje danych dotyczących przeżycia pacjentów z analizowanej populacji z Polski.

3.5.1.4. OCENA DŁUGOŚCI LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO

Protokół badania POLO wskazywał, że pacjenci powinni kontynuować leczenie olaparybem do czasu radiologicznej progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST w ocenie badacza. Jednak pacjenci w obu ramionach badania mogli przerwać leczenie w dowolnym momencie z różnych powodów (np. zdarzenia niepożądane, współistniejąca choroba). Aby uchwycić faktyczne zużycie zasobów związane z obserwowanymi wynikami klinicznymi w badaniu, przeanalizowano dane pacjentów odpowiadające rzeczywistemu czasowi do dyskontynuacji leczenia (TTD).

Mediana TTD dla grup olaparybu i placebo wyniosła odpowiednio: 7,5 i 3,8 miesiąca (HR 0,43; 95% CI: 0,29 do 0,63; $p < 0,0001$).

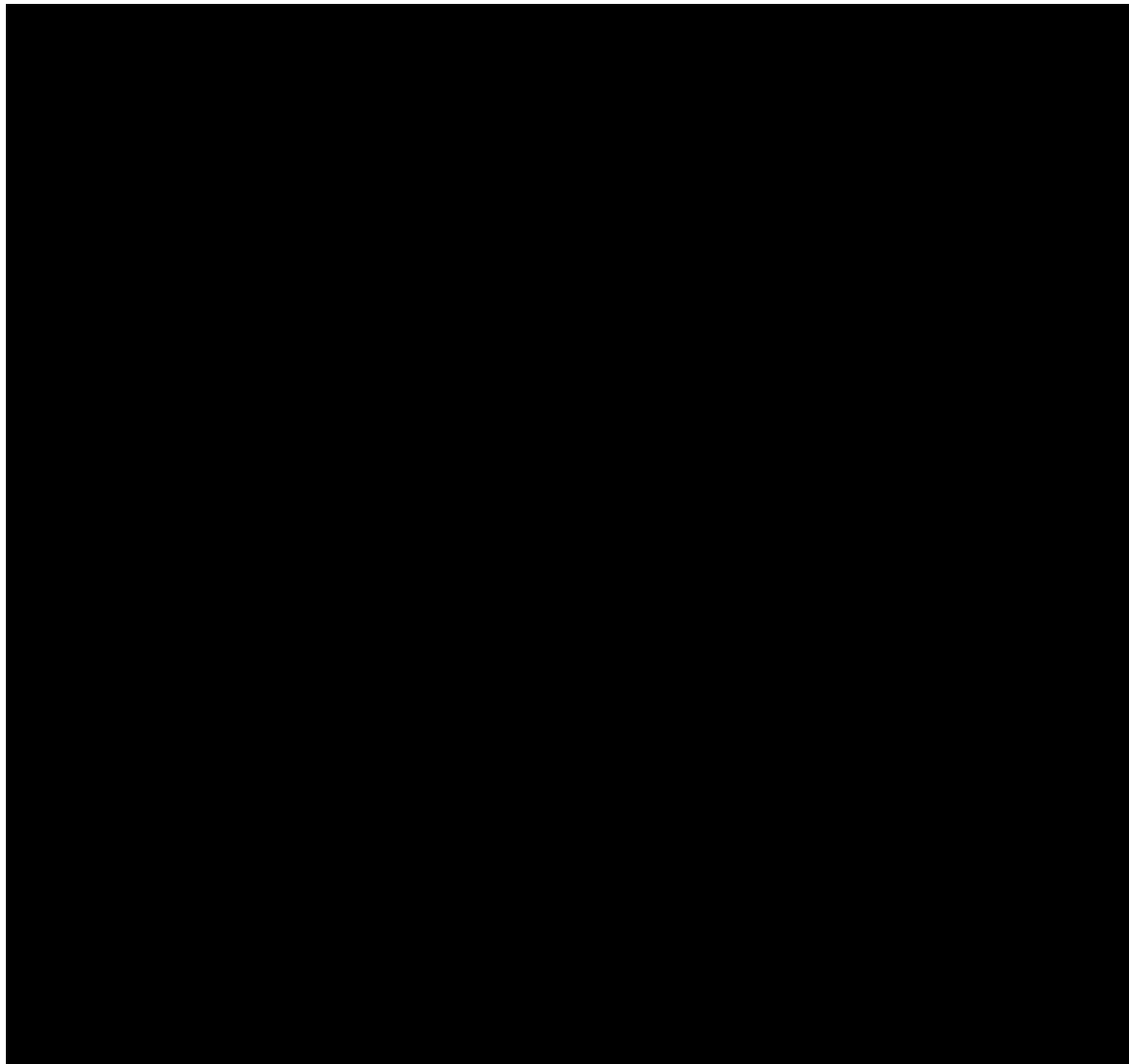
Dane Kaplan-Meier TTD przedstawiono poniżej.

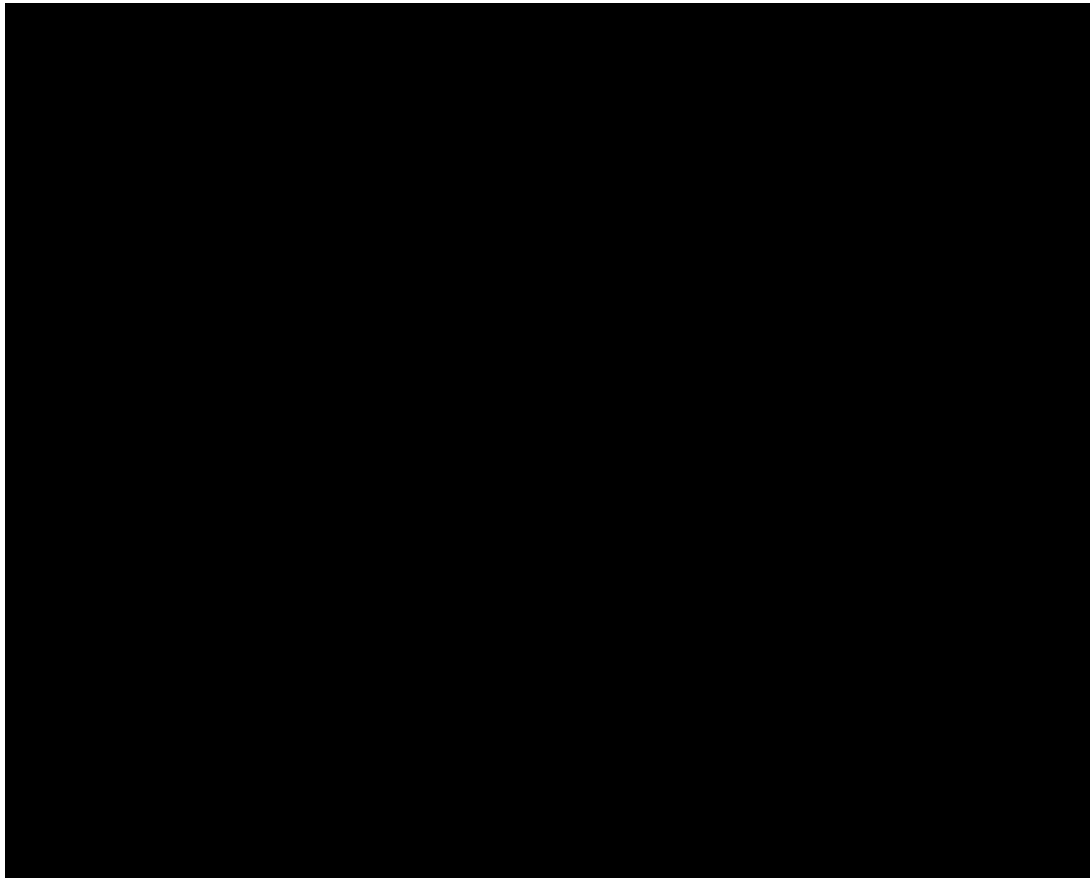


Analogicznie do analiz PFS i OS w przypadku TTD dopasowano modele do danych z badania POLO od momentu randomizacji oraz od 16. tygodnia.

Zasadność uwzględnienia modeli niezależnych potwierdziła analiza funkcji skumulowanego hazardu w czasie oraz funkcji reszt Schoenfelda (poniżej).

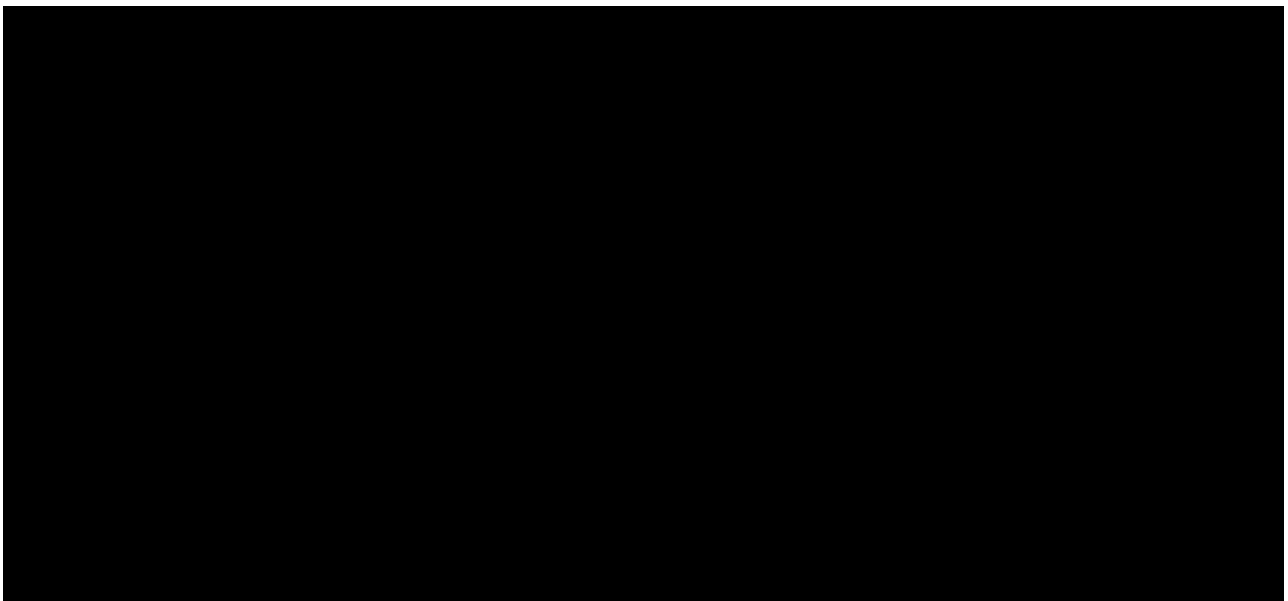
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.





Ocena statystycznego dopasowania modeli TTD została przedstawiona poniżej.

Tabela 5. Ocena statystyczna dopasowania modeli TTD.

A large rectangular area that has been completely blacked out, likely redacting the content of Table 5.

AIC, ang. *Akaike information criterion*; BIC, ang. *Bayesian information criterion*

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



W ramach analizy podstawowej uwzględniono [REDAKTOWANE]

3.5.2. RYZYKO WYSTĄPIENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

W opracowaniu uwzględniono ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub wyższym, które występowały w grupie wnioskowanej technologii lub w grupie kontrolnej badania POLO [60] z częstotliwością $\geq 3\%$, z wykluczeniem nieprawidłowych wyników laboratoryjnych uważanych za bezobjawowe i zazwyczaj niezwiązanych z innymi objawami (np. zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy i hiperglikemia) przedstawione w tabeli poniżej.

Dane poniżej zostały dostarczone wraz z modelem centralnym (określone przez autorów modelu centralnego na podstawie danych pacjentów z badania POLO).

Tabela 6. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w opracowaniu (liczba pacjentów i odsetek w grupie).

Zdarzenia niepożądane zostały uwzględnione w modelu jako zdarzenia jednorazowe na początku horyzontu czasowego analizy. Alternatywnym podejściem jest przekształcenie ryzyka zdarzeń na okresowe wskaźniki ich występowania i ich uwzględnienie w całym okresie leczenia. Korzyści z zastosowania jednorazowego podejścia do zdarzeń niepożądanych są następujące:

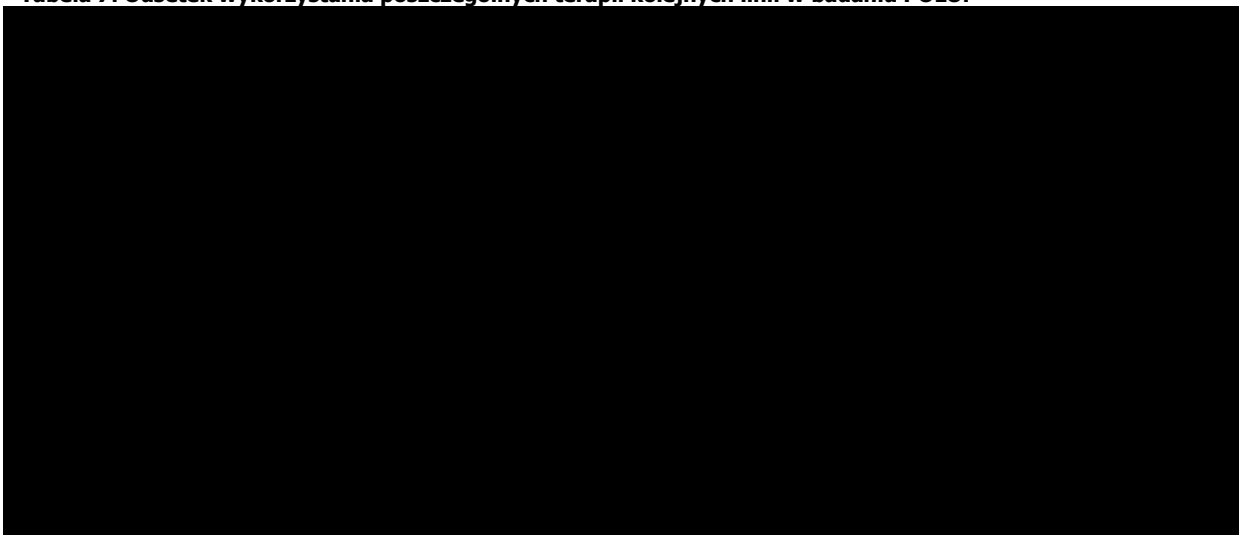
- dane te już obejmują aspekt czasowy, ponieważ koszty i utrata jakości życia są zdefiniowane na podstawie jednego zdarzenia;
- uwzględnione dane są określone dla pełnej kohorty badania (dane ITT), dzięki czemu lepiej odzwierciedlają liczbę zdarzeń obserwowanych w badaniach klinicznych. Przy stosowaniu okresowych wskaźników w całym okresie leczenia wpływ zdarzeń niepożądanych jest prawdopodobnie niedoszacowany w odniesieniu do wyników badań klinicznych ze względu na pominięcie części pacjentów, u których wystąpił zgon lub progresja choroby.

Ograniczeniem tego podejścia jest nieprecyzyjne dyskontowanie. Niemniej jednak, z uwagi na brak bardziej dokładnych danych (moment wystąpienia i liczba zdarzeń u danego chorego) nie było możliwe bardziej dokładne podejście do rozważanego aspektu.

3.5.3. KOLEJNE LINIE LECZENIA

W badaniu POLO zbierano dane dotyczące leczenia stosowanego przez pacjentów po progresji choroby. Niniejszy model uwzględniał dwie kolejne linie leczenia. Tylko indywidualne terapie stosowane u co najmniej 5% pacjentów w obu ramionach badania (tj. u ośmiu lub więcej pacjentów) zostały uwzględnione. Podejście to zostało podjęte w celu uchwycenia najważniejszych terapii kolejnych linii, przy jednoczesnym zachowaniu funkcjonalności modelu. Wykorzystane do oceny kosztu kolejnych linii leczenia dane z badania POLO zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Odsetek wykorzystania poszczególnych terapii kolejnych linii w badaniu POLO.



* przyjęto 0% w obydwu ramionach w analizie podstawowej (w Polsce brak dostępu do inhibitorów PARP w tym wskazaniu); w analizie wrażliwości uwzględniono olaparyb ze względu na dostępność kosztu tego leczenia;

** z wykluczeniem schematów jednocześnie wskazywanych u danego pacjenta.

Koszt leczenia kolejnych linii modelowano jako jednorazowy koszt w momencie przerwania leczenia przydzielonego w badaniu POLO, wśród odsetka pacjentów otrzymujących to leczenie w omawianym badaniu (jako iloczyn odsetka pacjentów doznających zaprzestania leczenia olaparybem lub stosowania placebo, odsetka pacjentów przyjmujących dany schemat, odsetka pacjentów poddawanych jakimkolwiek schematowi leczenia kolejnych linii i sumarycznego średniego kosztu tego leczenia). Zastosowany koszt był średnim kosztem każdego z pięciu uwzględnionych schematów terapii kolejnych linii, ważonym liczbą pacjentów z danej grupy badania, którzy otrzymali tę konkretną terapię.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Przy ocenie sumarycznego kosztu danego schematu leczenia kolejnej linii uwzględniono dane z badania POLO w zakresie średniego okresu stosowania leczenia kolejnej linii w poszczególnych grupach (tabela poniżej).

Tabela 8. Okres stosowania kolejnych linii leczenia.

3.5.4. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeprowadzono przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania badań związanych z oceną wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 12.2.). Zidentyfikowano 6 badań raportujących wagi użyteczności, które można uwzględnić w modelu ekonomicznym.

Model oryginalny uwzględniał wagi użyteczności przypisane analizowanym stanom klinicznym określone na podstawie wyników badania POLO.

W POLO kwestionariusz EQ-5D-5L był stosowany podczas badania przesiewowego i następnie co 4 tygodnie aż do wizyty przerywającej leczenie, podczas której pacjent również uzupełniał kwestionariusz; pacjent, który zakończył leczenie ponownie uzupełniał kwestionariusz po 30 dniach od zakończenia terapii.

[REDAKTOWANE]

Surowe dane z badania POLO (normy brytyjskie) przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Wyniki EQ-5D-3L badania POLO według grupy i czasu w badaniu.

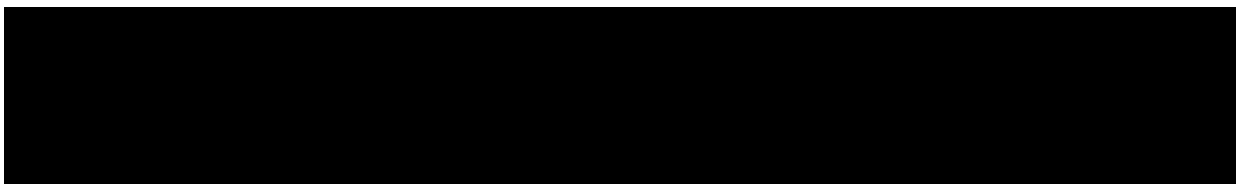
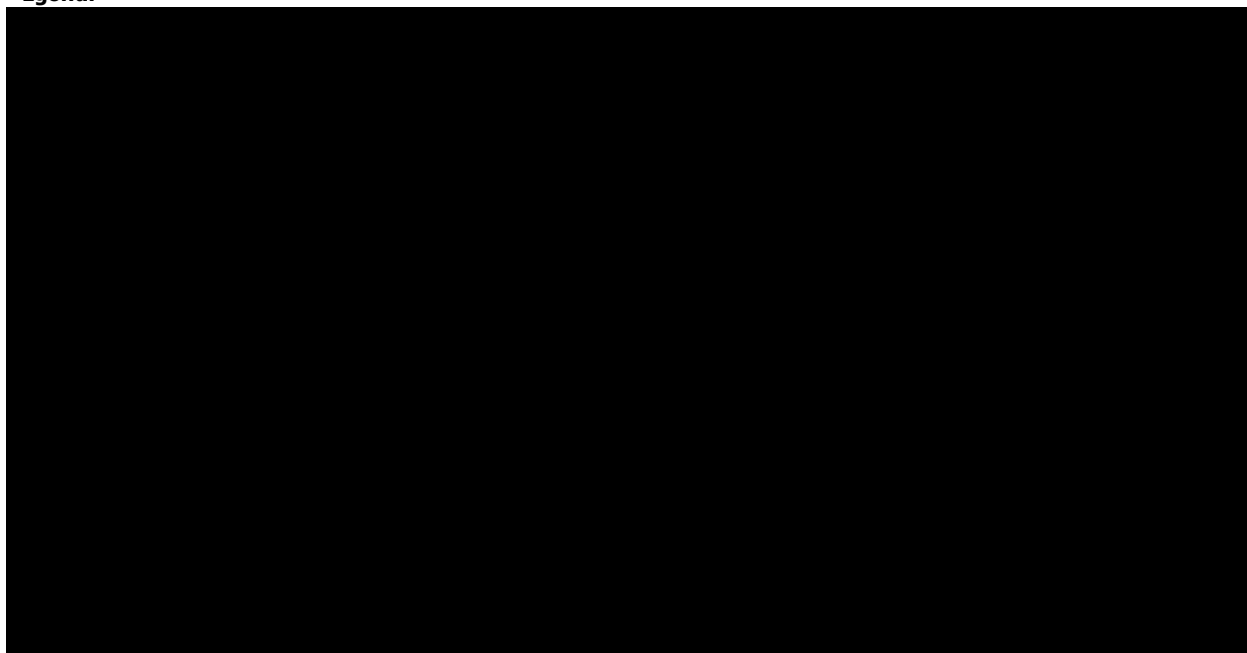


Tabela 10. Wyniki EQ-5D-3L badania POLO według grupy i statusu progresji, kontynuacji leczenia lub czasu do zgonu.



Wpływ leczenia i progresji choroby na wagi użyteczności został oceniony przy użyciu liniowego modelu efektów mieszanych dopasowanego do danych z badania POLO. Analizę przeprowadzono za pomocą procedury PROC MIXED w SAS. Uwzględniono efekty losowe mając na uwadze wiele pomiarów dla jednego pacjenta. Poprawność dopasowania i złożoność modeli oceniano za pomocą statystyk AIC i BIC; efekty stałe testowano za pomocą testów III typu; istotność statystyczną modeli zagnieżdżonych oceniono za pomocą testów *likelihood ratio*.



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W analizie podstawowej modelu oryginalnego wykorzystano wyniki najlepiej dopasowanego modelu statystycznego wag użyteczności z badania POLO, który był modelem uwzględniającym tylko status progresji. Inne czynniki, takie jak grupa badania, początkowy wiek lub stan zdrowia związany z toksycznością, nie poprawiły dopasowania lub nie można było ich wykorzystać. Oszacowania parametrów i macierz kowariancji dla użyteczności zdrowia w modelu opłacalności są przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Parametry modelu oceniającego wagi użyteczności, dopasowanego do danych z badania POLO.

[REDAKTOWANE]

Dane z badania POLO oraz odnalezione w ramach przeglądu systematycznego inne źródła informacji na temat wag użyteczności przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Warianty oceny wag użyteczności uwzględnione w modelu.

[REDAKTOWANE]

4. CALGB 80303 [79] (randomizowane badania kliniczne, 86% z postacią przerzutową; dane po 8 tygodniach)	0,81	0,73
---	------	------

Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości		
5. SIEGE [89] (mapowanie EORTC-QLQ-C30 z badania SIEGE do EQ-5D-5L))	0,79	0,75
6. SIEGE [89] (mapowanie EORTC-QLQ-C30 z badania SIEGE do EQ-5D-3L)	0,70	0,65
7. Wu 2020 [64] (analiza ekonomiczna wykorzystująca założenia i dane z CALGB 80303 [79])	0,81	0,58
8. Picozzi 2016 [88] (badanie przekrojowe wśród 72 pacjentów z przerzutowym lub niekwalifikującym się do leczenia radykalnego rakiem trzustki)	0,80	0,78

Wszystkie ww. zestawy danych uwzględniono w analizie wrażliwości; w analizie podstawowej uwzględniono wyniki modelu efektów mieszanych dopasowanych do danych z badania POLO.

Wykorzystanie wspomnianego źródła wiąże się z następującymi zaletami:

- wagi użyteczności dotyczą bezpośrednio pacjentów z wnioskowanej populacji (dane międzynarodowe);
- wagi użyteczności są skorelowane z danymi dotyczącymi skuteczności klinicznej (to samo źródło wag użyteczności i PFS, OS).

Ograniczeniami wykorzystanego źródła danych są:

- stosunkowo niska liczebność pomiarów jakości życia po progresji choroby;
- wykorzystanie taryf dla indeksów EQ-5D dotyczących populacji innej niż polska (normy brytyjskie).

Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej (dane z badania POLO z uwzględnieniem taryf dla Wielkiej Brytanii) były jedynymi dostępnymi wartościami w momencie opracowania analizy i nie dysponowano dostępem do danych z badania POLO w celu korekty norm EQ-5D. Niemniej jednak potencjalne zmiany w wyniku uwzględnienia odmiennych taryf nie mają istotnego znaczenia ponieważ zmiany parametrów użyteczności zostały testowane w ramach analizy wrażliwości i wykazano ich znikomy wpływ na wyniki analizy.

W opracowaniu uwzględniono wagi użyteczności stanów klinicznych, które były istotnie niższe od wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski (tabela poniżej) [47].

Tabela 14. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47].

Grupa wieku	Waga użyteczności	SE
18-24	0,968	0,003
25-34	0,962	0,003
35-44	0,943	0,003
45-54	0,903	0,006
55-64	0,861	0,006

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Grupa wieku	Waga użyteczności	SE
65-74	0,815	0,009
75+	0,730	0,014

W ramach niniejszej analizy osobna analiza utraty użyteczności/QALY z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych nie została przeprowadzona. Dane z badania POLO dotyczyły wag użyteczności zarówno pacjentów z jak i bez zdarzeń niepożądanych. Tym samym, dodatkowy wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia powodowałby podwójne uwzględnienie tego efektu. Co więcej, analiza wag użyteczności wykazała, że tylko progresja choroby istotnie wpływa na wysokość wag użyteczności, co oznacza, że wyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu olaparybu w miejsce placebo nie spowodowało istotnego obniżenia jakości życia.

3.5.5. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

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

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

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

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

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

3.5.6. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji MS Excel® 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA). Model poddano ocenie zgodności z wcześniejszymi wersjami (do wersji 2010).

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

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

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy była ocena kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich. Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w odniesieniu do schematu nieuwzględniającego leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP.

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

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

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano mierzalnych kosztów z perspektywy świadczeniobiorcy, co również odzwierciedlone jest w wynikach analiz dotyczących analogicznych problemów decyzyjnych [46], [55], [67].

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [58], [59], [65], [66], [70], [71], [72], [74], [80], [81], [82] (czerwiec 2021).

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

Przy uwzględnieniu kosztów chemioterapii pod uwagę wzięto średni koszt jednostkowy poszczególnych substancji refundowanych w marcu 2021 roku [86]

W ramach niniejszej analizy, przy ocenie kosztów opieki nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym, posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem;
- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych;
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie świadczeniom medycznym kosztu z danej perspektywy ekonomicznej, polegające przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej świadczenia oraz określeniu kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń lub aktualizacji dostępnego kosztu zagregowanego do obecnych cen przy uwzględnieniu wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „zdrowie”);
- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

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

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]



3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej technologii w Polsce.

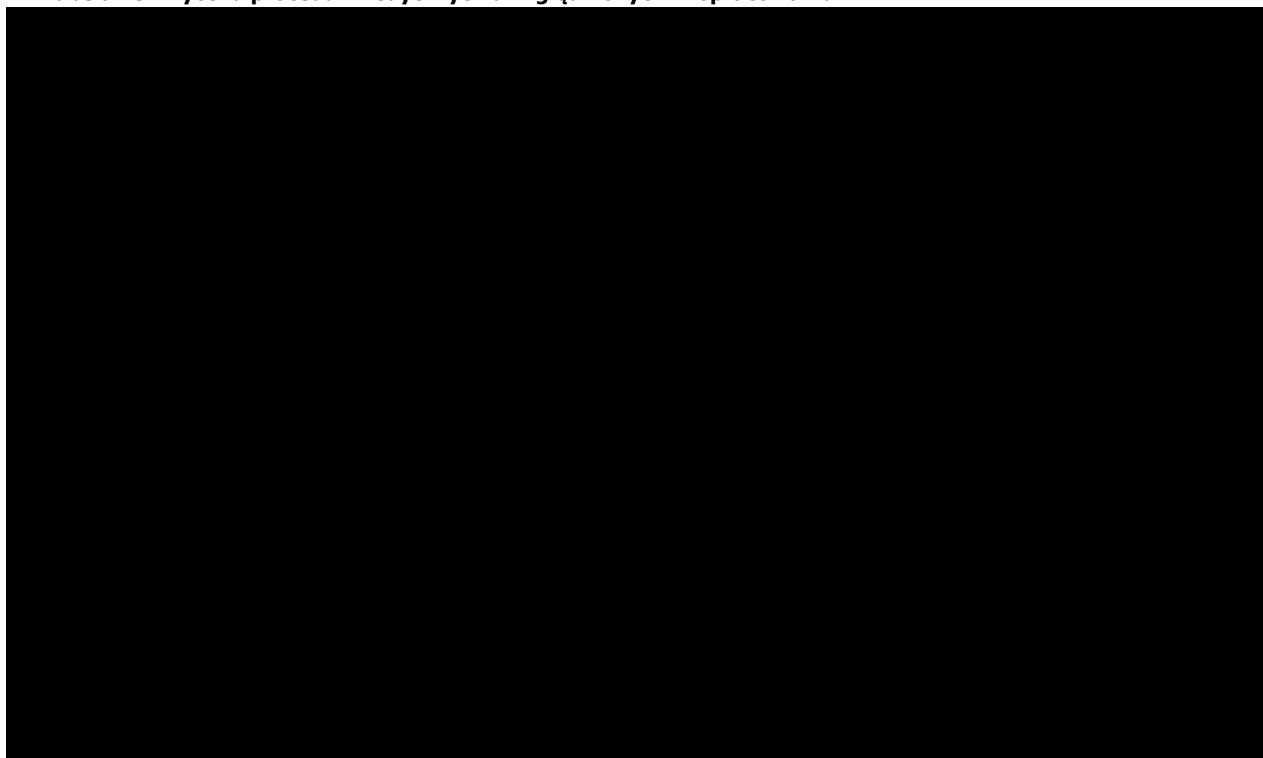
Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne związane w całości z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

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

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wycena procedur medycznych uwzględnionych w opracowaniu.



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Grupa	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena	Źródło
[REDAKTOWANE]				

Koszt leków przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW

3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

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

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] (por. rozdział 2.1.).

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

Tabela 16. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Lynparza® 150/100 mg, 56 tabletek.

Grupa limitowa	[REDAKTOWANE]
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	
Cena zbytu netto*	
Urzędowa cena zbytu	
Cena hurtowa brutto	
Limit finansowania	
Kwota refundacji NFZ	
Odpłatność świadczeniobiorcy	

* bez VAT i marży hurtowej

[REDACTED]

3.6.2.2. KOSZT KOMPARATORA

Alternatywnym sposobem postępowania była rutynowa opieka (strategia „*watch and wait*”; schemat placebo; brak leczenia podtrzymującego), obejmująca obserwację pacjenta i standardową opiekę. Analiza zakłada brak kosztów leków w ramach takiego sposobu postępowania (komparatora).

3.6.2.3. KOSZT PODAWANIA I DIAGNOSTYKI W TRAKCIE STOSOWANIA LEKÓW OLAPARYBU

Mając na uwadze sposób podawania wnioskowanej technologii w opracowaniu przyjęto koszt wydawania pacjentom wnioskowanej technologii na poziomie kosztu świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (5.08.07.0000004; 108,16 PLN) [70] realizowanego co 28 dni (liczba dni terapii w 2 opakowaniach olaparybu pod postacią tabletek).

[REDACTED]

Mając na uwadze podobny zakres świadczeń diagnostycznych w proponowanym programie lekowym dla wnioskowanej technologii oraz w aktualnie realizowanym programie lekowym dla olaparybu (rak jajnika) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [72]) dotyczyć będzie również programu realizowanego dla wnioskowanej technologii w leczeniu raka trzustki.

[REDACTED]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



W ramach analizy podstawowej uwzględniono dodatkowo w grupie wnioskowanej technologii koszt przeprowadzenia testów genetycznych na obecność mutacji w genie BRCA. [REDACTED]

Przedstawiony powyżej sposób kalkulacji oraz koszt jednostkowy testu na BRCA odzwierciedla założenia i obliczenia poprzednich analiz dla olaparybu [46], [55].

3.6.3. KOSZT KOLEJNYCH LINII LECZENIA

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.5.3., w opracowaniu uwzględniono podstawowe schematy leczenia kolejnych linii obserwowane w badaniu POLO, tj.:

- schemat FOLFIRI: folinian wapnia 200 mg/m², fluorouracyl 2800 mg/m² i irynotekan 180 mg/m² co 2 tygodnie;
- schemat FOLFIRINOX: folinian wapnia 200 mg/m², fluorouracyl 2800 mg/m², irynotekan 180 mg/m² i oksaliplatyna 85 mg/m² co 2 tygodnie;
- schemat FOLFOX: folinian wapnia 400 mg/m², fluorouracyl 2800 mg/m² i oksaliplatyna 85 mg/m² co 2 tygodnie;
- gemcytabinę (1 500 mg/m²) z paklitakselem (125 mg/m²) co 3 tygodnie;
- gemcytabinę (700 mg/m²) z cisplatyną (30 mg/m²) co 2 tygodnie;
- olaparyb (tylko w analizie wrażliwości).

Koszt jednostkowy ww. substancji czynnych określono na poziomie średniego kosztu w czerwcu 2021 roku [86].

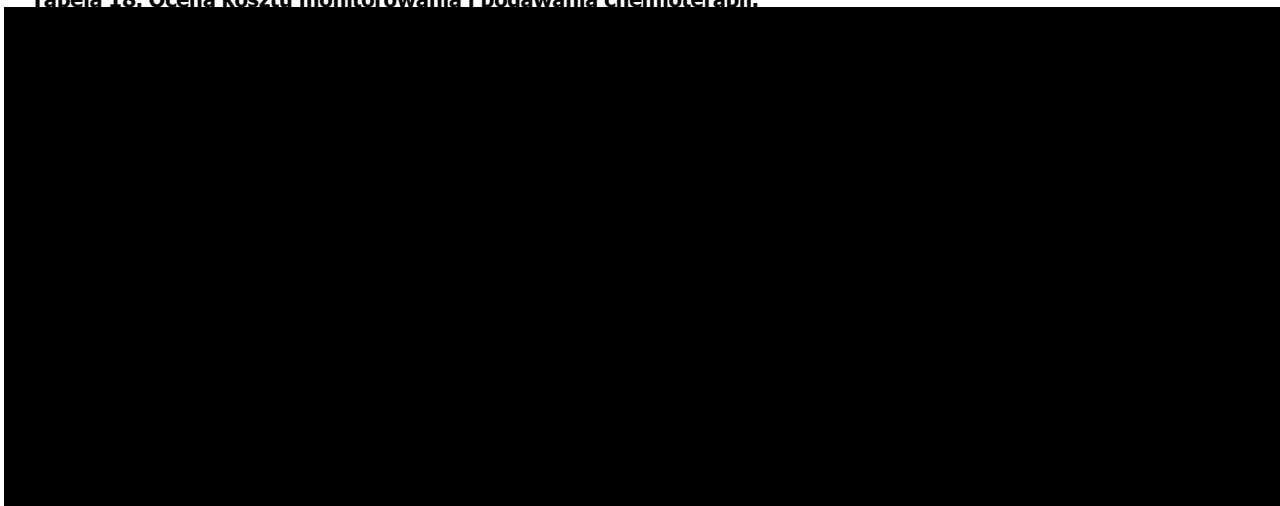
Tabela 17. Średni koszt jednostkowy substancji czynnych uwzględnionych w opracowaniu.

Substancja czynna	Koszt (PLN) za 1 mg [86]
Folinian wapnia	0,165
Fluorouracyl	0,013
Irynotekan	0,313
Cisplatyna	0,506
Oksaliplatyna	0,486
Gemcytabina	0,047
Paklitaksel	0,346

Koszt podawania i monitorowania chemioterapii określono na podstawie częstotliwości podawania ww. leków oraz przyjmując okresową ocenę chemioterapii (5.08.05.0000008) co 4 tygodnie.

Kalkulacja kosztu podawania przedstawiona została poniżej.

Tabela 18. Ocena kosztu monitorowania i podawania chemioterapii.



Podsumowanie kosztów poszczególnych schematów chemioterapii przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Tygodniowy koszt schematów kolejnych linii.



Ww. dane łącznie ze średnim okresem leczenia kolejnych linii i odsetkiem wykorzystania poszczególnych schematów chemioterapii (por. rozdział 3.5.3.) pozwoliły określić średni koszt leczenia kolejnych linii w przeliczeniu na jednego pacjenta rozpoczynającego to leczenie.

3.6.4. KOSZT OPIEKI KOŃCA ŻYCIA

W opracowaniu uwzględniono również koszt opieki końca życia. Wysokość tego kosztu została określona na podstawie informacji prezentowanych w dokumentach opublikowanych przez AOTMiT – uwzględniono założenia analiz ekonomicznych uprzednio przedkładanych AOTMiT [55], [78].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Zidentyfikowane dane dotyczyły kosztów obowiązujących w 2016 roku. Dane te zostały zaktualizowane do aktualnych cen z uwzględnieniem wskaźnika cen usług i towarów w kategorii „zdrowie” (tabela poniżej).

Tabela 20. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI).

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

* Główny Urząd Statystyczny. Biuletyn Statystyczny nr 12/2020, 12/2019, 12/2017 i 12/2016. <https://stat.gov.pl/>

Kalkulacja kosztu opieki końca życia przedstawiona została poniżej.

Tabela 21. Koszt opieki końca życia.

Źródło	Wartość, źródło	Rok kosztu	Wartość aktualna
[78] (rak płuc)	6 398,28 PLN	2016	7 163,52 PLN
[55] (rak jajnika)	3 360,27 PLN	2016	3 762,16 PLN
średnia	-	-	5 462,84 PLN

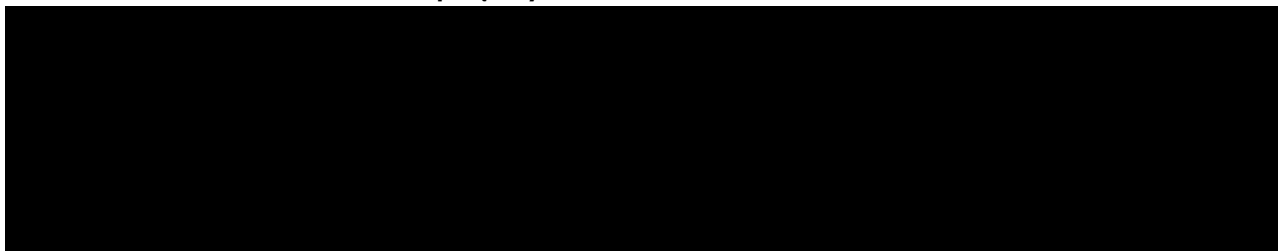
W opracowaniu uwzględniono koszt opieki końca życia na poziomie 5 462,84 PLN za zdarzenie.

3.6.5. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

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

Uwzględnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.



3.7. DYSKONTOWANIE

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

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

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

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Tabela 23. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza / parametr, wartość parametru	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Horyzont czasowy analizy: 10 lat - 20 lat	10 lat
DSA 02		20 lat (maksymalny dostępny w modelu)
DSA 03	Brak dyskontowania (stopy dyskontowe = 0%)	
DSA 04	Tylko podgrupa pacjentów stosujących FOLFORINOX w badaniu	
DSA 05	Tylko podgrupa pacjentów stosujących pierwsze leczenie przez okres ≤6 miesięcy	
DSA 06	Tylko podgrupa pacjentów stosujących pierwsze leczenie przez okres >6 miesięcy	
DSA 07	Opcjonalne zestawy wag użyteczności	2. NICE TA440 [48]
DSA 08		3. POLO: Time to death
DSA 09		4. CALGB 80303 [79]
DSA 10		5. SIEGE [89]: 5L
DSA 11		6. SIEGE [89]: 3L
DSA 12		7. Wu 2020 [64]
DSA 13		8. Picozzi 2016 [88]
DSA 14		Waga użyteczności przed progresją: 95% CI
DSA 15	95% UCI	
DSA 16	Waga użyteczności po progresji: 95% CI	95% LCI
DSA 17		95% UCI
DSA 18	% czasu leczenia bez przerw w przyjmowaniu leków: 95% CI	95% LCI
DSA 19		95% UCI
DSA 20	Brak kosztu kolejnych linii leczenia	
DSA 21	Olaparyb uwzględniony w kolejnych liniach leczenia	
DSA 22	Brak kosztu testu BRCA	
DSA 23	Chemioterapia Folfirinox uwzględniona w grupie komparatora (ToT)	
DSA 24	Masa ciała i wzrost: 95% CI	95% LCI
DSA 25		95% UCI
DSA 26	Opcjonalne metody kalkulacji pow.ciała	Gehan i George
DSA 27		DuBois
DSA 28		Boyd
DSA 29	Koszty jednostkowe realizacji programu: 95% CI	95% LCI
DSA 30		95% UCI
DSA 31	Koszty jednostkowe podawania chemioterapii: 95% CI	95% LCI
DSA 32		95% UCI
DSA 33	Koszty opieki końca życia: 95% CI	95% LCI
DSA 34		95% UCI
DSA 35	Koszt jednostkowy testu BRCA: 95% CI	95% LCI
DSA 36		95% UCI
DSA 37	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych: 95% CI	95% LCI
DSA 38		95% UCI
DSA 39	% zdarzeń niepożądanych: 2-kier. 95% CI	Lynparza: 95% LCI; placebo: 95% UCI
DSA 40		Lynparza: 95% UCI; placebo: 95% LCI
DSA 41	% pozytywnych wyników testu BRCA: 95% CI	95% LCI
DSA 42		95% UCI
DSA 43	% kolejnych linii (ogółem i poszczególnych): 2-kier. 95% CI	Lynparza: 95% LCI; placebo: 95% UCI
DSA 44		Lynparza: 95% UCI; placebo: 95% LCI
DSA 45	Długość stosowania kolejnych linii: 2-kier. 95% CI	Lynparza: 95% LCI; placebo: 95% UCI
DSA 46		Lynparza: 95% UCI; placebo: 95% LCI
DSA 47	Koszt jednostkowy chemioterapii: ±50%	-50%
DSA 48		+50%
DSA 49	PFS: opcjonalne rozkłady dla olaparybu	[REDAKTOWANE]
DSA 50		[REDAKTOWANE]
DSA 51		[REDAKTOWANE]
DSA 52		[REDAKTOWANE]
DSA 53		[REDAKTOWANE]

Nr	Opis scenariusza / parametr, wartość parametru
DSA 54	
DSA 55	
DSA 56	
DSA 57	
DSA 58	PFS: opcjonalne rozkłady dla placebo
DSA 59	
DSA 60	
DSA 61	
DSA 62	
DSA 63	OS: opcjonalne rozkłady dla olaparybu
DSA 64	
DSA 65	
DSA 66	
DSA 67	
DSA 68	
DSA 69	
DSA 70	OS: opcjonalne rozkłady dla placebo
DSA 71	
DSA 72	
DSA 73	
DSA 74	
DSA 75	
DSA 76	ToT: opcjonalne rozkłady dla olaparybu
DSA 77	
DSA 78	
DSA 79	
DSA 80	
DSA 81	
DSA 82	ToT: opcjonalne rozkłady dla placebo
DSA 83	
DSA 84	
DSA 85	PFS: ocena komisji (DC01), modele osobne od 0 tygodnia - najlepsze rozkłady (AIC)
DSA 86	PFS: ocena komisji (DC01), modele osobne od 16 tygodnia - najlepsze rozkłady (AIC)
DSA 87	PFS: ocena badacza (DC02), modele osobne od 0 tygodnia - najlepsze rozkłady (AIC)
DSA 88	PFS: ocena badacza (DC02), modele osobne od 16 tygodnia - najlepsze rozkłady (AIC)
DSA 89	OS: modele osobne od 0 tygodnia - najlepsze rozkłady (AIC)
DSA 90	OS: modele osobne od 16 tygodnia - najlepsze rozkłady (AIC)
DSA 91	ToT: modele osobne od 0 tygodnia - najlepsze rozkłady (AIC)
DSA 92	ToT: modele osobne od 16 tygodnia - najlepsze rozkłady (AIC)

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Nie dla wszystkich parametrów określono zakres niepewności. Zgodnie z założeniami modelu wśród takich parametrów przyjęto zakres zmienności na poziomie SE = 20% wartości podstawowej (zmiana w zakresie od -39,2% do +39,2%). Testowano również wysokość kosztu jednostkowego leku w szerszym zakresie $\pm 50\%$.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen wnioskowanej technologii i leków stosowanych w chemioterapii, stóp dyskontowych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w arkuszu „Parameters”).

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

Tabela 24. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu analiz	Wytyczne AOTMiT [1]																
Próg opłacalności	155 514 PLN za dodatkowy QALY	Wytyczne AOTMiT [1]																
Horyzont czasowy	20 lat (dożywni)	Założenia, [1]																
Grupa limitowa wnioskowanej technologii	Istniejąca, w części B Wykazu	Założenia, [1], [30], [40]																
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatne	Założenia, [30], [40]																
Cena zbytu netto wnioskowanej technologii		Propozycja Wnioskodawcy																
Dawkowanie porównywanych interwencji	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dobowa dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Olaparyb, tabletki powlekane</td> <td>4 tabletki/d</td> </tr> </tbody> </table>		Dobowa dawka	Olaparyb, tabletki powlekane	4 tabletki/d	Charakterystyka produktu leczniczego [57], badanie POLO												
	Dobowa dawka																	
Olaparyb, tabletki powlekane	4 tabletki/d																	
Koszt jednostkowy refundowanych leków (analiza podstawowa)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Koszt 1 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Folinian wapnia</td> <td>0,165</td> </tr> <tr> <td>Fluorouracyl</td> <td>0,013</td> </tr> <tr> <td>Irynotekan</td> <td>0,313</td> </tr> <tr> <td>Cisplatyna</td> <td>0,506</td> </tr> <tr> <td>Oksaliplatyna</td> <td>0,486</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina</td> <td>0,047</td> </tr> <tr> <td>Paklitaksel</td> <td>0,346</td> </tr> </tbody> </table>		Koszt 1 mg	Folinian wapnia	0,165	Fluorouracyl	0,013	Irynotekan	0,313	Cisplatyna	0,506	Oksaliplatyna	0,486	Gemcytabina	0,047	Paklitaksel	0,346	Średni koszt w czerwcu 2021 [86]
	Koszt 1 mg																	
Folinian wapnia	0,165																	
Fluorouracyl	0,013																	
Irynotekan	0,313																	
Cisplatyna	0,506																	
Oksaliplatyna	0,486																	
Gemcytabina	0,047																	
Paklitaksel	0,346																	
Koszty monitorowania i podawania leków w stanie „Przed progresją (PFS)”		Założenia, 5.08.08.0000090 [72], 5.08.07.0000004 [70]																

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło												
Koszt oceny mutacji w genie BRCA	[REDAKTOWANE]	[46], [55], 5.53.01.0005001 [74], [76]												
Całkowity koszt opieki końca życia	5 462,84 PLN	[55], [78], zaktualizowany do obecnych cen												
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDAKTOWANE]	Założenia, [66]												
PFS	<p>Dane Kaplan-Meier do 16. tygodnia i modele po tym okresie</p> <p>Parametry:</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>[REDAKTOWANE]</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> </tr> <tr> <td>Model</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> </tr> <tr> <td>Parametr 1, skali</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> </tr> <tr> <td>Parametr 2, kształtu</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> </tr> </table>		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Model	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Parametr 1, skali	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Parametr 2, kształtu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	POLO
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]												
Model	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]												
Parametr 1, skali	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]												
Parametr 2, kształtu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]												
TTD	<p>Dane Kaplan-Meier do 16. tygodnia i modele po tym okresie</p> <p>Parametry:</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>[REDAKTOWANE]</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> </tr> <tr> <td>Model</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> </tr> <tr> <td>Parametr 1, skali</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> </tr> <tr> <td>Parametr 2, kształtu</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> </tr> </table>		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Model	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Parametr 1, skali	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Parametr 2, kształtu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	POLO
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]												
Model	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]												
Parametr 1, skali	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]												
Parametr 2, kształtu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]												
OS	<p>Dane Kaplan-Meier do 16. tygodnia i modele po tym okresie</p> <p>Parametry:</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>[REDAKTOWANE]</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> </tr> <tr> <td>Model</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> </tr> <tr> <td>Parametr 1, skali</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> <td>[REDAKTOWANE]</td> </tr> </table>		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Model	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Parametr 1, skali	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	POLO			
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]												
Model	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]												
Parametr 1, skali	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]												

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło																		
	Parametr 2, kształtu																				
Wagi użyteczności	<table border="1"> <tr> <td>Stan</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PFS</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Progresja</td> <td></td> </tr> </table>	Stan		PFS		Progresja			POLO												
Stan																					
PFS																					
Progresja																					
Wpływ zdarzeń niepożądanych na wagi użyteczności	Uwzględniony w ww. wagach użyteczności		Założenia, POLO																		
Odsetek pacjentek ze zdarzeniami niepożądanymi			POLO																		
Leczenie kolejnych linii: koszt tygodniowy	<p>Schemat FOLFIRI: folinian wapnia 200 mg/m², fluorouracyl 2800 mg/m² i ironotekan 180 mg/m² co 2 tygodnie; schemat FOLFIRINOX: folinian wapnia 200 mg/m², fluorouracyl 2800 mg/m², ironotekan 180 mg/m² i oksaliplatyna 85 mg/m² co 2 tygodnie; schemat FOLFOX: folinian wapnia 400 mg/m², fluorouracyl 2800 mg/m² i oksaliplatyna 85 mg/m² co 2 tygodnie; gemcytabinę (1500 mg/m²) z paklitaksellem (125 mg/m²) co 3 tygodnie; gemcytabinę (700 mg/m²) z cisplatiną (30 mg/m²) co 2 tygodnie.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Koszt leków na tydzień</th> <th>Koszt monitorowania i podawania na tydzień</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FOLFIRI</td> <td>122,09 PLN</td> <td>903,13 PLN</td> </tr> <tr> <td>FOLFIRINOX</td> <td>163,90 PLN</td> <td>903,13 PLN</td> </tr> <tr> <td>FOLFOX</td> <td>138,49 PLN</td> <td>624,62 PLN</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina + cisplatina</td> <td>45,03 PLN</td> <td>624,62 PLN</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina + paklitaksel</td> <td>72,51 PLN</td> <td>438,95 PLN</td> </tr> </tbody> </table>			Koszt leków na tydzień	Koszt monitorowania i podawania na tydzień	FOLFIRI	122,09 PLN	903,13 PLN	FOLFIRINOX	163,90 PLN	903,13 PLN	FOLFOX	138,49 PLN	624,62 PLN	Gemcytabina + cisplatina	45,03 PLN	624,62 PLN	Gemcytabina + paklitaksel	72,51 PLN	438,95 PLN	Założenia, [58], [71], [86]
	Koszt leków na tydzień	Koszt monitorowania i podawania na tydzień																			
FOLFIRI	122,09 PLN	903,13 PLN																			
FOLFIRINOX	163,90 PLN	903,13 PLN																			
FOLFOX	138,49 PLN	624,62 PLN																			
Gemcytabina + cisplatina	45,03 PLN	624,62 PLN																			
Gemcytabina + paklitaksel	72,51 PLN	438,95 PLN																			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło	
Leczenie kolejnych linii: odsetek i długość stosowania	Udział schematów:		POLO, założenia	
		olaparyb		placebo
	1 kolejna linia			
	FOLFIRI	20,0%		18,5%
	FOLFIRINOX	35,0%		35,4%
	FOLFOX	6,3%		13,8%
	Gemcytabina + cisplatyna	26,3%		18,5%
	Gemcytabina + paklitaksel	12,5%		13,8%
	2 kolejna linia			
	FOLFIRI	17,1%		7,9%
	FOLFIRINOX	63,4%		47,4%
	FOLFOX	4,9%		10,5%
	Gemcytabina + cisplatyna	7,3%		18,4%
	gemcytabina + paklitaksel	7,3%		15,8%
Długość leczenia: 1) pierwsza kolejna linia: 15,96 tygodnia (olaparyb), 22,37 tygodnia (placebo); 2) druga kolejna linia 18,59 tygodnia (olaparyb), 21,46 tygodnia (placebo).				

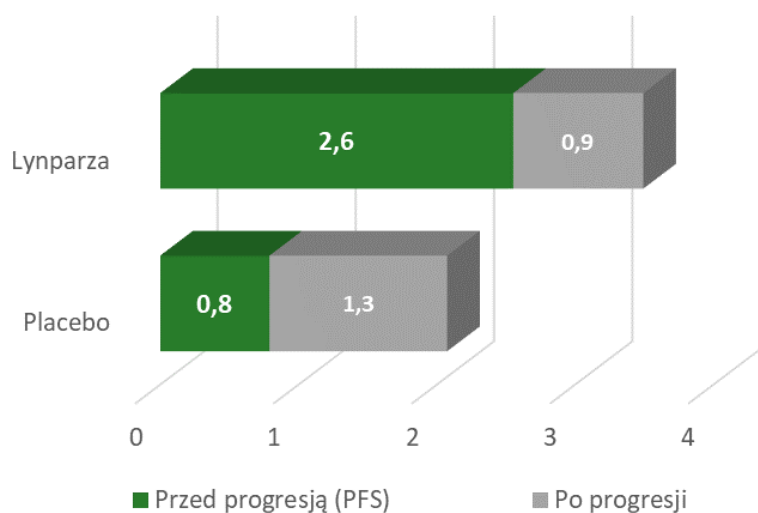
Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszycie MS Excel zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Przeprowadzone modelowanie wykazało, że stosowanie olaparybu w analizowanym wskazaniu pozwoliło przedłużyć przeżycie bez progresji oraz przeżycie całkowite o odpowiednio: 1,8 i 1,4 lata, czyli o odpowiednio 223,5% i 68,3% wartości w grupie komparatora.

Przedłużenie życia po zastosowaniu olaparybu dotyczyło okresu przed progresją choroby. Zaobserwowano, że średnia długość przeżycia po progresji choroby uległa nieznacznemu obniżeniu względem komparatora (rysunek poniżej).



Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii, w odniesieniu do braku leczenia podtrzymującego (placebo) w horyzoncie 20 lat, przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: zestawienie kosztów i konsekwencji oraz analiza inkrementalna.

	Lynparza®	Placebo	Różnica
Lata życia (zdyskontowane)			
Przed progresją	2,163	0,741	1,422
Po progresji	0,834	1,213	-0,380
Łącznie	2,996	1,954	1,042

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



	Lynparza®	Placebo	Różnica
Liczba QALY (zdyskontowane)			
Przed progresją	1,712	0,586	1,126
Po progresji	0,571	0,831	-0,260
Łącznie	2,283	1,417	0,866

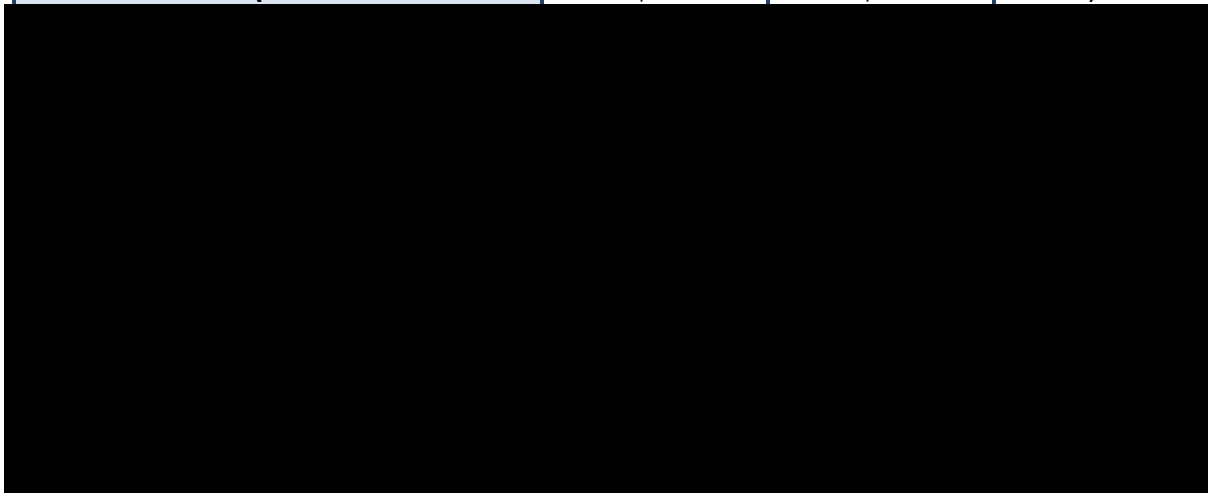
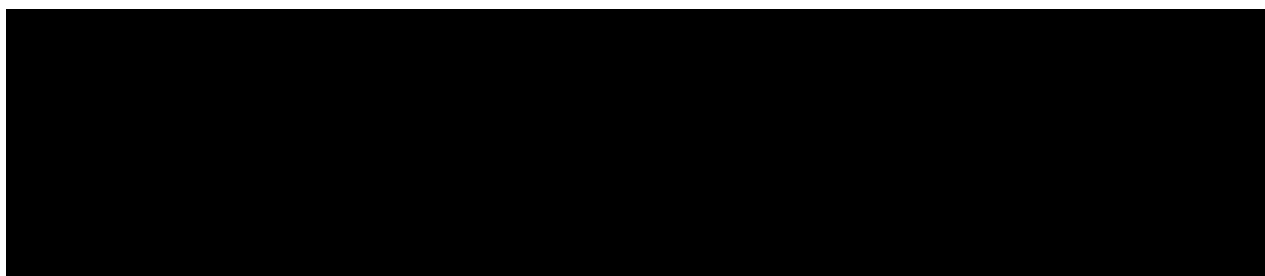
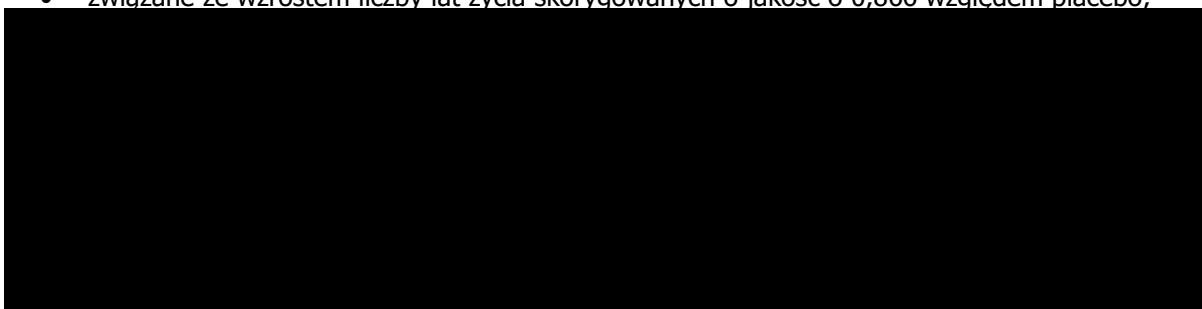


Tabela 26. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: progowe ceny Lynparza® (opakowanie 56 tabletek po 150 mg



W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii, w horyzoncie trwania życia jest (wartości zdyskontowane):

- związane ze wzrostem liczby lat życia o 1,042 względem placebo;
- związane ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość o 0,866 względem placebo;



Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w analizowanym wskazaniu jest związane [REDACTED]

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

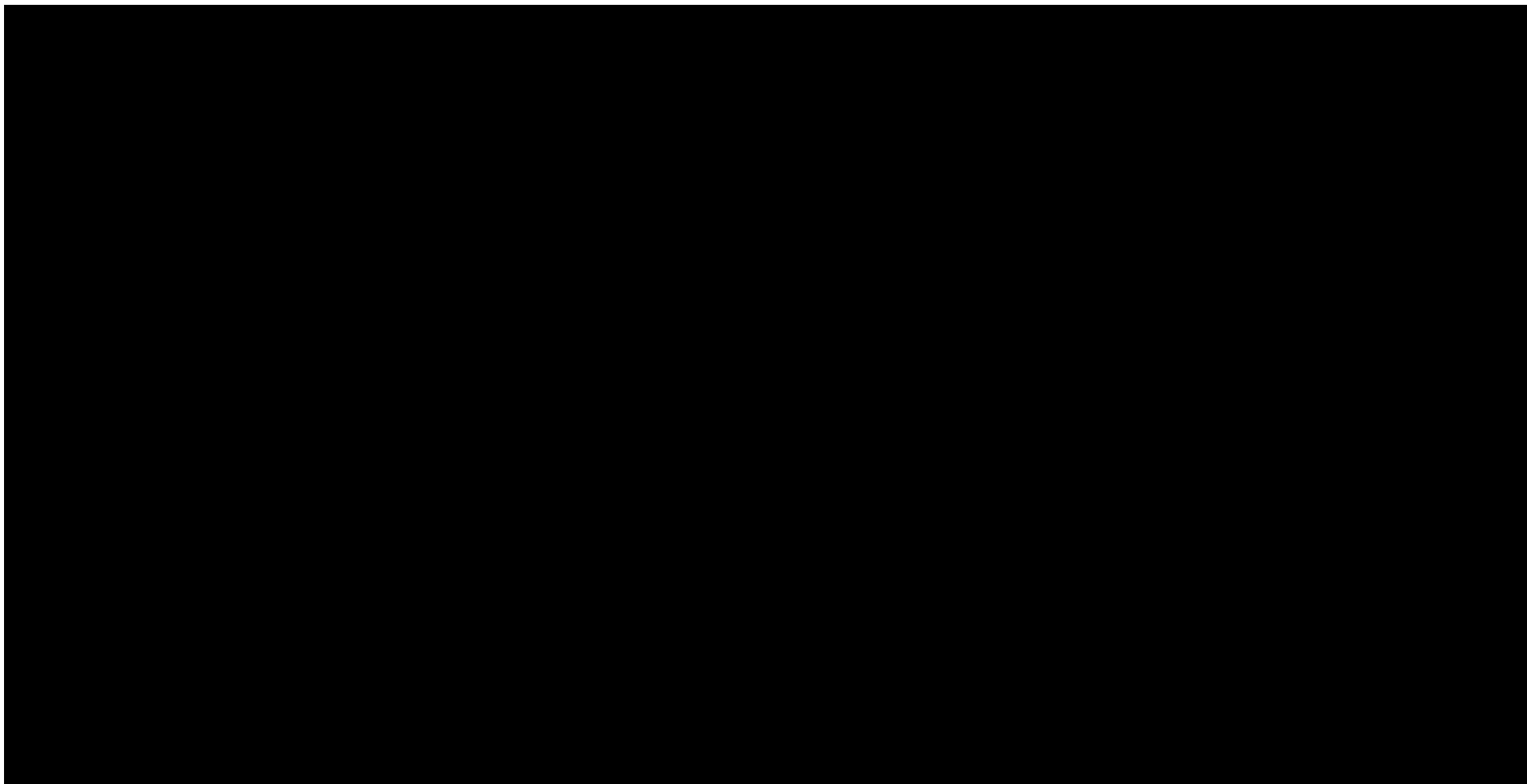
4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

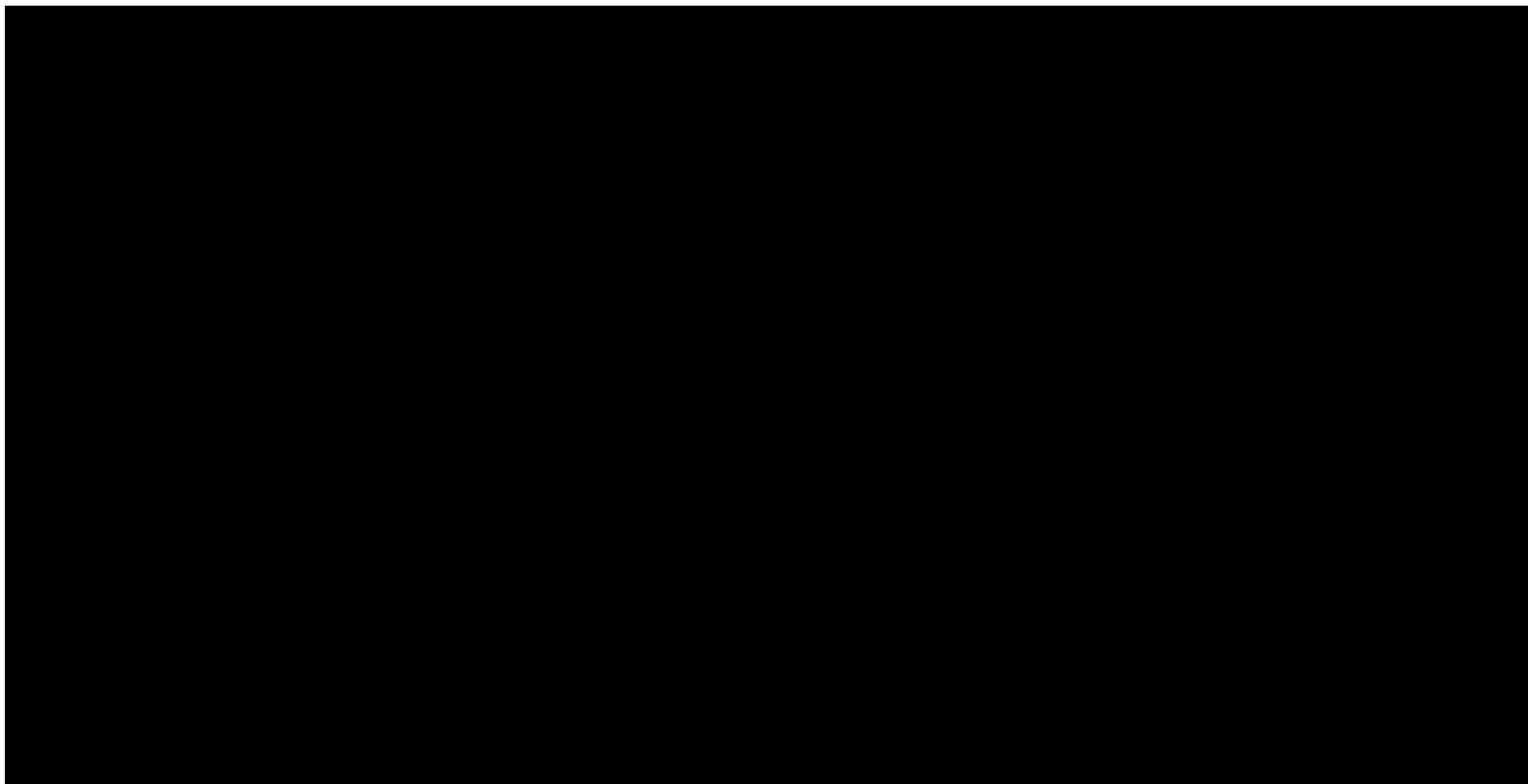
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „SA_CUA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.4. niniejszego opracowania.

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

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.





Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



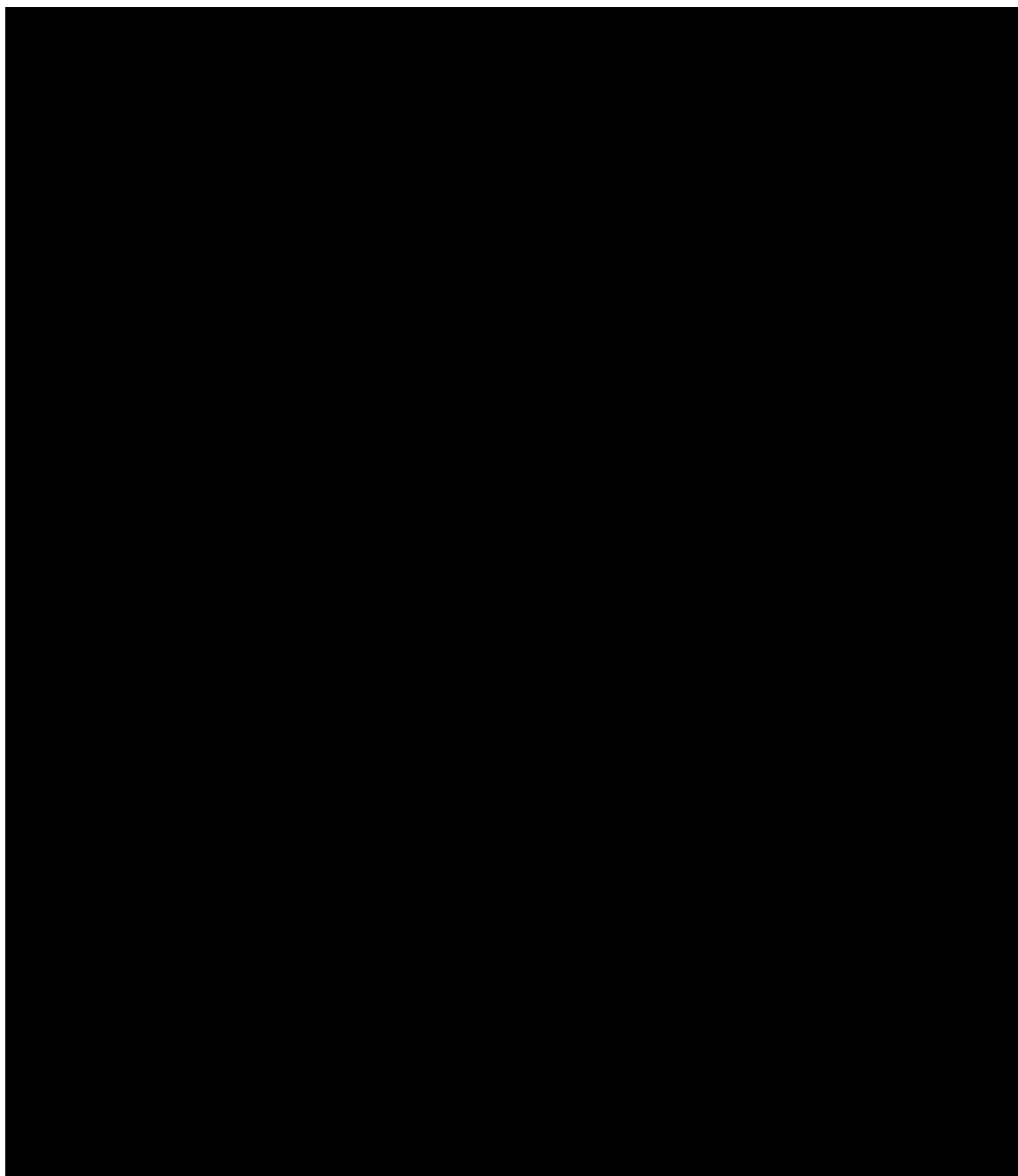
Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Na uwagę zasługuje fakt, że w analizie wrażliwości testowano modele zależne OS, PFS i TTD, które nie odzwierciedlają wyników zdrowotnych pacjentów z badania POLO (brak spełnienia kryterium proporcjonalności hazardów; por. rozdział 3.5.1.).

Model zależny OS, uwzględnienie subpopulacji pacjentów, u których chemioterapia trwała do 6 miesięcy, inne niż w analizie podstawowej modele OS olaparybu, inne niż w analizie podstawowej modele OS placebo, inne niż w analizie podstawowej modele TTD olaparybu i skrócenie horyzontu czasowego odpowiadały za najwyższą zmianę wysokości ICUR obserwowaną w analizie wrażliwości [REDAKTOWANE]

4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (subpopulacja pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem) przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKT] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Tabela 27. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.

[REDAKT]				
[REDAKT]				
QALY	Lynparza®, tabletki	2,289	1,674	2,931
	Placebo	1,430	1,140	1,785
	Różnica	0,859	0,154	1,525
[REDAKT]				
QALY	Lynparza®, tabletki	2,287	1,674	2,931
	Placebo	1,430	1,140	1,785
	Różnica	0,857	0,154	1,517
[REDAKT]				

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzono [REDAKT]
[REDAKT]
[REDAKT]
[REDAKT] Niemniej jednak ustalono, że prawdopodobieństwo zdarzenia, że stosowanie wnioskowanej technologii będzie wiązało się z przedłużeniem życia pacjentów z analizowanej populacji wyniosło około 99%; prawdopodobieństwo zdarzenia, że stosowanie wnioskowanej technologii będzie związane z większą liczbą QALY również określono na poziomie około 99%. W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

W analizie uwzględniono modelowanie oparte na funkcjach przeżycia (PSM). Modele tego typu są powszechnie stosowane i są standardowo wykorzystywane przede wszystkim do oceny interwencji wdrażanych przed końcem życia chorego. Model sparametryzowano wykorzystując przede wszystkim dane z ostatniego punktu czasowego badania POLO. Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności związanej z kluczowymi parametrami i założeniami modelu.

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano dostępność danych klinicznych dotyczących pacjentów z analizowanej populacji, przede wszystkim brak danych dotyczących walidacji prognoz dokonanych na podstawie danych z badania POLO. Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat wyników zdrowotnych stosowania uwzględnionych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji [41]. Jednocześnie, dane te cechują się najdłuższym okresem obserwacji z dostępnych dla wnioskowanej technologii w tym wskazaniu. Przed oceną kliniczną wnioskowanej technologii wśród pacjentów z rakiem trzustki nie przeprowadzono testowania genetycznego na obecność mutacji BRCA i dlatego brakuje danych umożliwiających ocenę długoterminowych efektów wśród tej populacji chorych.

Poczynione założenia w zakresie ekstrapolacji wyników zdrowotnych z badania POLO również należy zakwalifikować do ograniczeń. Niemniej jednak, analiza subpopulacji przeprowadzona w analizie wrażliwości wykazała, że analogiczne wyniki do pełnej populacji chorych z badania POLO otrzymano również w przypadku modelowania wyników dla większości populacji, w tym najliczniejszej wśród chorych uczestniczących w badaniu POLO, dotyczącej chorych po leczeniu FOLFIRINOX (129 pacjentów ze 154 uczestników badania POLO). Tylko w subpopulacji z okresem trwania chemioterapii przed włączeniem do badania POLO na poziomie ≤ 6 miesięcy odnotowano wyniki gorsze, niż obserwowano w analizie podstawowej. Niemniej jednak, wyniki dla komplementarnej subpopulacji (okres chemioterapii > 6 miesięcy) były zbliżone do wyników analizy podstawowej. Podważa to wyniki subpopulacji z okresem chemioterapii ≤ 6 miesięcy, gdyż w sytuacji dodatkowych korzyści tylko wśród pacjentów z okresem chemioterapii > 6 miesięcy analiza wykazałaby niższy ICUR (na średni wynik składałby się wynik z obydwu subpopulacji). Wyniki subpopulacji z okresem chemioterapii ≤ 6 miesięcy stanowią więc artefakt statystyczny, ograniczony ze względu na mniejszą liczebność analizowanej grupy chorych, nieodzwierciedlający docelowej populacji pacjentów i nieodzwierciedlający projektu badania klinicznego POLO (w badaniu włączano pacjentów po chemioterapii trwającej co najmniej 16 tygodni). W praktyce klinicznej długość chemioterapii będzie dostosowana do indywidualnych potrzeb chorego i do wnioskowanej populacji zaliczać się będą zarówno pacjenci leczeni ≤ 6 miesięcy jak i pacjenci leczeni > 6 miesięcy. Tym samym uznano, że wyniki dla większości analizowanych subpopulacji

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



potwierdzają wyniki analizy podstawowej i na tej podstawie zmniejszają niepewność w zakresie zmienności efektu analizowanego leczenia.

Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną w Polsce. Tym samym, w analizie kosztów wykorzystano założenia innych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania olaparybu w leczeniu raka jajnika, danych pochodzących z badania klinicznego POLO w zakresie rodzaju i długości stosowania chemioterapii kolejnych linii oraz własne założenia.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie zidentyfikowano błędów w modelu (w strukturze, formułach).

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.3.) zidentyfikowano 2 badania [63], [64].

Informacje na temat metod i wyników zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych.

	Model results	Model [64]	Model [63]
Populacja	Zgodna z POLO	Zgodna z POLO	Zgodna z POLO
Kraj	Polska	USA	Chiny
Horyzont czasowy	Dożywotni (20 lat)	Nie podano (dożywotni?)	5 lat
Stopy dyskontowe dla kosztów / efektów	5% / 3,5%	3% / 3%	3% / 3%
Perspektywa ekonomiczna	płatnika publicznego	płatnika	społeczna

	Model results	Model [64]	Model [63]
Dane kliniczne	Indywidualne dane z badania POLO (DCO2)	Dane sczytane z krzywych Kaplan-Meier publikacji [60] (DC01)	Dane sczytane z krzywych Kaplan-Meier publikacji [60] (DC01)
Modele PFS i OS Placebo PFS Placebo OS Olaparyb PFS Olaparyb OS	[REDACTED]	Royston/Parmar <i>spline</i> Log-normalny Log-logistyczny Royston/Parmar <i>spline</i>	Weibull Weibull Weibull Weibull
Wagi użyteczności PF Progresja Wpływ zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	0,81 0,58 -0,01 (stopień 1-2), -0,16 (stopień 3+)	0,81 0,73 Nie modelowany
Koszt olaparybu za dzień	[REDACTED]	244,52 USD (około 900 PLN)	97,08 USD (około 360 PLN)
Liczba QALY Olaparyb Placebo Różnica	2,283 1,417 0,866	1,38 1,86 0,48	1,91 1,22 0,69
ICUR	[REDACTED]	191 596 USD (około 704 tys. PLN)	34 122 USD (około 125 tys. PLN)

Zestawienie metod i wyników niniejszej analizy oraz opublikowanych analiz ekonomicznych [63], [64] zwraca uwagę na różnice w uwzględnionych danych klinicznych. W niniejszej analizie uwzględniono indywidualne dane pacjentów z przedłużonego okresu obserwacji względem danych opublikowanych w [60]. Opublikowane analizy wykorzystywały modele parametryczne dopasowane do danych sczytanych z wykresów publikacji [60]. Poza tym, modele uwzględnione w analizach [63], [64] wydają się jedynie w niewielkim stopniu pasować do danych Kaplan-Meier, podczas gdy modele uwzględnione w niniejszej analizie wydają się zadowalająco odzwierciedlać te dane (por. rozdział 3.5.1.).

Pomimo podobnych metod ekstrakcji danych i zbliżonych założeń modele [63] i [64] bardzo różnią się wynikami (np. różnica w QALY między porównywanym postępowaniem: 0,48 vs 0,69). Wyniki niniejszej analizy zdają się być zbliżone do wyników analizy [63] (np. różnica w QALY między porównywanym postępowaniem: 0,87 w horyzoncie dożywotnym niniejszej analizy vs 0,69 w horyzoncie 5-letnim analizy [63]).

Wszystkie analizy wykazały, że stosowanie olaparybu w miejsce placebo jest droższe i związane ze stosunkowo wysokim ICUR. Niemniej jednak, ze względu na różnice w perspektywie ekonomicznej i kosztach jednostkowych wyników kosztowych nie należy porównywać.

Podsumowując, wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych zdają się potwierdzać obecność dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii względem placebo, którego wysokość zdaje się być zgodna z wynikami niniejszej analizy tylko w przypadku badania [63].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

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

Nie są dostępne dane dotyczące długoterminowej obserwacji pacjentów z przerzutowym [REDACTED] rakiem trzustki i mutacją BRCA leczonych olaparybem, ponieważ wnioskowana technologia jest nowym lekiem w tym wskazaniu i nie ma innych interwencji zarejestrowanych w tej grupie chorych – uwzględnione dane z badania POLO odzwierciedlają najdłuższe okresy obserwacji takich pacjentów. Niemniej jednak, prognozy niniejszego modelu w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów niestosujących olaparybu zdają się być potwierdzone przez dostępne dane dotyczące wszystkich pacjentów z przerzutowym [REDACTED] rakiem trzustki (niezależnie od obecności mutacji BRCA). Brakuje jednak również informacji dotyczących tylko grupy pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby po chemioterapii.

Pięcioletnie przeżycie pacjenta w modelu w analizie podstawowej [REDACTED] podczas gdy dane z USA wskazują na pięcioletnie przeżycia pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki na poziomie 2,7% w latach 2008 – 2014 [68], a dane z południowych Niemiec - na pięcioletnie przeżycia wszystkich pacjentów z rakiem trzustki w zakresie od 6,4% wśród mężczyzn (95% CI: 4,1% – 10,1%) do 10,2% wśród kobiet (95% CI: 7,1% – 14,6%) [109]

Tabela 29. Walidacja zewnętrzna wyników modelu.

	Pięcioletni OS	Trzyletni OS	Mediana OS
Model (grupa placebo): przerzutowy gruczolakorak trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2 (choroba kontrolowana po chemioterapii)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Badanie POLO	-	17,8%	18,1 – 19,2 miesiąca
Przerzutowy rak trzustki. USA, 2008 – 2014 [68]	2,7%	-	-
Rak trzustki, ogółem. Niemcy, 2005 – 2016 [109]	Mężczyźni: 6,4%(95% CI: 4,1% – 10,1%) Kobiety: 10,2% (95% CI: 7,1% – 14,6%)	Mężczyźni: 9,8% (95% CI: 6,9% – 13,8%) Kobiety: 11,9% (95% CI: 8,6% – 16,4%)	-
Gruczolakorak trzustki z odległymi przerzutami leczony chemioterapią. Holandia, 2013 – 2016 [110]	-	2,2%	6,3 miesiąca
Gruczolakorak trzustki, ogółem. Holandia, 2013 – 2016 [110]	3,4%	5,4%	3,8 miesiąca
Przerzutowy rak trzustki, ogółem. Kuba 2000 – 2014 [111]	2,1% – 2,6%		

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu centralnego). Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z lepszymi wynikami zdrowotnymi, [redacted]

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

W chwili obecnej, w Polsce, nie ma możliwości stosowania inhibitorów PARP w leczeniu wszystkich pacjentów z rakiem trzustki. Jedynie niektórzy pacjenci teoretycznie mogą korzystać z tej technologii na podstawie indywidualnych wniosków w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Brakuje jednak informacji na temat liczby takich pacjentów.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy ci nie mają w chwili obecnej możliwości zastosowania inhibitora PARP. Postępowanie terapeutyczne opiera się na chemioterapii, która nie pozwala na uzyskanie zadowalających rokowań. Nie ma obecnie także żadnego dedykowanego leczenia w grupie pacjentów z przerzutowym [redacted] rakiem trzustki i mutacjami BRCA.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii w wyniku leczenia podtrzymującego olaparybem [41]. Wyniki przeprowadzonego modelowania świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii w ww. wskazaniu spowoduje przedłużenie życia bez progresji choroby średnio o 1,8 roku; pacjent leczony olaparybem przebywał co najmniej 3-krotnie dłużej w stanie bez progresji niż pacjent w grupie komparatora. Wspomniany efekt

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



przełożył się na przedłużenie dalszego życia pacjentów z analizowanej populacji średnio o 1,4 roku (określony w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości 95% CI: 0,2 – 2,7).

Ustalono, że pomimo tego, że leczenie olaparybem [REDACTED] pozwala na uzyskanie lepszych wyników zdrowotnych. Rak trzustki jest jednym z najbardziej agresywnych nowotworów z pięcioletnim przeżyciem pacjentów z rakiem przerzutowym wynoszącym około 2,7% [68]. Dodatkowo, dotychczas nie zidentyfikowano leczenia raka trzustki, które wiązałoby się ze znaczną poprawą rokowań. Aktualne postępowanie terapeutyczne opiera się na stosowaniu różnych schematów chemioterapii, z których najskuteczniejszymi wydają się być FOLFIRINOX (dostępny od 2011 roku) i nab-paklitaksel z gemcytabiną (dostępny od 2013 roku), obydwa cechujące się medianą PFS do 6 miesięcy. Perspektywy terapeutyczne również nie są zadowalające, gdyż większość badań klinicznych wśród pacjentów z rakiem trzustki kończy się niepowodzeniem (w ostatnich latach powiodło się tylko 4 z 30 badań w raku trzustki). Wśród pacjentów z rakiem trzustki przedłużenie mediany PFS o 3 miesiące (jak w przypadku leczenia podtrzymującego olaparybem w badaniu POLO) wydaje się być sukcesem terapeutycznym.

Olaparyb jest dedykowany [REDACTED] [115]) co ogranicza wpływ na budżet płatnika publicznego.

Tym samym, refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni stosowanie skutecznej opcji terapeutycznej wśród wybranej grupy pacjentów i pozwoli uzyskać u nich długotrwałą poprawę wyników zdrowotnych (poprawa jakości życia oraz przedłużenie życia zgodnie z wynikami niniejszej analizy); stosowanie olaparybu będzie odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby klinicznej pacjentów z analizowanej populacji, którzy w chwili obecnej cechują się kilkuprocentowym przeżyciem 5-letnim, a po zastosowaniu olaparybu mogą uzyskać średnio 1,4 dodatkowe lata życia (wynik określony w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości 95% CI: 0,2 – 2,7), tj. żyć dłużej o około 68% niż w chwili obecnej.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli na istotną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] rakiem trzustki, z mutacją w genie BRCA. Poprawa wyników zdrowotnych obserwowana była zarówno w badaniu POLO (np. przedłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji o około 3 miesiące, przedłużenie czasu do kolejnych linii leczenia: pierwszej i drugiej o odpowiednio około 4 i 5 miesięcy [41]) jak i w ramach niniejszej analizy (m.in. przedłużenie życia chorych bez progresji raka średnio o 1,8 roku; przedłużenie życia chorych o 1,4 roku).

W ramach niniejszej analizy ustalono, że korzyści kliniczne stosowania wnioskowanej technologii uzasadniają sugerowany sposób jej finansowania ze środków publicznych, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [115]).

Stosowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii w horyzoncie trwania życia było (wartości zdyskontowane):

- związane ze wzrostem liczby lat życia o 1,042 względem placebo;
- związane ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość o 0,866 względem placebo;

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej w przypadku realizacji każdego ze scenariuszy analizy wrażliwości.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Niemniej jednak ustalono, że prawdopodobieństwo zdarzenia, że stosowanie wnioskowanej technologii będzie wiązało się z przedłużeniem życia pacjentów z analizowanej populacji wyniosło około 99%; prawdopodobieństwo zdarzenia, że stosowanie wnioskowanej technologii będzie związane z większą liczbą QALY również określono na poziomie około 99%.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: wrzesień 2021).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o 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 OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, 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.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, wrzesień 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2021 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 48/2020 (Lynparza, tabletki w raku jajnika). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6616-48-2020-zlc>
- [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] NICE. TA440 Nanoliposomal irinotecan for treating pancreatic cancer after prior treatment with gemcitabine. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta440>
- [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.
-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



- [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 180/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. z późn. zm. www.nfz.gov.pl.
- [59] Katalog produktów odrębnych (1b). Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 14/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 21 stycznia 2021 r. www.nfz.gov.pl
- [60] Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park JO, Hochhauser D, Arnold D, Oh DY, Reinacher-Schick A, Tortora G, Algül H, O'Reilly EM, McGuinness D, Cui KY, Schlienger K, Locker GY, Kindler HL. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):317-327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387. Epub 2019 Jun 2. PMID: 31157963; PMCID: PMC6810605.
- [61] Hammel P, Kindler HL, Reni M, et al. Health-related quality of life in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer receiving maintenance olaparib. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1959-1968. doi:10.1093/annonc/mdz406
- [62] Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński Z. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2020. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf
- [63] Zhan M, Zheng H, Yang Y, He Z, Xu T, Li Q. Cost-Effectiveness Analysis of Maintenance Olaparib in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation Based on the POLO Trial. *Cancer Manag Res*. 2020 Dec 16;12:12919-12926. doi: 10.2147/CMAR.S283169. PMID: 33364840; PMCID: PMC7751318.
- [64] Wu B, Shi L. Cost-Effectiveness of Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Nov 2;18(11):1528-1536. doi: 10.6004/jnccn.2020.7587. PMID: 33152708.
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 5 do zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. www.nfz.gov.pl
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik nr 4 do zarządzenia nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 stycznia 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [67] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 118/2015 (Abraxane w raku trzustki). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4145-118-2015-zlc>
- [68] https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/results_merged/sect_22_pancreas.pdf
- [69] Ilıc M, Ilıc I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016 Nov 28;22(44):9694-9705. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694. PMID: 27956793; PMCID: PMC5124974.
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 29/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [71] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia) – 1e. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lutego 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 29/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [73] Yu J, Blackford AL, Dal Molin M, Wolfgang CL, Goggins M. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumour stages. *Gut*. 2015 Nov;64(11):1783-9. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308653. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25636698; PMCID: PMC4520782.
- [74] Katalog świadczeń do sumowania (1c). Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 14/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 21 stycznia 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [75] Garnier J, Ewald J, Marchese U, Gilibert M, Launay S, Moureau-Zabotto L, Poizat F, Giovannini M, Delpero JR, Turrini O. Outcomes of patients with initially locally advanced pancreatic adenocarcinoma who did not benefit from resection: a prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2020 Mar 12;20(1):203. doi: 10.1186/s12885-020-6690-1. PMID: 32164564; PMCID: PMC7068994.
- [76] Golan T, Kindler HL, Park JO, Reni M, Macarulla T, Hammel P, Van Cutsem E, Arnold D, Hochhauser D, McGuinness D, Locker GY, Goranova T, Schatz P, Liu YZ, Hall MJ. Geographic and Ethnic Heterogeneity of

- Germline BRCA1 or BRCA2 Mutation Prevalence Among Patients With Metastatic Pancreatic Cancer Screened for Entry Into the POLO Trial. *J Clin Oncol.* 2020 May 1;38(13):1442-1454. doi: 10.1200/JCO.19.01890. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32073954.
- [77] 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>
- [78] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4351.16.2016. www.aotmit.gov.pl (Opdivo)
- [79] Romanus D, Kindler HL, Archer L, Basch E, Niedzwiecki D, Weeks J, Schrag D; Cancer and Leukemia Group B. Does health-related quality of life improve for advanced pancreatic cancer patients who respond to gemcitabine? Analysis of a randomized phase III trial of the cancer and leukemia group B (CALGB 80303). *J Pain Symptom Manage.* 2012 Feb;43(2):205-17. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.09.001. Epub 2011 Nov 21. PMID: 22104618; PMCID: PMC3658140.
- [80] Katalog refundowanych substancji czynnych – 1t. Załącznik nr 3 do Zarządzenia Nr 28/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lutego 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [81] Katalog radioterapii (1d). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 października 2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [82] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) – 1b. Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. www.nfz.gov.pl.
- [83] Lien K, Tam VC, Ko YJ, Mittmann N, Cheung MC, Chan KK. Impact of country-specific EQ-5D-3L tariffs on the economic value of systemic therapies used in the treatment of metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol.* 2015 Dec;22(6):e443-52. doi: 10.3747/co.22.2592. PMID: 26715881; PMCID: PMC4687669.
- [84] Tam VC, Ko YJ, Mittmann N, Cheung MC, Kumar K, Hassan S, Chan KK. Cost-effectiveness of systemic therapies for metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol.* 2013 Apr;20(2):e90-e106. doi: 10.3747/co.20.1223. PMID: 23559890; PMCID: PMC3615875.
- [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] Attard CL, Brown S, Alloul K, Moore MJ. Cost-effectiveness of folfirinnox for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer. *Curr Oncol.* 2014 Feb;21(1):e41-51. doi: 10.3747/co.21.1327. PMID: 24523620; PMCID: PMC3921047.
- [88] Picozzi V, Narayanan S, Henry Hu X, Vacirca J. Health-Related Quality of Life in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2017 Mar;48(1):103-109. doi: 10.1007/s12029-016-9902-9. PMID: 28028766.
- [89] NICE. TA476 Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles with gemcitabine for untreated metastatic pancreatic cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta476>.
- [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] GUS. Trwanie życia w 2019 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html>
- [95] Komunikat dotyczący refundacji leków w 2010. Wielkość kwoty refundacji 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 2020 r.; <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-i-xii-2020>
- [96] Komunikat DGL z 20-03-2020. 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 czerwiec 2019 r.; www.nfz.gov.pl
- [97] https://www.onkonet.pl/dp_npp_raktrzustki.php
- [98] Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1605-17. doi: 10.1056/NEJMra0901557. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):298. PMID: 20427809.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



- [99] 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.
- [100] 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.
- [101] 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.
- [102] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl.
- [103] 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.
- [104] Ma SJ, Tovoli AJ, Hermann GM, Prezzano KM, Singh AK. Duration of chemotherapy prior to chemoradiation affects survival outcomes for resected stage I-II or unresected stage III pancreatic cancer. *Cancer Med*. 2019 Aug;8(9):4110-4123. doi: 10.1002/cam4.2326. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31183965; PMCID: PMC6675727.
- [105] Faisal F, Tsai HL, Blackford A, Olino K, Xia C, De Jesus-Acosta A, Le DT, Cosgrove D, Azad N, Rasheed Z, Diaz LA Jr, Donehower R, Laheru D, Hruban RH, Fishman EK, Edil BH, Schulick R, Wolfgang C, Herman J, Zheng L. Longer Course of Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiation Favors Better Survival Outcomes for Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2016 Feb;39(1):18-26. doi: 10.1097/COC.000000000000022. PMID: 24351782; PMCID: PMC4061284.
- [106] Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhier-Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux JL, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet JB; Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2395-2406. doi: 10.1056/NEJMoa1809775. PMID: 30575490.
- [107] Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, Rawcliffe CL, Bassi C, Stocken DD, Cunningham D, O'Reilly D, Goldstein D, Robinson BA, Karapetis C, Scarfe A, Lacaine F, Sand J, Izbicki JR, Mayerle J, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Lind PA, Middleton MR, Anthoney A, Sumpter K, Carter R, Büchler MW. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 20;32(6):504-12. doi: 10.1200/JCO.2013.50.7657. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24419109.
- [108] Wong W, Raufi AG, Safyan RA, i wsp. BRCA Mutations in Pancreas Cancer: Spectrum, Current Management, Challenges and Future Prospects. *Cancer Management and Research* 2020;12 2731-2742.
- [109] Grundmann N, Meisinger C, Trepel M, Müller-Nordhorn J, Schenkirsch G, Linseisen J. Trends in cancer incidence and survival in the Augsburg study region-results from the Augsburg cancer registry. *BMJ Open*. 2020 Aug 30;10(8):e036176. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036176. PMID: 32868355; PMCID: PMC7462243.
- [110] Latenstein AEJ, van der Geest LGM, Bonsing BA, Groot Koerkamp B, Haj Mohammad N, de Hingh IHJT, de Meijer VE, Molenaar IQ, van Santvoort HC, van Tienhoven G, Verheij J, Vissers PAJ, de Vos-Geelen J, Busch OR, van Eijck CHJ, van Laarhoven HWM, Besselink MG, Wilmink JW; Dutch Pancreatic Cancer Group. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2020 Jan;125:83-93. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.002. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31841792.
- [111] Azar I, Virk G, Esfandiari S, Wazir A, Mehdi S. Treatment and survival rates of stage IV pancreatic cancer at VA hospitals: a nation-wide study. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Aug;10(4):703-711. doi: 10.21037/jgo.2018.07.08. PMID: 31392051; PMCID: PMC6657314.
- [112] Materiały do zlecenia nr 215/2020 AOTMiT (Lynparza w raki piersi RDTL). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6971-215-2020-zlc>
- [113] https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1903387#article_letters
- [114] Shroff RT, Hendifar A, McWilliams RR, Geva R, Epelbaum R, Rolfe L, Goble S, Lin KK, Biankin AV, Giordano H, Vonderheide RH, Domchek SM. Rucaparib Monotherapy in Patients With Pancreatic Cancer and a Known Deleterious BRCA Mutation. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:PO.17.00316. doi: 10.1200/PO.17.00316. Epub 2018 May 16. PMID: 30051098; PMCID: PMC6057747.
- [115] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2021 roku.
- [116] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/018/AWA/18_OT.4331.3.2019_Onivyde_21.06.24_BIP_REOPT R.pdf

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Wejściowa charakterystyka pacjentów.	18
Tabela 2. Ocena statystyczna dopasowania modeli PFS.....	37
Tabela 3. Ocena statystyczna dopasowania modeli OS.....	41
Tabela 4. Porównanie wyników modelu z wynikami badania POLO.	42
Tabela 5. Ocena statystyczna dopasowania modeli TTD.....	47
Tabela 6. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w opracowaniu (liczba pacjentów i odsetek w grupie).	48
Tabela 7. Odsetek wykorzystania poszczególnych terapii kolejnych linii w badaniu POLO.	49
Tabela 8. Okres stosowania kolejnych linii leczenia.	50
Tabela 9. Wyniki EQ-5D-3L badania POLO według grupy i czasu w badaniu.	50
Tabela 10. Wyniki EQ-5D-3L badania POLO według grupy i statusu progresji, kontynuacji leczenia lub czasu do zgonu.	51
Tabela 11. Ocena dopasowania modeli wag użyteczności.....	51
Tabela 12. Parametry modelu oceniającego wagi użyteczności, dopasowanego do danych z badania POLO.	52
Tabela 13. Warianty oceny wag użyteczności uwzględnione w modelu.....	52
Tabela 14. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47].....	53
Tabela 15. Wycena procedur medycznych uwzględnionych w opracowaniu.	57
Tabela 16. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Lynparza® 150/100 mg, 56 tabletek.....	58
Tabela 17. Średni koszt jednostkowy substancji czynnych uwzględnionych w opracowaniu.	60
Tabela 18. Ocena kosztu monitorowania i podawania chemioterapii.....	61
Tabela 19. Tygodniowy koszt schematów kolejnych linii.....	61
Tabela 20. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI).	62
Tabela 21. Koszt opieki końca życia.	62
Tabela 22. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	63
Tabela 23. Scenariusze analizy wrażliwości.....	64
Tabela 24. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	67
Tabela 25. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: zestawienie kosztów i konsekwencji oraz analiza inkrementalna.	71
Tabela 26. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: progowe ceny Lynparza® (opakowanie 56 tabletek po 150 mg lub 100 mg). .	72
Tabela 27. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.....	78
Tabela 28. Wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych.	80
Tabela 29. Walidacja zewnętrzna wyników modelu.	82
Tabela 30. Eksperti, od których uzyskano wypełnione kwestionariusze.	93
Tabela 31. Ankieta.....	93
Tabela 32. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 15.04.2021).....	98
Tabela 33. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wag użyteczności.	101
Tabela 34. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	105
Tabela 35. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację analiz ekonomicznych (data ostatniego przeszukania 18.04.2021).	106
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 38. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	118

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Modelowany czas do dyskontynuacji terapii olaparybem.	14
Rysunek 2. Schemat modelu: charakter poczynionych obliczeń.	32
Rysunek 3. Schemat modelu: stany kliniczne i dozwolone (nieobserwowane bezpośrednio) przejścia między stanami.	32
Rysunek 4. Krzywe Kaplan-Meier PFS. Progresja wg badacza (DC02).	34
Rysunek 5. Wykres skumulowanego hazardu progresji.	36
Rysunek 6. Wykres reszt Schoenfelda dla PFS.	37
Rysunek 7. Krzywa Kaplan-Meier OS.	38
Rysunek 8. Wykres skumulowanego hazardu zgonu.	39
Rysunek 9. Wykres reszt Schoenfelda dla OS.	40
Rysunek 10. Porównanie przeżycia całkowitego w modelu w trakcie 20-letniego horyzontu czasowego ze średnim przeżyciem całkowitym osoby z populacji ogólnej będącej w wieku 57 lat (45,5% kobiet) [94].	42
Rysunek 11. Krzywe Kaplan-Meier TTD.	45
Rysunek 12. Wykres skumulowanego hazardu dyskontynuacji leczenia.	46
Rysunek 13. Wykres reszt Schoenfelda dla TTD.	47
Rysunek 14. Niezdyskontowane wyniki analizy ekonomicznej.	71

Rysunek 19. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).	100
Rysunek 20. selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	109

12. ANEKS

12.1. BADANIE ANKIETOWE

Mając na uwadze niepełne informacje dotyczące rozważanego wskazania, brakujące informacje zidentyfikowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski.

W zaprojektowanym przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym wzięło udział 3 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków medycznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z analizowanego zakresu).

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Eksperci, od których uzyskano wypełnione kwestionariusze.

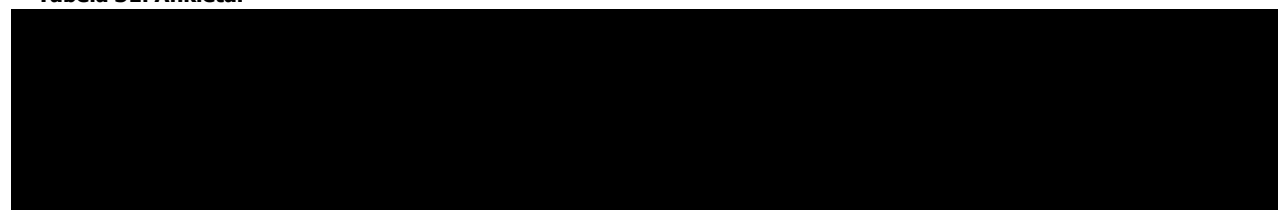
The content of Table 30 is completely redacted with a solid black rectangle.

Badanie przeprowadzono metodą ankiety bezpośredniej.

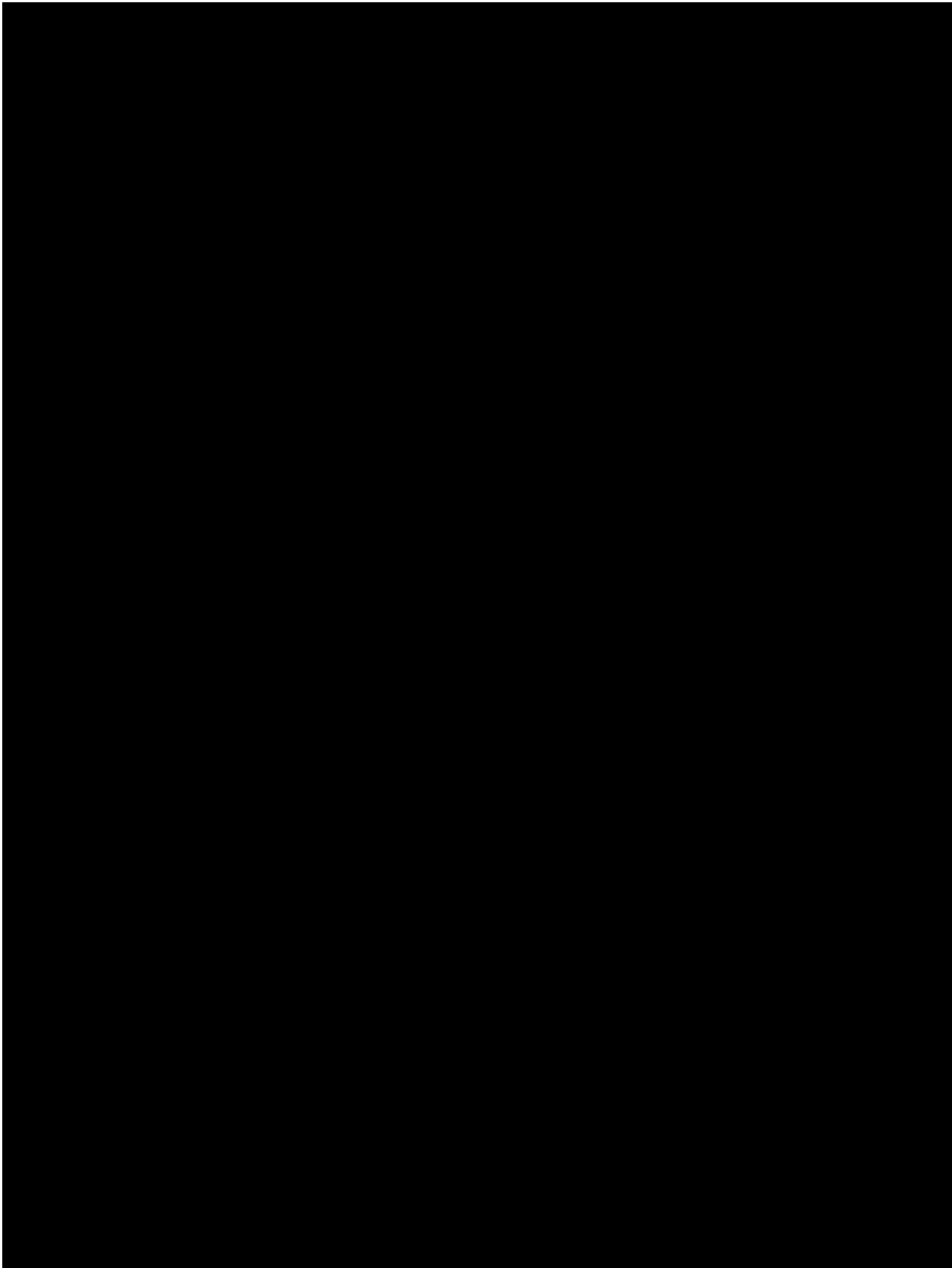
Poniżej przedstawiono ankietę wykorzystaną w badaniu.

Odpowiedzi ekspertów, ich opracowanie z syntezą oraz podsumowanie badania zamieszczono w części zasadniczej niniejszego raportu, raportu z analizy wpływu na budżet [115] oraz w arkuszu „Input_data” modelu dołączonego do opracowania.

Tabela 31. Ankieta.

The content of Table 31 is completely redacted with a solid black rectangle.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



12.2. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (poprzez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44] oraz zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska). Dodatkowo przeszukano portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.3.).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z rakiem trzustki – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z kontrolą choroby po zakończeniu chemioterapii I linii.

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

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z gruczolakorakiem trzustki (z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z kontrolą choroby po zakończeniu chemioterapii I linii),
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

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

-
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
 - nieadekwatna populacja (np. guz neuroendokryny trzustki).

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

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

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

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekkane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



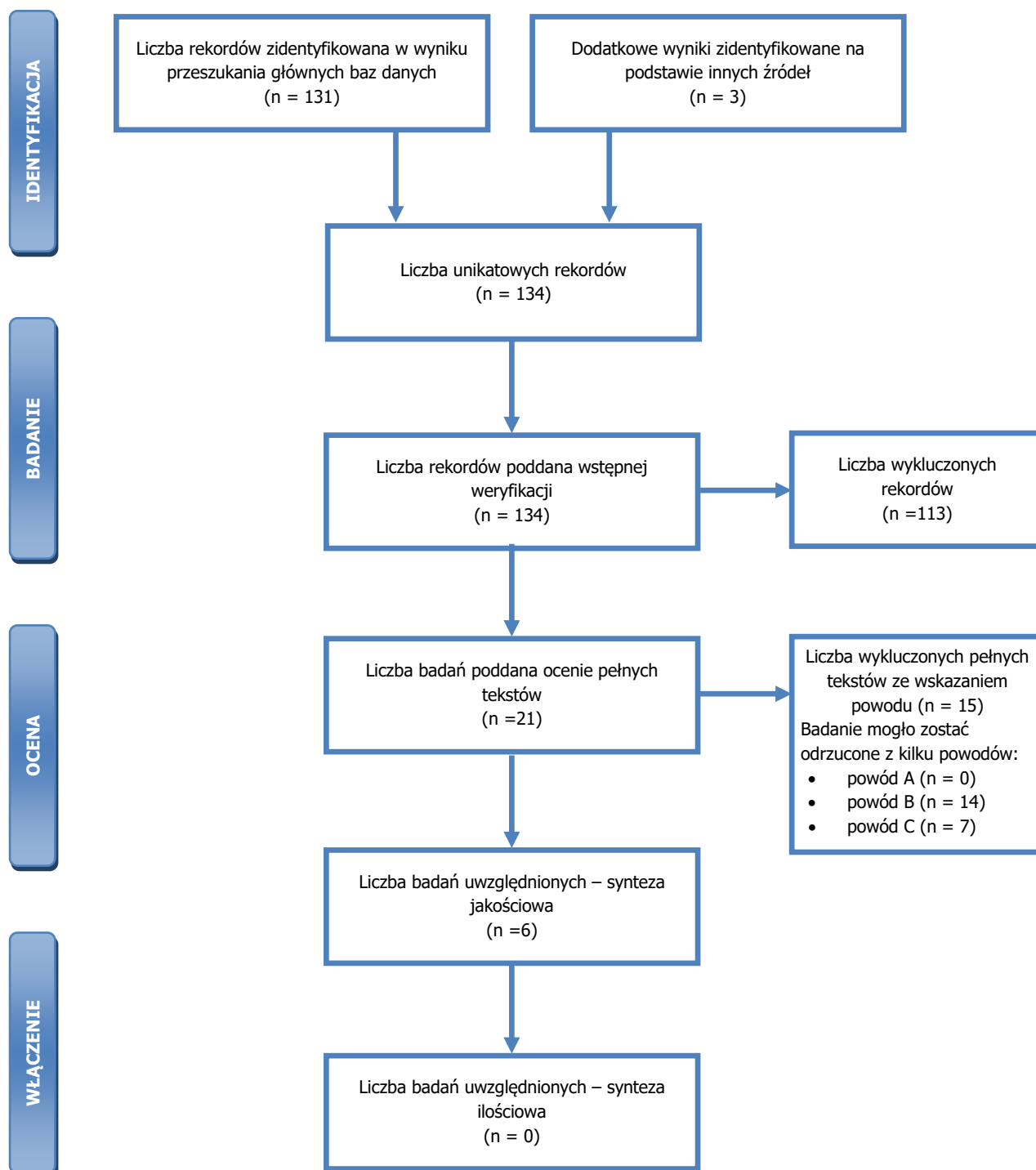
Tabela 32. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 15.04.2021).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	Populacja <i>(pancreatic OR pancreas) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas)</i>	140 536	194 430
#2	Punkty końcowe <i>qaly OR quality OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	2 301 492	887 347
#3	Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short form 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	141 304	10 999
#4	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com PubMed: #1 AND #2 AND #3 EMBASE: #1 AND #2 AND #3 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)	123	8
Suma rekordów		131	
Liczba unikatowych rekordów:		131	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie: a) przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [44], NIHR Health Technology Assessment programme (https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/), ISPOR Scientific Presentation Database (https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search) oraz Cochrane Library dla składowych wyrażen z zapytania #1; b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*; c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2021, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA+ NOWOTWORY TRZUSTKI		3 1) analiza danych jakości życia z badania POLO; materiał dostarczony wraz z modelem oryginalnym; 2) założenia modelu dla peg-irynotekanu przedkładanego NICE (TA440) [48] i nab-paclitakselu [89] 3) analiza ekonomiczna [64]	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		134	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		134	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		Liczba badań: 21	
sumarycznie**:		15	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
Liczba badań odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	0	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	14 DOI: 10.1186/s12904-020-00610-4; 10.1213/ANE.0000000000004425; 10.1016/j.pan.2019.09.001; 10.1016/j.jgo.2019.08.010; 10.2147/CMAR.S166713; 10.1016/j.ejca.2018.01.081; 10.1136/esmopen-2016-000151; 10.1007/s00280-017-3250-8; 10.1097/MPA.0000000000000756; 10.1001/jamaoncol.2016.5383; 10.1007/s40271-016-0190-z; 10.1007/s00268-013-2003-z; 10.1007/s00268-010-0883-8; 10.1159/000098177	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	7 DOI: 10.1186/s12904-020-00610-4; 10.1213/ANE.0000000000004425; 10.1016/j.pan.2019.09.001; 10.1016/j.ejca.2018.01.081; 10.1186/s12955-017-0711-z; 10.1007/s40271-016-0190-z; 10.1007/s00268-010-0883-8	
	inne:	0	
Liczba badań uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		6 POLO; [48]; [79]; [64]; [83]-[84] i [87]; [88]	

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Rysunek 19. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 6 badań (zestawów danych) zawierających informacje na temat wagi użyteczności związanych z rakiem trzustki.

Informacje na temat zidentyfikowanych źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych – źródła informacji na temat wagi użyteczności.

Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi
POLO	Badanie randomizowane wśród pacjentów z analizowanej populacji (olaparyb vs placebo), kwestionariusz EQ-5D-5L, 151 pacjentów		Analiza skorygowana o potencjalne czynniki zakłócające; wskazanie zgodne z wnioskowaną populacją; wartości uwzględniają specyficzne dla poszczególnych interwencji obniżenie jakości życia z powodu zdarzeń niepożądanych
NICE (TA440) [48], NICE (TA476) [89]	Na podstawie wyników badań: 1) badania CALGB 80303 [79] (dane EQ-5D z taryfami USA) 2) badania SIEGE oceniającego skuteczność nab-paklitakselu w I linii leczenia (mapowanie EORTC-QLQ-C30 do EQ-5D-3L/5L)	1) Wagi badania zostały skorygowane w oparciu o różnice w taryfach między UK a USA: a) przed progresją: 0,742 (średnio 0,80 przed korektą) b) z progresją: 0,671 (średnio 0,75 przed korektą) 2) badanie SIEGE: a) przed progresją: 0,79 (5L) i 0,70 (3L) b) z progresją: 0,75 (5L) i 0,65 (3L)	W trakcie 1 linii leczenia wśród chorych na zaawansowanego raka trzustki
CALGB 80303 [79] (uwzględnione w [63])	Badanie randomizowane wśród pacjentów zaawansowanym rakiem trzustki (86% z postacią przerzutową); badanie oceniające skuteczność gemcytabiny z bewacyzumabem względem samej gemcytabiny	Przed progresją: 0,79 (punkt początkowy) - 0,81 (po 8 tyg.) Z progresją: 0,77 (punkt początkowy, jeszcze przed progresją) - 0,73 (po 8 tyg.)	W trakcie 1 linii leczenia; punkt początkowy uwzględnia wartości sprzed wskazanymi zdarzeniami (progresja, odpowiedź na leczenie, uzyskanie kontroli choroby); dane dotyczą osobnych grup pacjentów: z lub bez progresji
[64]	Analiza ekonomiczna uwzględniająca wyniki badania CALGB 80303 [79] z założeniami w zakresie wagi użyteczności po progresji	a) przed progresją: 0,81 b) z progresją: 0,58	Brak szczegółowych informacji na temat źródła danych dla wagi po progresji
[83]-[84] i [87]	Badanie wśród 33 onkologów oceniających zdefiniowane stany kliniczne kwestionariuszem EQ-5D-3L	Stabilna choroba: 0,630 do 0,812 w zależności od taryf Tylko opieka wspomagająca: -0,250 do 0,221 Oceniono wpływ zdarzeń niepożądanych na wagi użyteczności	Brak pacjentów z progresją; oceniono preferencje onkologów
Picozzi 2016[88]	Badanie przekrojowe wśród 72 pacjentów z przerzutowym rakiem	1L: 0,75 PR/SD: 0,80 PD: 0,78	Badanie przekrojowe, podane wagi dotyczą osobnych grup pacjentów

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Badanie	Opis badania	Podstawowe wyniki	Uwagi
	trzustki przed leczeniem (1L), z kontrolą choroby w trakcie leczenia (PR/SD) oraz po progresji (PD) w trakcie leczenia nab-paklitakselem z gemcytabiną w USA. Kwestionariusz EQ-5D z taryfami USA.		

12.3. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

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

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

Kryteria włączenia:

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

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej (np. leczenie raka piersi lub raka jajnika),
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak olaparybu w tabletkach, np. olaparyb w kapsułkach w leczeniu nawrotowego raka),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

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

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

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

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

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

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



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

Tabela 34. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



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

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

Tabela 35. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację analiz ekonomicznych (data ostatniego przeszukania 18.04.2021).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>olaparib OR lynparza</i>	6	1 725	6 244
#2	Populacja <i>(pancreatic OR pancreas) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas)</i>	349	140 611	194 523

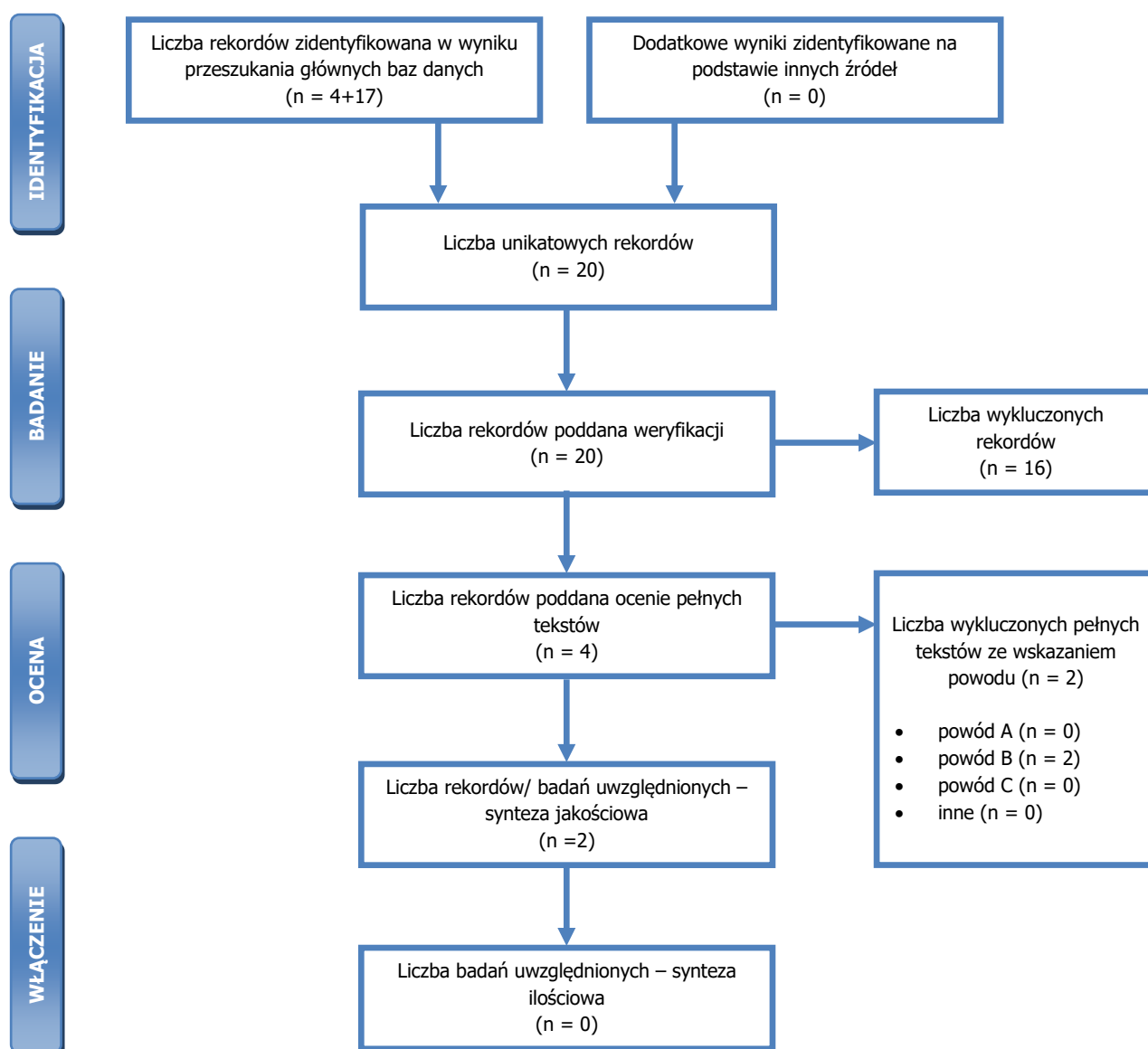
Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#3	<p>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</p> <p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmaco-economic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	909 594	1 265 032
#4	<p>Podsumowanie</p> <p>CRD: #1 AND #2 IN NHSEED, HTA</p> <p>PubMed: #1 AND #2 AND #3</p> <p>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	0	4	17
Suma rekordów			21	
Liczba unikatowych rekordów:			20	
Dodatkowe źródła informacji*:			0	

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekkane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		20	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		20	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		4	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:		2	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		2	DOI: 10.1200/PO.16.00046 https://ijgc.bmj.com/content/30/Suppl_3/A47.2
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		0	
	• inne:		0	
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		2 [63], [64]	

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



Rysunek 20. selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania [63], [64].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



12.4. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

			Liczba QALY		
			Lynparza	placebo	Różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,283	1,417	0,866
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,007	1,413	0,594
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,283	1,417	0,866
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,664	1,505	1,159
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,478	1,507	0,971
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,873	1,358	0,514
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,293	1,488	0,805
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,164	1,364	0,800
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,377	1,508	0,870
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,360	1,486	0,875
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,334	1,495	0,839
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,056	1,307	0,749
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,235	1,304	0,932
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,380	1,539	0,841
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,231	1,399	0,831
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,333	1,434	0,899
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,260	1,384	0,876
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,305	1,449	0,856
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,283	1,417	0,866
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,283	1,417	0,866
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2,283	1,417	0,866

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



	Liczba QALY		
	Lynparza	placebo	Różnica
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,208	1,417	0,791
	2,304	1,417	0,887
	2,304	1,417	0,887
	2,296	1,417	0,879
	2,275	1,417	0,858
	2,330	1,417	0,913
	2,283	1,403	0,880
	2,283	1,408	0,875
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,865
	2,283	1,414	0,869
	2,283	1,460	0,823
	1,813	1,417	0,396
	1,857	1,417	0,440
	2,334	1,417	0,917
	2,355	1,417	0,938
	2,115	1,417	0,698
	2,092	1,417	0,675
	2,283	1,370	0,913
	2,283	1,647	0,635
	2,283	1,628	0,654
	2,283	1,364	0,918
	2,283	1,403	0,880
	2,283	1,325	0,958

	Liczba QALY		
	Lynparza	placebo	Różnica
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,168	1,396	0,773
	2,285	1,419	0,866
	2,299	1,411	0,887
	2,283	1,417	0,866
	2,141	1,434	0,707
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



	Liczba QALY		
	Lynparza	placebo	Różnica
[REDACTED]	2,283	1,417	0,866
[REDACTED]	2,007	1,413	0,594
[REDACTED]	2,283	1,417	0,866
[REDACTED]	2,664	1,505	1,159
[REDACTED]	2,478	1,507	0,971
[REDACTED]	1,873	1,358	0,514
[REDACTED]	2,293	1,488	0,805
[REDACTED]	2,164	1,364	0,800
[REDACTED]	2,377	1,508	0,870
[REDACTED]	2,360	1,486	0,875
[REDACTED]	2,334	1,495	0,839
[REDACTED]	2,056	1,307	0,749
[REDACTED]	2,235	1,304	0,932
[REDACTED]	2,380	1,539	0,841
[REDACTED]	2,231	1,399	0,831
[REDACTED]	2,333	1,434	0,899
[REDACTED]	2,260	1,384	0,876
[REDACTED]	2,305	1,449	0,856
[REDACTED]	2,283	1,417	0,866
[REDACTED]	2,283	1,417	0,866
[REDACTED]	2,283	1,417	0,866
[REDACTED]	2,283	1,417	0,866
[REDACTED]	2,283	1,417	0,866
[REDACTED]	2,283	1,417	0,866
[REDACTED]	2,283	1,417	0,866
[REDACTED]	2,283	1,417	0,866
[REDACTED]	2,283	1,417	0,866

	Liczba QALY		
	Lynparza	placebo	Różnica
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,208	1,417	0,791
	2,304	1,417	0,887

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



	Liczba QALY		
	Lynparza	placebo	Różnica
	2,304	1,417	0,887
	2,296	1,417	0,879
	2,275	1,417	0,858
	2,330	1,417	0,913
	2,283	1,403	0,880
	2,283	1,408	0,875
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,865
	2,283	1,414	0,869
	2,283	1,460	0,823
	1,813	1,417	0,396
	1,857	1,417	0,440
	2,334	1,417	0,917
	2,355	1,417	0,938
	2,115	1,417	0,698
	2,092	1,417	0,675
	2,283	1,370	0,913
	2,283	1,647	0,635
	2,283	1,628	0,654
	2,283	1,364	0,918
	2,283	1,403	0,880
	2,283	1,325	0,958
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866

	Liczba QALY		
	Lynparza	placebo	Różnica
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,168	1,396	0,773
	2,285	1,419	0,866
	2,299	1,411	0,887
	2,283	1,417	0,866
	2,141	1,434	0,707
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866
	2,283	1,417	0,866

* ceny progowe (ceny zbytu netto).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 38. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	wrzesień 2021
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 września 2021
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje kwiecień 2021
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 25- Tabela 26.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z	TAK	Tabela 25- Tabela 26.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	TAK	Tabela 25- Tabela 26.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	TAK	Tabela 25- Tabela 26.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? 	TAK	Tabela 25- Tabela 26.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 24.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 24.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania 	TAK	Tabela 25- Tabela 26.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Tabela 25- Tabela 26.; Por. rozdziału 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakości, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakości, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast 	TAK	Rozdział 4.2.	-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wartości użytych w analizie podstawowej?			
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabela 34., Tabela 35	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie 	TAK	Tabela 32.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?			
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?? 	TAK	Rysunek 20.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rysunek 19.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze	TAK	Rozdział 2.2.	-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?			
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenie technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazdkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami)	TAK	Rozdział 6.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?			
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

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

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